

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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

Opdualag 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab. Un flacon de 20 mL contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab.

Le nivolumab et le relatlimab sont des anticorps monoclonaux humains de type immunoglobuline G4 (IgG4) produits sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Liquide clair à opalescent, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempt de particules. Le pH de la solution est approximativement de 5,8 et l'osmolalité approximativement de 310 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opdualag est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Les patients traités par Opdualag doivent recevoir la carte patient et être informés des risques liés à l'utilisation d'Opdualag (voir également la notice).

Analyse de l'expression de PD-L1

La sélection des patients pouvant recevoir le traitement par Opdualag doit reposer sur le niveau d'expression tumorale de PD-L1, confirmée par un test validé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Posologie

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est de 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab toutes les 4 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Cette dose est établie pour les patients adolescents pesant au moins 30 kg (voir rubrique 5.2).

Le traitement par Opdualag doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé, ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus 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 sécurité et la tolérance de chaque patient. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 1. Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées à la rubrique 4.4.

Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par Opdualag

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	Pneumopathie de grade 2	Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de grade 2 ou 3	Suspendre la ou les doses 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	Arrêter définitivement le traitement
Hépatite d'origine immunologique	Augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT) ou des alanine aminotransférases (ALAT) supérieure à 3 fois et jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN	Suspendre la ou les doses jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 5 fois la LSN, indépendamment de la valeur de référence ou Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN ou Augmentation concomitante des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois la LSN et augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Élévation de la créatinine de grade 2 ou 3	Suspendre la ou les doses jusqu'au retour de la créatinine à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Élévation de la créatinine de grade 4	Arrêter définitivement le traitement

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification de traitement
Endocrinopathies d'origine immunologique	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de grade 2 ou 3 Insuffisance surrénalienne de grade 2 Diabète de grade 3	Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être poursuivi en cas de traitement hormonal substitutif ^a tant qu'il n'y a pas de symptômes
	Hypothyroïdie de grade 4 Hyperthyroïdie de grade 4 Hypophysite de grade 4 Insuffisance surrénalienne de grade 3 ou 4 Diabète de grade 4	Arrêter définitivement le traitement
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	Éruption cutanée de grade 3	Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET)	Suspendre la ou les doses
	Éruption cutanée de grade 4 Confirmation de SJS/NET	Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.4)
Myocardite d'origine immunologique	Myocardite de grade 2	Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ^b
	Myocardite de grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la ou les doses
	Grade 4 ou grade 3 récidivant ; grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Arrêter définitivement le traitement

Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a La recommandation pour l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif est fournie à la rubrique 4.4.

^b La tolérance de la reprise du traitement par Opdualag chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données des patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données des patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Mode d'administration

Opdualag doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

Opdualag ne doit être administré ni en injection rapide ni en bolus intraveineux.

Opdualag peut être utilisé sans dilution ou être dilué 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 %) (voir rubrique 6.6).

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Évaluation du statut PD-L1

Pour évaluer le statut PD-L1 de la tumeur, il est important d'employer une méthodologie fiable et dûment validée.

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir en cas d'association du nivolumab avec le relatlimab, nécessitant une prise en charge appropriée, incluant l'instauration de corticoïdes et des modifications de traitement (voir rubrique 4.2).

Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), puisqu'un effet indésirable avec Opdualag peut 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. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, Opdualag doit être suspendu et des corticoïdes doivent être 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 ou une récurrence de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non corticostéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

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

Opdualag 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.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, dont un cas d'issue fatale, ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab (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), une dyspnée et une hypoxie. Les étiologies infectieuses et pathologiques doivent être éliminées.

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

En cas de pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de grade 2, Opdualag doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée. Après amélioration, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'instauration 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 Opdualag doit être arrêté définitivement.

Colite d'origine immunologique

Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab (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 et/ou de sang dans les selles. Une infection / réactivation du cytomégalovirus (CMV) a été rapportée chez des patients ayant des colites d'origine immunologique réfractaires aux corticoïdes. Les étiologies infectieuses et autres des diarrhées doivent être exclues, par conséquent, des analyses de laboratoire appropriées et des examens complémentaires doivent être effectués. Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

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

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

En cas de diarrhée ou de colite de grade 2, Opdualag 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, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'instauration d'une corticothérapie, la dose de corticoïdes doit être augmentée à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et Opdualag doit être arrêté définitivement.

Hépatite d'origine immunologique

Des hépatites sévères ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab (voir rubrique 4.8). 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. Les étiologies infectieuses et pathologiques doivent être éliminées.

En cas d'augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 5 fois la LSN, indépendamment de la valeur de référence, d'augmentation de la bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN, d'augmentation concomitante des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN, Opdualag doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée.

En cas d'augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois et jusqu'à 5 fois la LSN, ou en cas d'augmentation de la bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN, Opdualag doit être suspendu. Les augmentations persistantes des valeurs biologiques doivent être prises en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'instauration d'une corticothérapie, la dose de corticoïdes doit être augmentée à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et Opdualag doit être arrêté définitivement.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

Des néphrites et des dysfonctions rénales sévères ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrite ou de dysfonction rénale. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sanguine. Toute autre étiologie pathologique doit être écartée.

En cas d'élévation de grade 4 de la créatinine sanguine, Opdualag doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée.

En cas d'élévation de grade 2 ou 3 de la créatinine sanguine, Opdualag doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée. Après amélioration, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'instauration d'une corticothérapie, la dose de corticoïdes doit être augmentée à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et Opdualag doit être arrêté définitivement.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne (incluant l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme) et diabète sucré, ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab. Des cas d'acidocétose diabétique ont été observés avec le nivolumab en monothérapie et sont susceptibles de survenir avec le nivolumab associé au relatlimab (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes cliniques et de symptômes d'endocrinopathie et d'hyperglycémie, ou 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 l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel et une hypotension, ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente. À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique.

Troubles de la thyroïde

En cas d'hypothyroïdie symptomatique, Opdualag doit être suspendu et une hormonothérapie thyroïdienne substitutive doit être instaurée, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, Opdualag doit être suspendu et un traitement par antithyroïdiens doit être instauré, 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, Opdualag 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 hormonal substitutif approprié est utilisé. Opdualag doit être arrêté définitivement en cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie pouvant menacer le pronostic vital (grade 4).

Insuffisance surrénalienne

Opdualag doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénalienne sévère (grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (grade 4). En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de

grade 2, Opdualag doit être suspendu et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être instaurée, si nécessaire. La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormones doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

Hypophysite

Opdualag doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite pouvant menacer le pronostic vital (grade 4). En cas d'hypophysite symptomatique de grade 2 ou 3, Opdualag doit être suspendu et un traitement hormonal substitutif doit être instauré, si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aiguë de l'hypophyse, une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement hormonal substitutif approprié est utilisé.

Diabète sucré

En cas de diabète symptomatique, Opdualag doit être suspendu et un traitement substitutif par insuline doit être instauré, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé. Opdualag doit être arrêté définitivement en cas de diabète pouvant menacer le pronostic vital.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des éruptions cutanées sévères ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab (voir rubrique 4.8). Opdualag doit être suspendu en cas d'éruption cutanée de grade 3, et il doit être arrêté en cas d'éruption cutanée de grade 4. Les éruptions cutanées sévères doivent être prises en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

De rares cas de SJS et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le nivolumab en monothérapie et sont susceptibles de survenir avec le nivolumab associé au relatlimab. En cas de suspicion de signes ou symptômes de SJS ou de NET, Opdualag doit être suspendu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient reçoit un diagnostic confirmé de SJS ou de NET lors de l'utilisation d'Opdualag, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (voir rubrique 4.2).

L'utilisation d'Opdualag doit être considérée avec précaution 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.

Myocardite d'origine immunologique

Des myocardites d'origine immunologique sévères ont été observées avec le nivolumab associé au relatlimab. Le diagnostic de myocardite exige un haut degré de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour déterminer l'existence potentielle d'une myocardite. Si une myocardite est suspectée, l'administration immédiate d'une dose élevée de stéroïdes (prednisone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour) et une consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostique, selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées. Une fois qu'un diagnostic de myocardite est établi, Opdualag doit être suspendu ou arrêté définitivement, conformément aux indications ci-dessous.

En cas de myocardite de grade 3 ou 4, Opdualag doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée (voir rubrique 4.2).

En cas de myocardite de grade 2, Opdualag doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée. Après amélioration, la reprise d'Opdualag peut être envisagée après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'instauration 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 Opdualag doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs suivants ont été rarement rapportés chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab : uvéite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, myosite/rhabdomyolyse, encéphalite, anémie hémolytique et maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs supplémentaires suivants ont été rarement rapportés avec le nivolumab en monothérapie ou avec le nivolumab associé à d'autres médicaments approuvés : démyélinisation, neuropathie auto-immune (incluant une parésie des nerfs facial et abducens), myasthénie grave, syndrome myasthénique, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, hypoparathyroïdie et cystite non infectieuse.

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. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, Opdualag doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, Opdualag peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Opdualag 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.

Autres mises en garde et précautions importantes, y compris effets de classe

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Le traitement par nivolumab en association avec le relatlimab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une transplantation d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par nivolumab en association avec le relatlimab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont été observés avec le nivolumab en monothérapie, avec le nivolumab associé au relatlimab ou avec le nivolumab associé à d'autres médicaments, dont un cas d'issue fatale avec le nivolumab associé au relatlimab. L'administration du nivolumab en association avec le relatlimab doit être effectuée avec précaution. Si une LHH est confirmée, l'administration du nivolumab en association avec le relatlimab doit être arrêtée et un traitement contre la LHH doit être instauré.

Chez les patients traités par nivolumab avant ou après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), des cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) sévères et d'apparition rapide, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. Le traitement par nivolumab en association avec le relatlimab peut augmenter le risque de GVHD sévère et de décès chez les patients ayant eu une GCSH allogénique antérieure, principalement chez ceux ayant un antécédent de GVHD. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par nivolumab en association avec le relatlimab et le risque de GVHD chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les études cliniques portant sur le nivolumab en association avec le relatlimab (voir rubrique 4.8). En cas de réaction liée à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdualag doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré. Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdualag sous surveillance étroite et un traitement préventif suivant les recommandations locales pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Patients exclus de l'étude clinique pivot sur le mélanome avancé

Les patients présentant une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant un traitement systémique impliquant la prise de doses modérées à élevées de corticoïdes ou de médicaments immunosuppresseurs, un mélanome uvéal, des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ou non traitées, ou encore ceux présentant des antécédents de myocardite, une augmentation des taux de troponine supérieure à 2 fois la LSN ou un indice de performance de l'ECOG ≥ 2 , ont été exclus de l'étude clinique pivot portant sur le nivolumab en association avec le relatlimab. En

l'absence de données, le nivolumab en association avec le relatlimab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque au cas par cas.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Opdualag. Le patient recevra la carte patient et devra toujours la garder sur lui.

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

Le nivolumab et le relatlimab sont tous deux des anticorps monoclonaux humains. Ainsi, aucune étude n'a été réalisée sur les interactions. Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les substances actives, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques du relatlimab ou du nivolumab.

Compte tenu de l'absence de modulation significative des cytokines par le nivolumab et le relatlimab et donc, de l'absence d'influence sur l'expression des enzymes du cytochrome P450, le nivolumab et le relatlimab ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques des autres substances actives métabolisées par les enzymes CYP.

Immunosuppression systémique

L'utilisation de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs à l'inclusion doit être évitée avant de commencer le nivolumab en association avec le relatlimab, du fait de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Cependant, les corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du nivolumab en association avec le relatlimab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

L'utilisation d'Opdualag n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu ne dépasse le risque potentiel. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'Opdualag.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du nivolumab en association avec le relatlimab chez la femme enceinte. D'après son mécanisme d'action et les données issues des études effectuées chez l'animal, le nivolumab en association avec le relatlimab peut nuire au développement du fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Les études effectuées chez des animaux traités par nivolumab ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et le nivolumab et le relatlimab sont des IgG4 ; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission du nivolumab ou du relatlimab de la mère vers le fœtus. L'utilisation d'Opdualag n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu ne dépasse le risque potentiel.

Allaitement

On ne sait pas si le nivolumab et/ou le relatlimab sont excrétés dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, mais leur concentration diminue rapidement jusqu'à un niveau faible. Ainsi, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, Opdualag peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire.

Fertilité

Aucune étude permettant d'évaluer l'effet du nivolumab et/ou du relatlimab sur la fertilité n'a été effectuée. En conséquence, l'effet du nivolumab et/ou du relatlimab 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

Opdualag a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Du fait des effets indésirables potentiels, tels que la fatigue et les sensations vertigineuses (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 qu'Opdualag n'altère pas leur vigilance.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le nivolumab en association avec le relatlimab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés » ci-dessous). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : fatigue (41 %), douleurs musculo-squelettiques (32 %), éruption cutanée (29 %), arthralgie (26 %), diarrhée (26 %), prurit (26 %), céphalées (20 %), nausées (19 %), toux (16 %), appétit diminué (16 %), hypothyroïdie (16 %), douleurs abdominales (14 %), vitiligo (13 %), fièvre (12 %), constipation (11 %), infection des voies urinaires (11 %), dyspnée (10 %) et vomissements (10 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les suivants : insuffisance surrénalienne (1,4 %), anémie (1,4 %), dorsalgie (1,1 %), colite (1,1 %), diarrhée (1,1 %), myocardite (1,1 %), pneumonie (1,1 %) et infection des voies urinaires (1,1 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) était de 43 % pour le nivolumab en association avec le relatlimab et de 35 % chez les patients traités par nivolumab seul.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité du nivolumab en association avec le relatlimab a été évaluée chez 355 patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (étude CA224047). Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, avec un suivi médian de 19,94 mois, sont présentés dans le Tableau 2. Les fréquences indiquées dans le Tableau 2 ci-dessus reposent sur les fréquences des effets indésirables toutes causes confondues. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 2 : Effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques

Infections et infestations	
Très fréquent	infection des voies urinaires
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Peu fréquent	folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie ^a , lymphopénie ^a , neutropénie ^a , leucopénie ^a
Fréquent	thrombopénie ^a , éosinophilie
Peu fréquent	anémie hémolytique
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie
Fréquent	insuffisance surrénalienne, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite
Peu fréquent	hypopituitarisme, hypogonadisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	appétit diminué
Fréquent	diabète sucré, hypoglycémie ^a , perte de poids, hyperuricémie, hypoalbuminémie, déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, dysgueusie
Peu fréquent	encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique
Affections oculaires	
Fréquent	uvéïte, défauts visuels, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale
Peu fréquent	maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, hyperhémie oculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	myocardite
Peu fréquent	épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent	phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^b , congestion nasale
Peu fréquent	asthme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation
Fréquent	colite, pancréatite, gastrite, dysphagie, stomatite, sécheresse buccale
Peu fréquent	œsophagite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite
Peu fréquent	cholangite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée, vitiligo, prurit
Fréquent	alopécie, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité, sécheresse cutanée
Peu fréquent	pemphigoïde, psoriasis, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleurs musculo-squelettiques, arthralgie
Fréquent	arthrite, spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Peu fréquent	myosite, syndrome de Sjögren, pseudopolyarthrite rhizomélitique, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale, protéinurie
Peu fréquent	néphrite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre
Fréquent	œdème, syndrome grippal, frissons

Investigations	
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT ^a , augmentation du taux d'ALAT ^a , hyponatrémie ^a , augmentation du taux de créatinine ^a , augmentation du taux de phosphatase alcaline ^a , hyperkaliémie ^a , hypocalcémie ^a , hypomagnésémie ^a , hypercalcémie ^a , hypokaliémie ^a
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine ^a , hypernatrémie ^a , hypermagnésémie ^a , augmentation du taux de troponine, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation du taux de lactate déshydrogénase sanguine, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'amylase
Peu fréquent	augmentation du taux de protéine C-réactive, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	réaction liée à la perfusion

^a Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion.

^b Un cas d'issue fatale a été rapporté dans l'étude clinique.

Description des effets indésirables sélectionnés

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant la pneumopathie interstitielle diffuse et l'infiltration pulmonaire, était de 5,1 %. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 0,8 %. L'incidence des événements d'issue fatale était de 0,28 %. Le délai médian de survenue était de 28 semaines (de 3,6 à 94,4 semaines). Une résolution est survenue chez 83,3 % des patients avec un délai médian de résolution de 12,0 semaines (de 2,1 à 29,7⁺ semaines). La survenue d'une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,7 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 55,6 % des patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique.

Colite d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 15,8 % ont présenté des diarrhées, des colites ou des selles fréquentes. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 2,0 %. Le délai médian de survenue était de 14 semaines (de 0,1 à 95,6 semaines). Une résolution est survenue chez 92,7 % des patients avec un délai médian de résolution de 3,9 semaines (de 0,1 à 136,9⁺ semaines). La survenue d'une colite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 2,0 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 33,9 % des patients présentant une colite d'origine immunologique.

Hépatite d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 13,2 % ont présenté des tests hépatiques anormaux. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 3,9 %. Le délai médian de survenue était de 11 semaines (de 2,0 à 144,9 semaines). Une résolution est survenue chez 78,7 % des patients avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 1,0 à 88,1⁺ semaines). La survenue d'une hépatite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 2,0 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose chez 38,3 % des patients présentant une hépatite d'origine immunologique.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 4,5 % ont présenté une néphrite ou une dysfonction rénale. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 1,4 %. Le délai médian de survenue était de 21 semaines (de 1,9 à 127,9 semaines). Une résolution est survenue chez 81,3 % des patients avec un délai médian de résolution de 8,1 semaines (de 0,9 à 91,6⁺ semaines). La survenue d'une néphrite et d'une dysfonction rénale d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,1 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 25,0 % des patients présentant une néphrite et une dysfonction rénale d'origine immunologique.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 26 % ont présenté une endocrinopathie.

Des troubles thyroïdiens, incluant l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, sont survenus chez 20,8 % des patients. Aucun trouble thyroïdien de grade 3/4 n'est survenu. Des insuffisances surrénaliennes (incluant des insuffisances corticosurrénaliennes aiguës) sont survenues chez 4,8 % des patients. Des insuffisances surrénaliennes de grade 3/4 sont survenues chez 1,4 % des patients. Aucun cas d'hypopituitarisme de grade 3/4 n'est survenu. Des hypophysites sont survenues chez 1,1 % des patients. L'incidence des hypophysites de grade 3/4 était de 0,3 %. Un diabète sucré (incluant le diabète sucré de type 1) est survenu chez 0,3 % des patients. L'incidence des cas de diabète sucré de grade 3/4 était de 0,3 %.

Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 13 semaines (de 1,0 à 73,0 semaines). Une résolution est survenue chez 27,7 % des patients. Le délai de résolution allait de 0,4 à 176,0⁺ semaines. La survenue d'endocrinopathies d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,1 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 7,4 % des patients présentant des endocrinopathies d'origine immunologique.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 45,1 % ont présenté une éruption cutanée, incluant prurit et vitiligo. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 1,4 %. Le délai médian de survenue était de 8 semaines (de 0,1 à 116,4 semaines). Une résolution est survenue chez 47,5 % des patients. Le délai de résolution allait de 0,1 à 166,9⁺ semaines. La survenue d'effets indésirables cutanés d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 0,3 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 3,8 % des patients présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunologique.

Myocardite d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 1,4 % ont présenté une myocardite. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 0,6 %. Le délai médian de survenue était de 4,14 semaines (de 2,1 à 6,3 semaines). Une résolution est survenue chez 100 % des patients, avec un délai médian de résolution de 3 semaines (de 1,9 à 14,0 semaines). La survenue d'une myocardite a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,4 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 100 % des patients présentant une myocardite d'origine immunologique.

Réactions liées à la perfusion

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 6,8 % ont présenté des réactions d'hypersensibilité/liées à la perfusion. Il s'agissait exclusivement d'événements de grade 1/2.

Tests de laboratoire anormaux

Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, la proportion de patients ayant présenté une modification des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion vers une anomalie de grade 3 ou 4 a été la suivante : 3,6 % pour les anémies, 5,2 % pour les lymphopénies, 0,3 % pour les neutropénies, 0,6 % pour les augmentations du taux de phosphatase alcaline, 2,9 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 3,5 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,3 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,9 % pour les augmentations du taux de créatinine, 1,5 % pour les hyponatrémies, 1,8 % pour les hyperkaliémies, 0,3 % pour les hypokaliémies, 0,9 % pour les hypercalcémies, 0,6 % pour les hypocalcémies, 0,9 % pour les hypermagnésémies et 0,6 % pour les hypomagnésémies.

Immunogénicité

Dans l'étude CA224047, parmi les patients évaluables pour les anticorps anti-médicaments, l'incidence des anticorps anti-relatlimab apparus pendant le traitement et des anticorps neutralisants dirigés contre le relatlimab dans le groupe traité par Opdualag était respectivement de 5,6 % (17/301)

et de 0,3 % (1/301). L'incidence des anticorps anti-nivolumab apparus pendant le traitement et des anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab dans le groupe traité par Opdualag était respectivement de 4,0 % (12/299) et de 0,3 % (1/299), c'est-à-dire semblable à celle du groupe traité par nivolumab, soit 6,7 % (19/283) et 0,4 % (1/283), respectivement. Aucune altération du profil pharmacocinétique, d'efficacité ou de sécurité n'a été mise en évidence du fait de la formation d'anticorps anti-nivolumab ou anti-relatlimab.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune différence globale en matière de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (voir rubrique 5.1).

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

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 : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,
Code ATC : L01XY03.

Mécanisme d'action

Opdualag est une association à dose fixe de nivolumab, un inhibiteur anti-PD-1 (« programmed death-1 »), et de relatlimab, un inhibiteur anti-LAG-3 (« lymphocyte-activation gene-3 »).

La liaison des ligands PD-1, PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 situé sur les lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. La régulation à la hausse des ligands PD-1 survient dans certaines tumeurs et la transmission du signal par cette voie peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire des lymphocytes T actifs des tumeurs. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui se lie au récepteur PD-1, bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, et limite l'inhibition médiée par la voie PD-1 de la réponse immunitaire, y compris de la réponse immunitaire anti-tumorale. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le blocage de l'activité de PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.

Le relatlimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui se lie au récepteur LAG-3, bloque son interaction avec ses ligands, y compris avec le MHC II, et limite l'inhibition médiée par la voie LAG-3 de la réponse immunitaire. L'antagonisme de cette voie favorise la prolifération des lymphocytes T et la libération de cytokines.

L'association du nivolumab (anti-PD-1) et du relatlimab (anti-LAG-3) entraîne une activation accrue des lymphocytes T par rapport à l'activité des deux anticorps seuls. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le blocage de LAG-3 potentialise l'activité anti-tumorale du blocage de PD-1, inhibant ainsi la croissance de la tumeur et favorisant sa régression.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude de phase 2/3, randomisée, comparant le nivolumab en association avec le relatlimab versus le nivolumab seul chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique non précédemment traités (CA224047)

La sécurité et l'efficacité du nivolumab en association avec le relatlimab dans le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique non précédemment traité ont été évaluées dans une étude de phase 2/3, randomisée, en double aveugle (CA224047). L'étude a inclus des patients dont l'indice de performance de l'ECOG était de 0 ou 1, et atteints d'un mélanome confirmé histologiquement de stade III (non résecable) ou IV selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^e édition. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement antérieur adjuvant ou néoadjuvant pour le mélanome (un traitement anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou BRAF-MEK était autorisé à condition qu'un délai minimum de 6 mois se soit écoulé entre la dernière dose du traitement et la date de la récurrence ; un traitement par interféron était autorisé à condition qu'un délai minimum de 6 semaines se soit écoulé entre la dernière dose du traitement et la randomisation). Les patients présentant une maladie auto-immune active, des antécédents de myocardite, une augmentation des taux de troponine supérieure à 2 fois la LSN ou un indice de performance de l'ECOG ≥ 2 , un contexte médical nécessitant un traitement systémique impliquant la prise de doses modérées à élevées de corticoïdes ou de médicaments immunosuppresseurs, un mélanome uvéal, des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ou non traitées, ont été exclus de l'étude (voir rubrique 4.4).

Un total de 714 patients ont été randomisés pour recevoir du nivolumab en association avec le relatlimab (n = 355) ou du nivolumab seul (n = 359). Les patients du bras traité par l'association ont reçu 480 mg de nivolumab/160 mg de relatlimab pendant 60 minutes, toutes les 4 semaines. Les patients du bras traité par nivolumab seul ont reçu 480 mg de nivolumab toutes les 4 semaines. La randomisation a été stratifiée par niveau d'expression tumorale de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$) à l'aide du test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, par niveau d'expression de LAG-3 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$), tel que déterminé par un dosage LAG-3 IHC analytiquement validé, par statut de la mutation BRAF V600 et par stade métastatique tel que défini dans le système de classification de l'AJCC, 8^e édition (M0/M1a[0] versus M1a[1]). Les patients ont reçu le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Des évaluations de la tumeur ont été effectuées selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), version 1.1, 12 semaines après la randomisation puis toutes les 8 semaines durant les 52 premières semaines, et toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement, selon la dernière occurrence. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse globale (ORR), déterminés par RCIA. La hiérarchisation statistique des tests s'est établie comme suit : SSP suivie de la SG puis de l'ORR. Les critères d'évaluation principaux et secondaires ont été évalués dans la population en intention de traiter (ITT). Aucun test formel de l'ORR n'a été effectué étant donné qu'une comparaison formelle de la SG n'était pas statistiquement significative.

Les caractéristiques de la population ITT à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 63 ans (de 20 à 94 ans), dont 47 % ≥ 65 ans et 19 % ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de type caucasien (97 %) et de sexe masculin (58 %). L'indice de performance de l'ECOG à l'inclusion était de 0 (67 %) ou 1 (33 %). La majorité des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV selon la classification de l'AJCC (92 %) ; 38,9 % étaient atteints d'une maladie classée M1c, 2,4 % étaient atteints d'une maladie classée M1d, 8,7 % avaient précédemment reçu des traitements systémiques et 36 % présentaient un taux de LDH de référence supérieur à la LSN lors de l'admission à l'étude. Trente-neuf pour cent des patients présentaient un mélanome avec une mutation BRAF positive, 75 % des patients présentaient une expression de LAG-3 $\geq 1\%$ et 41 % des patients présentaient une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ sur la membrane de la cellule tumorale. Parmi les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 quantifiable, la répartition entre les deux groupes de traitement était équilibrée. Chez les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 inférieur à 1 %, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement comparables entre les bras de traitement.

Lors de l'analyse primaire de la population ITT, avec un suivi médian de 13,21 mois (de 0 à 33,1 mois), une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée, avec une SSP médiane de 10,12 mois dans le groupe traité par nivolumab en association avec le relatlimab, *versus* 4,63 mois dans le groupe traité par nivolumab seul (HR = 0,75 ; IC à 95 % : 0,62 ; 0,92 ; p = 0,0055). Lors de l'analyse finale prédéfinie de la SG dans la population ITT, avec un suivi médian de 19,3 mois, la SG n'a pas été significative sur le plan statistique (HR = 0,80 ; IC à 95 % : 0,64 ; 1,01).

Analyse de sous-groupes prédéfinis avec niveau d'expression de PD-L1 inférieur à 1 %

Les principaux résultats d'efficacité pour le sous-groupe de patients présentant un niveau d'expression tumorale de PD-L1 inférieur à 1 %, issus d'une analyse exploratoire avec un suivi médian de 17,78 mois (de 0,26 à 40,64 mois), sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est inférieur à 1 % (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Survie sans progression		
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a		0,68 (0,53 ; 0,86)
Médiane en mois (IC à 95 %)	6,7 (4,7 ; 12,0)	3,0 (2,8 ; 4,5)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	42,3 (35,1 ; 49,4)	26,9 (20,9 ; 33,3)
Survie globale^b		
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a		0,78 (0,59 ; 1,04)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NA (27,4 ; NA)	27,0 (17,1 ; NA)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	73,9 (67,4 ; 79,4)	67,4 (60,6 ; 73,3)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	59,6 (52,2 ; 66,2)	53,1 (45,8 ; 59,9)
Taux de réponse global (%) (IC à 95 %)	36,4 (29,8 ; 43,3)	24,1 (18,5 ; 30,4)
Taux de réponse complète (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Taux de réponse partielle (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Taux de maladie stable (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Hazard ratio basé sur le modèle de risque proportionnel de Cox non stratifié.

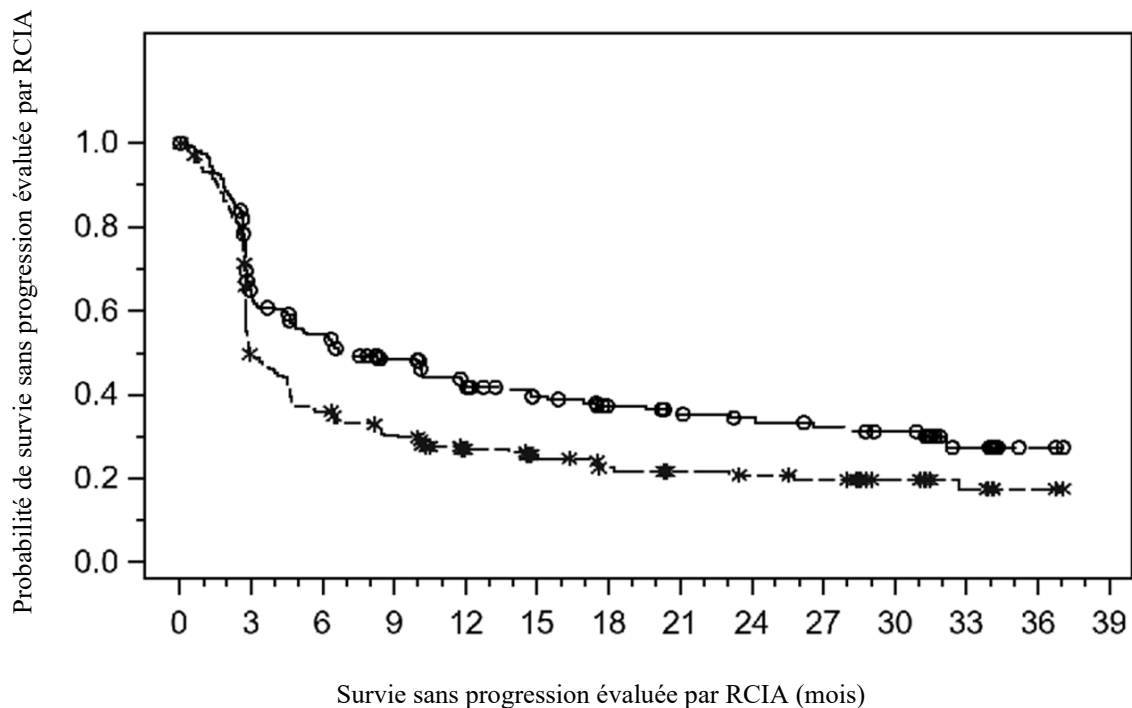
^b Les résultats en matière de SG ne sont pas encore matures.

Durée médiane de suivi : 17,78 mois.

NA = non atteint.

Les courbes de Kaplan-Meier illustrant la SSP et la SG chez les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales inférieur à 1 % sont présentées respectivement dans les Figures 1 et 2.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant la SSP chez les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales inférieur à 1 % (CA224047)

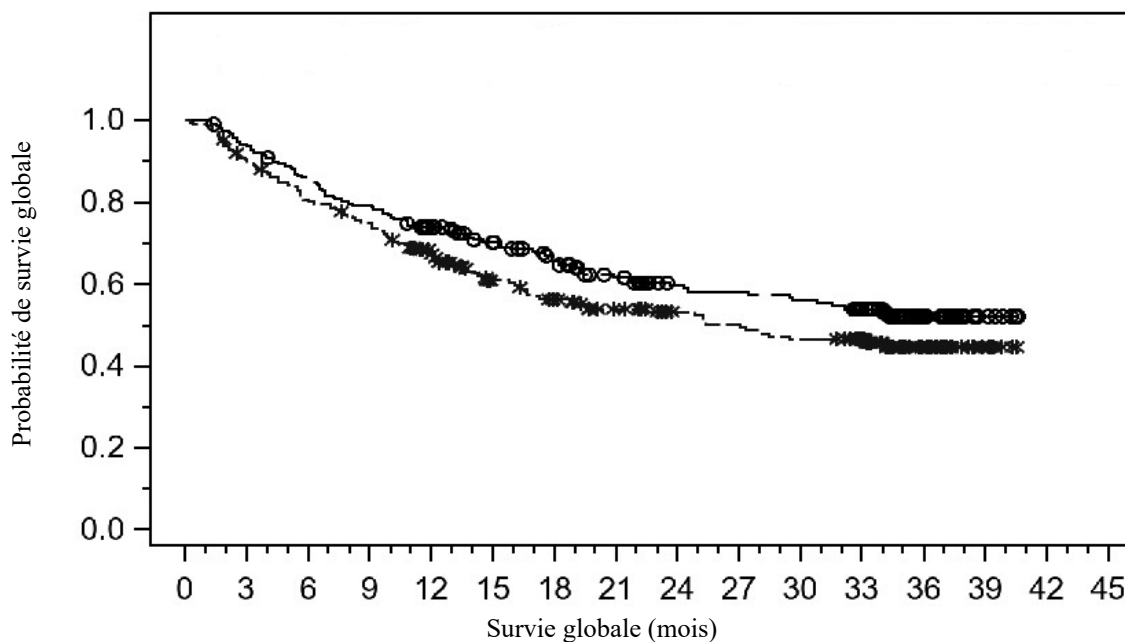


Nombre de sujets à risque

Nivolumab/relatlimab													
209	122	99	80	65	53	44	36	33	30	27	9	2	0
Nivolumab													
212	98	71	57	41	34	27	24	22	20	14	8	2	0

- Nivolumab/relatlimab (événements : 124/209), médiane (IC à 95 %) : 6,67 mois (4,67 ; 11,99)
- *--- Nivolumab (événements : 155/212), médiane (IC à 95 %) : 2,96 mois (2,79 ; 4,50)

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie globale chez les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales inférieur à 1 % (CA224047)



Nombre de sujets à risque

Nivolumab/relatlimab	209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Nivolumab	212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

- Nivolumab/relatlimab (événements : 89/209), médiane (IC à 95 %) : n/a (27,43 ; n/a)
 ---*--- Nivolumab (événements : 104/212), médiane (IC à 95 %) : 27,04 mois (17,12 ; n/a)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du relatlimab à la suite de l'administration du nivolumab en association avec le relatlimab a été caractérisée chez des patients atteints de différents types de cancers ayant reçu des doses de relatlimab de 20 à 800 mg toutes les 2 semaines et de 160 à 1 440 mg toutes les 4 semaines, en monothérapie ou en association avec des doses de nivolumab de 80 ou 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines.

L'état d'équilibre des concentrations de relatlimab a été atteint sous 16 semaines avec un traitement toutes les 4 semaines, et l'accumulation systémique a été multipliée par 1,9. La concentration moyenne (C_{moy}) de relatlimab après la première dose a donné lieu à une augmentation proportionnelle de la dose jusqu'à des doses ≥ 160 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 4 : Moyenne géométrique (CV %) des expositions à l'état d'équilibre du nivolumab et du relatlimab suite à l'administration toutes les 4 semaines d'une dose fixe de 480 mg de nivolumab en association avec 160 mg de relatlimab

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{moy} ($\mu\text{g/mL}$)
Relatlimab	62,2 (30,1)	15,3 (64,3)	28,8 (44,8)
Nivolumab	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, il a été défini que des durées de perfusion de 30 et 60 minutes avec l'association à dose fixe de nivolumab et de relatlimab produiraient une exposition similaire ($< 1\%$ de différence) au nivolumab et au relatlimab.

Dans l'étude CA224047, la moyenne géométrique C_{\min} du nivolumab à l'état d'équilibre dans le bras traité par nivolumab en association avec le relatlimab était similaire à celle du bras traité par nivolumab seul, avec un rapport de moyenne géométrique de 0,931 (IC à 95 % : 0,855 – 1,013).

Distribution

La valeur de la moyenne géométrique (CV %) pour le volume de distribution du nivolumab à l'état d'équilibre est de 6,65 L (19,2 %), et de 6,65 L (19,8 %) pour le relatlimab.

Biotransformation

Le nivolumab et le relatlimab sont des anticorps monoclonaux thérapeutiques de type IgG4 conçus pour être catabolisés en peptides de petite taille, en acides aminés et en glucides de petite taille par le lysosome ou l'endocytose médiée par le récepteur.

Élimination

La clairance du nivolumab à l'état d'équilibre est de 21,1 % inférieure (moyenne géométrique [CV %], 7,57 mL/h [40,1 %]) à la clairance enregistrée après la première dose (9,59 mL/h [40,3 %]) et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 26,5 jours (36,4 %).

La clairance du relatlimab à l'état d'équilibre est de 9,7 % inférieure (moyenne géométrique [CV %], 5,48 mL/h [41,3 %]) à la clairance enregistrée après la première dose (6,06 mL/h [38,9 %]). Suite à l'administration toutes les 4 semaines de 160 mg de relatlimab et de 480 mg de nivolumab, la moyenne géométrique (CV %) de la demi-vie effective ($t_{1/2}$) du relatlimab est de 26,2 jours (37 %).

Populations particulières

Une analyse de pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'ont pas d'effet cliniquement important sur la clairance du nivolumab et du relatlimab : âge (de 17 à 92 ans), sexe (masculin [1 056] et féminin [657]), origine ethnique (caucasienne [1 655], afro-américaine [167] et asiatique [41]). Le poids du patient (de 37 à 170 kg) était une covariable significative dans les analyses de pharmacocinétique du nivolumab et du relatlimab. Cependant, il n'existe aucun impact cliniquement pertinent lié à l'analyse de la réponse à l'exposition.

Population pédiatrique

Des données limitées suggèrent que la clairance et le volume de distribution du nivolumab chez les sujets adolescents atteints de tumeurs solides étaient respectivement de 36 % et 16 % inférieurs à ceux des patients adultes de référence. On ignore s'il en va de même pour les patients atteints de mélanome et si la clairance et le volume de distribution du relatlimab sont également plus bas chez les adolescents que chez les adultes. Toutefois, d'après des simulations de pharmacocinétique de population, l'exposition au nivolumab et au relatlimab chez les adolescents pesant au moins 30 kg devrait entraîner des résultats de sécurité et d'efficacité comparables à ceux observés chez les adultes de même poids, pour une dose recommandée identique.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du nivolumab et du relatlimab a été évalué par le biais d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, en comparaison avec des patients présentant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante de la clairance du nivolumab ou du relatlimab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale et les patients présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du nivolumab et du relatlimab a été évalué par le biais d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale [BT] inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT supérieures à la LSN ou BT supérieure à 1 à 1,5 fois la LSN, indépendamment des ASAT) ou modérée (BT supérieure à 1,5 à 3 fois la LSN, indépendamment des ASAT), en comparaison avec des patients présentant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante de

la clairance du nivolumab ou du relatlimab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et les patients présentant une fonction hépatique normale.

Immunogénicité

Le faible taux d'incidence observé en matière d'anticorps anti-nivolumab et anti-relatlimab apparus pendant le traitement n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du nivolumab et du relatlimab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Nivolumab en association avec le relatlimab

Aucune étude animale n'a été menée avec le nivolumab associé au relatlimab pour évaluer le risque de carcinogénicité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et pour le développement.

Dans le cadre d'une étude menée sur un mois chez des singes recevant du nivolumab et du relatlimab, une inflammation au niveau du système nerveux central (plexus choroïdes, système vasculaire, méninges, moelle épinière) et de l'appareil reproducteur (épididyme, vésicules séminales et testicules) a été observée. Bien qu'aucune marge de sécurité n'ait été établie concernant ces effets observés avec l'association, ceux-ci surviennent à des doses supposant des niveaux d'exposition nettement supérieurs (13 fois pour le nivolumab et 97 fois pour le relatlimab) à ceux atteints chez les patients.

Relatlimab

Aucune donnée n'est disponible chez l'animal concernant l'effet du relatlimab sur la grossesse et la reproduction. Dans le cadre d'une étude sur la toxicité embryofœtale menée chez des souris exposées à un anticorps murins anti-LAG3, aucun effet maternel ou sur le développement n'a été observé. Les effets du relatlimab sur le développement prénatal et postnatal n'ont pas été évalués. Toutefois, d'après son mécanisme d'action, le blocage de LAG-3 par le relatlimab peut avoir un effet négatif sur la grossesse similaire à celui du nivolumab. Aucune étude de fertilité n'a été effectuée avec le relatlimab.

Nivolumab

Le blocage de la voie PD-1/PD-L1 a montré chez des modèles murins de grossesse une perturbation de la tolérance au fœtus et une augmentation de la perte fœtale. Les effets du nivolumab sur le développement prénatal et postnatal ont été évalués chez des singes ayant reçu du 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 observés à la dose clinique de nivolumab de 3 mg/kg (basés sur l'ASC). Il y a eu une augmentation dose-dépendante du nombre de pertes fœtales et de la 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 macroscopiques ou microscopiques. Les résultats des courbes de croissance, ainsi que les données de tératogénicité, les données neurocomportementales et immunologiques, et les paramètres de pathologie clinique analysés pendant une période post-natale de 6 mois ont été comparables à ceux du groupe contrôle. Toutefois, sur la base du mécanisme d'action des deux molécules, l'exposition fœtale au nivolumab, et de la même manière, au relatlimab, peut augmenter le risque d'apparition de troubles d'origine immunologique ou altérer la réponse immunitaire normale. Par ailleurs, des troubles d'origine immunologique ont été rapportés chez des souris déficientes en PD-1 et PD-1/LAG-3. Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le nivolumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Saccharose
Acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique)
Polysorbate 80 (E433)
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. Opdualag ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation, depuis le moment de la préparation, a été démontrée comme suit (les délais incluent la période d'administration) :

Préparation de la perfusion	Stabilité chimique et physique en cours d'utilisation	
	Conservation entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière	Conservation à température ambiante (≤ 25 °C) et lumière ambiante
Non diluée ou diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)	30 jours	24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)	7 jours	24 heures (sur un total de 7 jours de conservation)

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 72 heures.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant un flacon de 25 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible jaune en aluminium. Chaque flacon contient 21,3 mL de solution, soit un excédent de 1,3 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Opdualag est fourni dans un flacon unidose et ne contient pas de conservateurs. La préparation doit être effectuée par du personnel formé, conformément aux règles de bonne pratique, notamment en matière d'asepsie.

Opdualag peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ; soit
- après dilution, conformément aux instructions suivantes :
 - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 3 mg/mL et 12 mg/mL pour le nivolumab et entre 1 mg/mL et 4 mg/mL pour le relatlimab ;
 - le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

La solution à diluer d'Opdualag 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 %).

Préparation de la perfusion

- Inspecter la solution à diluer d'Opdualag à la recherche de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. Opdualag est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules étrangères.
- Prélever le volume nécessaire de solution à diluer d'Opdualag en utilisant une seringue stérile de volume approprié et transférer la solution à diluer dans un récipient pour perfusion stérile (éthylène-acétate de vinyle [EVA], polychlorure de vinyle [PVC] ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer la solution d'Opdualag 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 %). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié 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 d'Opdualag ne doit être administrée ni en injection rapide ni en bolus intraveineux.

Administrer la perfusion d'Opdualag par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes.

Il est recommandé d'utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne ou complémentaire, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm).

La perfusion d'Opdualag est compatible avec les poches en EVA, en PVC et en polyoléfine, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyéthersulfone (PES), en nylon et en polyfluorure de vinylidène (PVDF), et diamètres de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

Après administration de la dose d'Opdualag, 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 %).

Élimination

Ne conserver aucune fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue de l'utiliser ultérieurement. 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

EU/1/22/1679/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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 DES SUBSTANCES ACTIVES 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 DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant des substances actives d'origine biologique

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
États-Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au sein de tous les États membres commercialisant Opdualag, tous les professionnels de santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser Opdualag reçoivent ou ont accès à la carte patient.

La carte patient doit contenir les éléments clés suivants :

- Le traitement par Opdualag est susceptible d'augmenter le risque de :
 - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
 - Colite d'origine immunologique
 - Hépatite d'origine immunologique
 - Endocrinopathies d'origine immunologique
 - Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique
 - Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
 - Myocardite d'origine immunologique
 - Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Les signes ou symptômes évoquant un problème de tolérance et le moment où il est nécessaire de consulter un professionnel de santé
- Les coordonnées du médecin prescripteur d'Opdualag

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché convient avec l'Autorité nationale compétente du format et du contenu du support de formation ci-dessus avant la mise sur le marché d'Opdualag dans chaque État membre.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Opdualag 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion
nivolumab/relatlimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque mL de solution à diluer contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab.
Un flacon de 20 mL contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, acide pentétique,
polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Pour usage unique.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1679/001

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opdualag 240 mg/80 mg, solution stérile
nivolumab/relatlimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque mL de solution contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab.
Un flacon de 20 mL contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, acide pentétique, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution stérile
20 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Pour usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1679/001

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Opdualag 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion nivolumab/relatlimab

▼ 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 de toujours conserver la carte patient sur vous.
- 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 qu'Opdualag et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Opdualag
3. Comment utiliser Opdualag
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Opdualag
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Opdualag et dans quels cas est-il utilisé

Opdualag est un médicament anticancéreux utilisé pour le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau qui peut se propager à d'autres parties du corps). Il peut être utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Opdualag contient deux substances actives : le nivolumab et le relatlimab. Ces substances actives sont toutes deux des anticorps monoclonaux, à savoir des protéines conçues pour reconnaître une substance cible spécifique dans le corps et s'y lier. Le nivolumab se lie à une protéine cible appelée PD-1. Le relatlimab se lie à une protéine cible appelée LAG-3.

PD-1 et LAG-3 peuvent empêcher l'activité des lymphocytes T (un type de globule blanc qui fait partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). En se liant à ces deux protéines, le nivolumab et le relatlimab bloquent leur action et les empêchent de désactiver vos lymphocytes T. Cela permet d'augmenter l'activité des lymphocytes T contre les cellules cancéreuses du mélanome.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Opdualag

Opdualag ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au nivolumab, au relatlimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Adressez-vous à votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Opdualag car il peut entraîner :

- Des problèmes pulmonaires tels que des difficultés à respirer ou une toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle diffuse).

- Une diarrhée (selles liquides, souples ou molles) ou une inflammation des intestins (colite) accompagnée de symptômes tels que douleur à l'estomac et présence de mucus ou de sang dans les selles.
- Une inflammation du foie (hépatite). Les signes et symptômes d'une hépatite peuvent inclure des tests hépatiques anormaux, 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 tests de la fonction rénale anormaux ou une diminution de la quantité d'urine émise.
- 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 céphalées et troubles visuels.
- Un diabète, incluant un problème grave, pouvant parfois menacer le pronostic vital, résultant de la production d'acide dans le sang en raison du diabète (acidocétose diabétique). Les symptômes peuvent inclure une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquemment, une perte de poids, une sensation de fatigue ou des difficultés à réfléchir avec clarté, une haleine à l'odeur sucrée ou fruitée, un goût sucré ou métallique dans la bouche, ou une odeur différente de votre urine ou de votre transpiration, une sensation de malaise ou d'être malade, une douleur à l'estomac, et une respiration profonde ou rapide.
- Une inflammation de la peau pouvant mener à une réaction cutanée sévère (connue sous le nom de nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson). Les signes et symptômes d'une réaction cutanée sévère peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons et une desquamation de la peau (pouvant être fatale).
- Une inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Les signes et symptômes peuvent inclure une douleur thoracique, des battements cardiaques irréguliers et/ou rapides, de la fatigue, un gonflement au niveau des chevilles ou un essoufflement.
- Une lymphohistiocytose hémophagocytaire. Une maladie rare au cours de laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules combattant les infections, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, un gonflement des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaques.
- Un rejet de greffe d'organe solide.
- Une maladie du greffon contre l'hôte consécutive à une greffe de cellules souches (lorsque les cellules greffées provenant d'un donneur attaquent vos propres cellules). Si vous avez reçu une greffe de ce type, votre médecin jugera si vous devez, ou non, recevoir le traitement par Opdualag. La maladie du greffon contre l'hôte peut être grave et conduire au décès.
- Des réactions liées à la perfusion, qui peuvent inclure un essoufflement, des démangeaisons ou une éruption cutanée, des sensations vertigineuses ou de la fièvre.

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 pour prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes,
- sauter votre prochaine dose d'Opdualag,
- ou arrêter complètement votre traitement par Opdualag.

Veillez noter que l'apparition de ces signes et symptômes est parfois retardée et peut 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 tests sanguins à réaliser pendant la durée du traitement.

Prévenez votre médecin ou infirmier/ère avant qu'Opdualag vous soit administré :

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

Enfants et adolescents

Opdualag ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Opdualag

Avant qu'Opdualag vous soit administré, informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui suppriment l'activité de votre système immunitaire, tels que les corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet d'Opdualag. Cependant, une fois que vous êtes traité par Opdualag, votre médecin peut vous prescrire des corticoïdes afin de réduire les éventuels effets indésirables durant votre traitement.

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas Opdualag si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le dise expressément. Les effets d'Opdualag chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que les substances actives, le nivolumab et le relatlimab, puissent nuire au futur bébé.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par Opdualag et pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'Opdualag.
- Si vous débutez une grossesse durant le traitement par Opdualag, informez-en votre médecin.

Aucune information concernant le passage d'Opdualag dans le lait maternel et ses éventuels effets sur le bébé allaité n'est disponible. Discutez des bénéfices et des risques avec votre médecin avant d'allaiter au cours de votre traitement par Opdualag ou après.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Opdualag a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, soyez vigilant dans ces situations de manière à vous assurer qu'Opdualag n'affecte pas vos capacités.

Carte patient

Vous trouverez aussi les éléments clés de cette notice sur la carte patient qui vous a été donnée par votre médecin. Il est important de toujours conserver cette carte patient sur vous et de la montrer à vos proches ou à tout professionnel de santé impliqué dans votre traitement.

3. Comment utiliser Opdualag

Quelle quantité d'Opdualag est administrée

La dose recommandée par perfusion chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est de 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab toutes les 4 semaines. Cette dose est établie pour les patients adolescents pesant au moins 30 kg.

Selon la dose requise, la quantité appropriée d'Opdualag pourra être 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 %). Opdualag peut également être utilisé non dilué.

Comment Opdualag est administré

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

Opdualag vous sera administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine, toutes les 4 semaines. L'administration de chaque perfusion dure environ 30 minutes.

Votre médecin continuera à vous traiter avec Opdualag tant que le traitement vous apporte un bénéfice, ou jusqu'à ce que les effets secondaires deviennent trop sévères.

Si vous manquez une dose d'Opdualag

Il est très important que vous respectiez tous vos rendez-vous prévus pour recevoir Opdualag. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand planifier votre prochaine dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Opdualag

L'arrêt de votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par Opdualag, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez 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 (décrits dans le paragraphe « Avertissements et précautions » de la rubrique 2). Opdualag agit sur votre système immunitaire et est susceptible de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cette inflammation peut avoir de graves répercussions sur votre corps, et certains états inflammatoires peuvent menacer votre pronostic vital et nécessiter un traitement ou l'arrêt du traitement par Opdualag.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Opdualag :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- infection des voies urinaires (les parties du corps qui ont pour fonction de recueillir et d'éliminer les urines)
- diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène) et de globules blancs (lymphocytes, neutrophiles, leucocytes : qui sont importants pour combattre l'infection)
- sous-activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner de la fatigue ou une prise de poids)
- appétit diminué
- céphalées
- difficultés à respirer, toux
- diarrhée (selles liquides, souples ou molles), vomissements, nausées, douleur à l'estomac, constipation
- éruption cutanée (parfois accompagnée de cloques), décoloration de la peau par zones (vitiligo), démangeaisons
- douleurs dans les muscles, les os et au niveau des articulations
- sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

Des variations dans les résultats des analyses effectuées par votre médecin peuvent révéler les éléments suivants :

- anomalies dans les résultats de test de la fonction hépatique (augmentation des taux d'enzymes hépatiques [phosphatase alcaline, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase] dans votre sang)
- anomalies dans les résultats de test de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine dans votre sang)
- diminution des taux de sodium et magnésium, et diminution/augmentation du taux de calcium et potassium

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures (nez et voies aériennes supérieures)
- diminution du taux de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler), augmentation des taux de certains types de globules blancs
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau, suractivité de la glande thyroïde, inflammation de la glande thyroïde
- diabète, faibles taux de sucre dans le sang, perte de poids, taux élevés d'acide urique (un déchet de l'organisme) dans le sang, diminution des taux d'albumine (une protéine) dans le sang, déshydratation
- état confusionnel
- inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlure au niveau des bras et des jambes), étourdissements, altération du goût
- inflammation des yeux (provoquant une douleur et une rougeur, problèmes de vue ou vision trouble), problèmes de vue, sécheresse oculaire, production excessive de larmes
- inflammation du muscle cardiaque
- inflammation d'une veine pouvant entraîner une rougeur, une sensibilité et un gonflement
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire), caractérisée par une toux et des difficultés à respirer, congestion nasale (nez bouché)
- inflammation des intestins (colite), inflammation du pancréas, inflammation de l'estomac (gastrite), difficultés à avaler, aphtes et bouton de fièvre, sensation de bouche sèche
- inflammation du foie (hépatite)
- perte inhabituelle ou affinement des cheveux (alopécie), croissance de la peau sur une zone isolée qui devient rouge et qui démange (kératose lichénoïde), sensibilité à la lumière, peau sèche
- douleurs articulaires (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- insuffisance rénale (changement de la quantité ou de la couleur des urines, présence de sang dans les urines, gonflement des chevilles, perte d'appétit), taux élevés de protéines dans les urines
- œdème (gonflement), symptômes de type grippe, frissons
- réactions liées à l'administration du médicament

Des variations dans les résultats des analyses effectuées par votre médecin peuvent révéler les éléments suivants :

- fonctionnement anormal du foie (taux de bilirubine [un produit de dégradation] plus élevé dans le sang, taux de gamma-glutamyl transférase [une enzyme du foie] plus élevé dans le sang)
- augmentation des taux de sodium et de magnésium
- augmentation du taux de troponine (une protéine libérée dans le sang en cas d'atteinte cardiaque)
- augmentation des taux des enzymes responsables de la dégradation du glucose (sucre) (lactate déshydrogénase), des graisses (lipase) et de l'amidon (amylase)

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

- inflammation et infection des follicules pileux
- trouble entraînant une vitesse de dégradation des globules rouges supérieure à leur vitesse de production (anémie hémolytique)
- sous-activité de l'hypophyse (une glande située à la base du cerveau), suractivité des glandes sécrétrices d'hormones sexuelles
- inflammation du cerveau susceptible d'entraîner un état confusionnel, de la fièvre, des troubles de la mémoire ou des convulsions (encéphalite), inflammation temporaire des nerfs entraînant douleur, faiblesse et paralysie au niveau des extrémités (syndrome de Guillain-Barré), inflammation du nerf optique susceptible d'entraîner une perte totale ou partielle de la vue
- trouble inflammatoire affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (maladie de Vogt-Koyanagi-Harada), rougeur oculaire
- présence de liquide autour du cœur
- asthme
- inflammation de l'œsophage (tube qui relie la gorge à l'estomac)
- inflammation des voies biliaires

- éruptions cutanées et formation de cloques sur les jambes, les bras et l'abdomen (pemphigoïde), maladie de peau entraînant la formation de plaques épaisses et rouges, souvent avec des écailles argentées (psoriasis), urticaire (éruption cutanée bosselée avec démangeaisons)
- inflammation des muscles entraînant une faiblesse, un gonflement et une douleur, maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices de sécrétions humides du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), inflammation des muscles entraînant douleur et raideur musculaires, inflammation des articulations (maladie rendant les articulations douloureuses), maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque à ses propres tissus, entraînant une inflammation étendue et des lésions des tissus au niveau des organes touchés, comme les articulations, la peau, le cerveau, les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins (lupus érythémateux systémique)
- inflammation des reins
- absence de sperme dans le liquide séminal

Des variations dans les résultats des analyses effectuées par votre médecin peuvent révéler les éléments suivants :

- augmentation du taux de protéine C-réactive
- augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges

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 Opdualag

Opdualag vous sera administré à l'hôpital ou en clinique ; les professionnels de santé seront donc responsables de la conservation du médicament.

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.

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 72 heures.

Ne conserver aucune fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue de l'utiliser ultérieurement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Opdualag

- Les substances actives sont le nivolumab et le relatlimab.
Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab.
Un flacon de 20 mL de solution à diluer contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab.
- Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, acide pentétique, polysorbate 80 (E433) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Opdualag et contenu de l'emballage extérieur

Opdualag solution à diluer pour perfusion (solution stérile) est un liquide clair à opalescent, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempt de particules.

Ce médicament est conditionné dans un emballage contenant un flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

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
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited
Tel: +44 (0)800 731 1736
medical.information@bms.com

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 :

Opdualag est fourni dans un flacon unidose et ne contient pas de conservateurs. La préparation doit être effectuée par du personnel formé, conformément aux règles de bonne pratique, notamment en matière d'asepsie.

Opdualag peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ; soit
- après dilution, conformément aux instructions suivantes :
 - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 3 mg/mL et 12 mg/mL pour le nivolumab et entre 1 mg/mL et 4 mg/mL pour le relatlimab ;
 - le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

La solution à diluer d'Opdualag 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 %).

Préparation de la perfusion

- Inspecter la solution à diluer d'Opdualag à la recherche de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. Opdualag est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules étrangères.
- Prélever le volume nécessaire de solution à diluer d'Opdualag en utilisant une seringue stérile de volume approprié et transférer la solution à diluer dans un récipient pour perfusion stérile (éthylène-acétate de vinyle [EVA], polychlorure de vinyle [PVC] ou polyoléfine). Chaque flacon contient 21,3 mL de solution, soit un excédent de 1,3 mL.
- Le cas échéant, diluer la solution d'Opdualag 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 %). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié 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 d'Opdualag ne doit être administrée ni en injection rapide ni en bolus intraveineux.

Administrer la perfusion d'Opdualag par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes.

Il est recommandé d'utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne ou complémentaire, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm).

La perfusion d'Opdualag est compatible avec les poches en EVA, en PVC et en polyoléfine, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyéthersulfone (PES), en nylon et en polyfluorure de vinylidène (PVDF), et diamètres de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

Après administration de la dose d'Opdualag, 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

Opdualag 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. Opdualag ne doit pas être congelé.

Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 72 heures.

N'utilisez pas Opdualag 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.

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation, depuis le moment de la préparation, a été démontrée comme suit (les délais incluent la période d'administration) :

Préparation de la perfusion	Stabilité chimique et physique en cours d'utilisation	
	Conservation entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière	Conservation à température ambiante (≤ 25 °C) et lumière ambiante
Non diluée ou diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)	30 jours	24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)	7 jours	24 heures (sur un total de 7 jours de conservation)

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

Élimination

Ne conserver aucune fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue de l'utiliser ultérieurement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.