

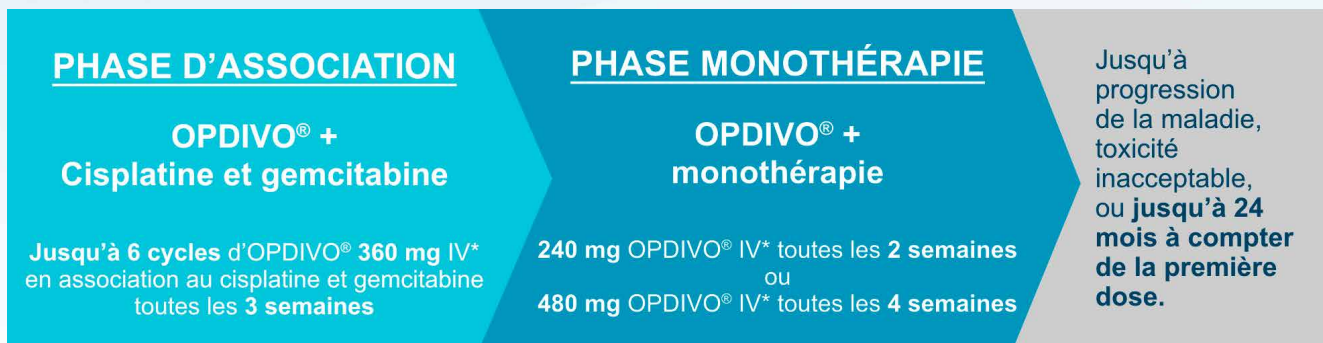


Braine-l'Alleud, juin 2024

Cher Professeur, Cher Docteur,

Bristol Myers Squibb, pionnier de l'innovation en immuno-oncologie, a le plaisir de vous informer qu'**OPDIVO**[®], en association au cisplatine et à la gemcitabine, est indiqué **en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial** non résecable ou métastatique et **remboursé à partir du 1^{er} juillet 2024**.

La dose recommandée est de **360 mg d'OPDIVO**[®], administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, **en association au cisplatine et à la gemcitabine**, administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au maximum, **suivi d'OPDIVO**[®] **en monothérapie**, administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines ou à la dose de 480 mg pendant 30 minutes toutes les 4 semaines. Le traitement par **OPDIVO**[®] est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois à compter de la première dose, selon la première occurrence.



Cordialement,

Gert Heymans
Business Unit Director Oncology-Hematology
Bristol Myers Squibb Belgium and Luxembourg

Kim Simons
Disease Area Head Oncology-Hematology
Bristol Myers Squibb Belgium and Luxembourg



Ex-factory (excl. VAT)		Ex-factory (excl. VAT)	
OPDIVO 40 mg	€509,90	YERVOY 50 mg	€4.250,00
OPDIVO 100 mg	€1.274,75	YERVOY 200 mg	€17.000,00
OPDIVO 120 mg	€1.529,83		
OPDIVO 240 mg	€3.059,65		

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de nivolumab. Un flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab. Un flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab. Un flacon de 12 mL contient 120 mg de nivolumab. Un flacon de 24 mL contient 240 mg de nivolumab. Nivolumab est produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant. **Exipient à effet notoire** : Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères. Le pH de la solution est approximativement de 6,0 et l'osmolalité approximativement de 340 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques

Mélanome OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1). **Traitement adjuvant du mélanome** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1). **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK. OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. **Traitement néoadjuvant du CBNPC** OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récidive, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection). **Mésotéliome pleural malin (MPM)** OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésotéliome pleural malin non résecable. **Carcinome à cellules rénales (CCR)** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1). OPDIVO est indiqué en association à cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). **Lymphome de Hodgkin classique (LHC)** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. **Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). **Carcinome urothélial** OPDIVO est indiqué en association à cisplatine et à la gemtécine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique. OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. **Traitement adjuvant du carcinome urothélial** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIJM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique 5.1). **Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)** OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1). **Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)** OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. **Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique (CO ou CIOG)** OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1). **Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage** OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 . **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. **Test PD-L1** Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1). **Posologie OPDIVO en monothérapie** La dose recommandée d'OPDIVO est soit 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines en fonction de l'indication et de la population (voir rubriques 5.1 et 5.2), comme présenté dans le Tableau 1. **Tableau 1: Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie**

Indication^a; Dose recommandée et temps de perfusion

Mélanome (avancé ou traitement adjuvant) Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg) : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes ou 480 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes * Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1. S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de mélanome, de CCR, de CO, de CIOG ou de CUIJM (traitement adjuvant) du schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines ou schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 480 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose à 240 mg. A l'inverse, s'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines ou schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 240 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose à 480 mg. **OPDIVO en association à l'ipilimumab** **Mélanome** Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg, la dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab, administrée en perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse, soit à 240 mg toutes les 2 semaines, soit à 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2), comme présenté dans le Tableau 2. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée : 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg, la dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab, administrée par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse, soit à 240 mg toutes les 2 semaines, soit à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement), comme présenté dans le Tableau 3. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée : 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement). **Tableau 3: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le CCR et le CRC dMMR ou MSI-H**

Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration; Phase de monothérapie Nivolumab; 3 mg/kg pendant 30 minutes; 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes (CCR uniquement) **Ipilimumab**; 1 mg/kg pendant 30 minutes; **Carcinome épidermoïde de l'œsophage** La dose recommandée est soit de 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. **OPDIVO en association à cabozantinib** **Carcinome à cellules rénales** La dose recommandée de nivolumab, administré par voie intraveineuse, est soit de 240 mg toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines, en association avec 40 mg de cabozantinib administré par voie orale une fois par jour. **Tableau 4: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association au cabozantinib par voie orale dans le CCR ; Phase d'association Nivolumab**, 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes; **Cabozantinib**, 40 mg une fois par jour - **OPDIVO en association à l'ipilimumab et la chimiothérapie** **Cancer bronchique non à petites cellules** La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines. Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab toutes les 6 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. **OPDIVO en association à une chimiothérapie** **Carcinome épidermoïde de l'œsophage** La dose recommandée de nivolumab est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 5.1). **Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage** La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les 3 semaines ou 240 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les 2 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. **Traitement en première ligne du carcinome urothélial non résecable ou métastatique** La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à cisplatine et à la gemtécine, administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au maximum, suivi de nivolumab en monothérapie, administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines ou à la dose de 480 mg pendant 30 minutes toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois à compter de la première dose, selon la première occurrence. **Durée du traitement** Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab ou à d'autres agents thérapeutiques doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (et jusqu'à la durée maximale du traitement si celle-ci est spécifiée pour l'indication). Pour le traitement en adjuvant, la durée maximale du traitement avec OPDIVO est de 12 mois. Lorsqu'OPDIVO est administré en association à cabozantinib, le traitement par OPDIVO doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du cabozantinib. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 5. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4. Lorsque nivolumab est administré en association à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP de ces agents thérapeutiques en ce qui concerne les posologies. **Tableau 5: Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association, Effet indésirable d'origine immunologique; Sévérité; Modification de traitement** Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique; Pneumopathie de Grade 2; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes ; Pneumopathie de Grade 3 ou 4; Arrêt définitif du traitement Colite d'origine immunologique; Diarrhée ou colite de Grade 2; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ; s'il est sévère nécessaire ; Diarrhée ou colite de Grade 3 OPDIVO en monothérapie; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes; OPDIVO-**ipilimumab**; Arrêt définitif du traitement ; Diarrhée ou colite de Grade 4; Arrêt définitif du traitement Hépatite d'origine immunologique **NOTE** : chez les patients atteints de CCR traités par OPDIVO en association au cabozantinib et présentant une élévation enzymatique hépatique, voir les recommandations de dose présentées à la suite de ce tableau; Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale ; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il est sévère nécessaire ; Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale ; Arrêt définitif du traitement Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique; Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes ; Élévation de la créatininémie de Grade 4; Arrêt définitif du traitement Endocrinopathies d'origine immunologique; Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénalienne de Grade 2 Diabète de Grade 3; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aigüe). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes; Hypothyroïdie de Grade 4 Hypertyroïdie de Grade 4 Hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4; Arrêt définitif du traitement Effets indésirables cutanés d'origine immunologique; Eruption cutanée de Grade 3; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ; Eruption cutanée de Grade 4; Arrêt définitif du traitement ; Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET); Arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.4) Myocardite d'origine immunologique; Myocardite de Grade 2; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ; Myocardite de Grade 3 ou 4; Arrêt définitif du traitement Autres effets indésirables d'origine immunologique; Grade 3 (première apparition); Suspendre la(les) dose(s); Grade 4 ou Grade 3 récidivant; Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour; Arrêt définitif du traitement Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). ^a Durant la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. ^b La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4. ^c La tolérance de la reprise du traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. OPDIVO en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de : Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants ; Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge. Les patients traités par OPDIVO doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés sur les risques liés à l'utilisation d'OPDIVO (voir également la notice). Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient. Lorsqu'OPDIVO est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association, OPDIVO en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient. **OPDIVO en association au cabozantinib dans le CCR**, lorsqu'OPDIVO est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus dans le Tableau 5 s'appliquent également au traitement OPDIVO. De plus, en ce qui concerne l'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints de CCR traités par OPDIVO en association au cabozantinib : Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 3 fois la LSN mais ≤ 10 fois la LSN sans augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN, OPDIVO et cabozantinib doivent être suspendus jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable atteigne un Grade 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. Après amélioration, la reprise d'un seul traitement ou la reprise des deux traitements peut être envisagée. Si le traitement par cabozantinib est repris, se référer au RCP du cabozantinib ; Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 10 fois la LSN ou ≥ 3 fois la LSN avec augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN, OPDIVO et cabozantinib doivent être interrompus de façon définitive et une corticothérapie peut être envisagée. **Populations particulières** **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données actuellement disponibles d'OPDIVO en monothérapie ou en association à l'ipilimumab sont décrites aux rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. **Insuffisance hépatique** Sur la base des résultats de PK de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces populations. OPDIVO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT). **Mode d'administration** OPDIVO doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 60 minutes en fonction de la posologie (voir Tableaux 1, 2, 3 et 4). La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 μ m à 1,2 μ m). OPDIVO ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV. La dose totale d'OPDIVO requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) (voir rubrique 6.6). Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab et/ou à une chimiothérapie, OPDIVO doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab (le cas échéant), puis par la chimiothérapie le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion. Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** OPDIVO en monothérapie (voir rubrique 4.2) **Résumé du profil de sécurité** Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en monothérapie dans différents types de tumeurs (n = 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) ont été : fatigue (44%), douleur musculo-squelettique (28%), diarrhée (26%), éruption cutanée (24%), toux (22%), nausée (22%), prurit (19%), diminution de l'appétit (17%), arthralgie (17%), constipation (16%), dyspnée (16%), douleurs abdominales (15%), infection des voies aériennes supérieures (15%), fièvre (13%),

(6/320) et 1,6% (5/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 26,9 semaines (de 12,3 à 74,3 semaines). Une résolution est survenue chez 14 patients (77,8%) avec un délai médian de résolution de 7,5 semaines (de 2,1 à 60,7+ semaines). **Colite d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquences était de 15,4% (716/4 646). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 2,9% (462/4 646) et 4,0% (186/4 646) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4% (67/4 646) et <0,1% (1/4 646) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 8,3 semaines (de 0,1 à 115,6 semaines). Une résolution est survenue chez 639 patients (90,3%) avec un délai médian de résolution de 2,9 semaines (de 0,1 à 124,4+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des diarrhées ou des colites était de 27,7 % (580/2094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (184/2094), 6,8 % (142/2094) et 0,1 % (3/2094) des patients. Un patient (< 0,1 %) est décédé. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 48,9 mois). Une résolution est survenue chez 577 patients (90,8 %) avec un délai médian de résolution de 2,7 semaines (de 0,1 à 159,4+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, l'incidence des diarrhées ou colites était de 46,7 %, avec des cas de Grade 2 (13,6 %), de Grade 3 (15,8 %) et de Grade 4 (0,4 %). Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des diarrhées ou des colites était de 24,0% (377/1 572). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 7,3% (115/1 572), 3,2% (51/1 572), et 0,4% (6/1 572) des patients. Un patient (< 0,1 %) est décédé. Le délai médian de survenue était de 4,4 semaines (de 0,1 à 93,6 semaines). Une résolution est survenue chez 329 patients (87,7%) avec un délai médian de résolution de 1,6 semaines (de 0,1 à 212,3+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence des diarrhées, colites, selles fréquences ou entérites était de 59,1% (189/320). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés respectivement chez 25,6% (82/320) et 6,3% (20/320) des patients. Des cas de Grade 4 ont été rapportés chez 0,6% (2/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 12,9 semaines (de 0,3 à 110,9 semaines). Une résolution est survenue chez 143 patients (76,1%) avec un délai médian de survenue de 12,9 semaines (de 0,1 à 139,7+ semaines). **Hépatite d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 8,0% (371/4 646). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 4,3% (200/4 646) et 1,8% (82/4 646) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,6% (74/4 646) et 0,3% (15/4 646) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 10,6 semaines (de 0,1 à 132,0 semaines). Une résolution est survenue chez 298 patients (81,4%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,1 à 126,4+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 19,2 % (402/2094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,2 % (88/2094), 7,8 % (163/2094) et 1,2 % (25/2094) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,9 mois (de 0,0 à 36,6 mois). Une résolution est survenue chez 351 patients (87,8 %) avec un délai médian de résolution de 5,3 semaines (de 0,1 à 175,9+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 30,1% avec des cas de Grade 2 (6,9%), de Grade 3 (15,8%) et de Grade 4 (1,8%). Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 18,6% (293/1 572). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 5,6% (88/1 572), 2,9% (45/1 572) et < 0,1% (1/1 572) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 7,7 semaines (de 0,1 à 99,0 semaines). Une résolution est survenue chez 231 patients (79,9%) avec un délai médian de résolution de 7,4 semaines (de 0,4 à 240,0+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 41,6% (133/320). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 14,7% (47/320), 10,3% (33/320), et 0,6% (2/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 8,3 semaines (de 0,1 à 107,9 semaines). Une résolution est survenue chez 101 patients (75,9%) avec un délai médian de résolution de 9,6 semaines (de 0,1 à 89,3+ semaines). **Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,6% (121/4 646). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 1,5% (69/4 646) et 0,7% (32/4 646) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4% (18/4 646) et <0,1% (2/4 646) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 12,1 semaines (de 0,1 à 79,1 semaines). Une résolution est survenue chez 80 patients (69,0%) avec un délai médian de résolution de 8,0 semaines (de 0,3 à 79,1+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 6,1 % (128/2094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 2,3 % (49/2094), 1,0 % (20/2094) et 0,5 % (10/2094) des patients. Deux patients (< 0,1 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 2,5 mois (de 0,0 à 34,8 mois). Une résolution est survenue chez 97 patients (75,8 %) avec un délai médian de résolution de 6,3 semaines (de 0,1 à 172,1+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 10,8% (170/1 572). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,1% (64/1 572), 1,5% (24/1 572) et 0,1% (2/1 572) des patients respectivement. Deux patients (0,1 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 6,9 semaines (de 0,1 à 60,7 semaines). Une résolution est survenue chez 111 patients (65,3%) avec un délai médian de résolution de 11,6 semaines (de 0,1 à 226,0+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence des néphrites, des néphrites immuno-médiées, d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de l'augmentation du taux de créatinine ou d'urée dans le sang était de 10,0% (32/320). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 3,4% (11/320), et 1,3% (4/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 14,2 semaines (de 2,1 à 87,1 semaines). Une résolution est survenue chez 18 patients (58,1%) avec un délai médian de résolution de 10,1 semaines (de 0,6 à 90,9+ semaines). **Endocrinopathies d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 13,0% (603/4 646). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 6,6% (305/4 646) et 6,2% (290/4 646) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez 0,2% (8/4 646) des patients. Des hypothyroïdies (3 de Grade 1, 2 de Grade 2, 9 de Grade 3 et 1 de Grade 4), des hypoparathyroïdismes (6 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë et une diminution de la corticotropine sanguine) (2 de Grade 1, 23 de Grade 2, et 11 de Grade 3), des cas de diabète sucré (incluant diabète sucré de type 1 et endocrinopathie diabétique) (1 de Grade 1, 3 de Grade 2, 8 de Grade 3 et 2 de Grade 4) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 11,1 semaines (de 0,1 à 126,7 semaines). Une résolution est survenue chez 323 patients (48,7%). Le délai médian de résolution était de 48,6 semaines (de 0,4 à 204,4+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des troubles thyroïdiens était de 22,9% (479/2094). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 12,5% (261/2094) et 1,0% (21/2094) des patients. Des hypothyroïdies de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypothyroïdie lymphocytaire) sont survenues chez respectivement 2,0% (42/2094) et 1,6% (33/2094) des patients. Des hypoparathyroïdismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez respectivement 0,8% (16/2094) et 0,5% (11/2094) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) sont survenues chez respectivement 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) et 0,2% (4/2094) des patients. Des cas de diabète sucré de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) et 0,1% (3/2094) des patients et une endocrinopathie diabétique de Grade 4 a été rapportée chez < 0,1% (2/2094) des patients. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,1 mois (de 0,0 à 28,1 mois). Une résolution est survenue chez 201 patients (40,7%). Le délai de résolution allait de 0,3 à 257,1+ semaines. Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 12,7% (199/1 572). Des cas de troubles thyroïdiens de Grade 2 ont été rapportés chez 6,2% (97/1 572) des patients. Des cas d'hypothyroïdie de Grade 3 ont été rapportés chez 0,1% (2/1 572) des patients. Des cas d'hypoparathyroïdisme de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 0,2% (3/1 572) et 0,3% (4/1 572) des patients. Des cas d'insuffisance surrénalienne de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,6% (9/1 572), 0,2% (3/1 572) et <0,1% (1/1 572) des patients. Un patient (< 0,1 %) est décédé des suites d'une insuffisance surrénalienne. Des cas de diabète sucré, notamment de diabète sucré de type 1, de diabète sucré fulminant de type 1 et d'acidocétose diabétique (3 de Grade 2, 2 de Grade 3 et 1 de Grade 4) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 14,7 semaines (de 1,1 à 124,3 semaines). Une résolution est survenue chez 81 patients (37,2%). Le délai médian de résolution était de 0,4 à 233,6+ semaines. Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 43,1% (138/320). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 23,1% (74/320) et 0,9% (3/320) des patients. Des hypothyroïdies, toutes de Grade 2, sont survenues chez 0,6% (2/320) des patients. Des insuffisances surrénaliennes (incluant des insuffisances cortico-surrénaliennes secondaires) sont survenues chez 4,7% (15/320) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportées chez respectivement 2,2% (7/320) et 1,9% (6/320) des patients. Le délai médian de survenue des endocrinopathies était de 12,3 semaines (de 2,0 à 89,7 semaines). Une résolution est survenue chez 50 patients (35,2%). Le délai de résolution allait de 0,9 à 132,0+ semaines. **Effets indésirables cutanés d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des éruptions cutanées était de 30,0% (1 396/4 646). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 22,8% (1 060/4 646) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 5,9% (274/4 646) et 1,3% (62/4 646) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 6,7 semaines (de 0,1 à 121,1 semaines). Une résolution est survenue chez 896 patients (64,6%), avec un délai médian de résolution de 20,1 semaines (de 0,1 à 192,7+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des éruptions cutanées était de 46,2% (968/2094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) et < 0,1% (2/2094) des patients. Le délai médian de survenue était de 0,7 mois (de 0,0 à 33,8 mois). Une résolution est survenue chez 671 patients (69,4 %) avec un délai médian de résolution de 11,1 semaines (de 0,1 à 268,7+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,2 %, avec des cas de Grade 2 (20,3 %) et de Grade 3 (7,8 %). Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des éruptions cutanées était de 25,6% (402/1 572). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 6,2% (97/1 572) et 2,5% (39/1 572) des patients. Le délai médian de survenue était de 7,0 semaines (de 0,1 à 97,4 semaines). Une résolution est survenue chez 273 patients (68,1%) avec un délai médian de résolution de 12,3 semaines (de 0,1 à 258,7+ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence d'éruption cutanée était de 62,8% (201/320). Des cas d'éruption cutanée de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportées chez respectivement 23,1% (74/320) et 10,6% (34/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 6,14 semaines (de 0,1 à 104,4 semaines). Une résolution est survenue chez 137 patients (68,2%) avec un délai médian de résolution de 18,1 semaines (de 0,1 à 130,6+ semaines). De rares cas de SJS et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Réactions à la perfusion** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0% (188/4 646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,9% (103/2094). Des cas de Grade 1, Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) et < 0,1% (1/2094) des patients. Chez les patients présentant un MPM traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12%. Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 8,5% (134/1 572). Des cas de Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,8% (76/1 572), 1,1% (18/1 572), et 0,2% (3/1 572) des patients. Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 2,5% (8/320). L'ensemble des 8 patients présentaient des effets indésirables de sévérité de Grade 1 ou 2. Les cas d'effets indésirables de Grade 2 étaient rapportés chez 0,3% (1/320) des patients. **Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique** L'apparition rapide de GVHD a été rapportée avec l'utilisation de nivolumab avant et après une GCSH allogénique (voir rubrique 4.4). Chez 62 patients évalués dans deux études dans le LHC ayant reçu une GCSH allogénique après arret de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de Grade 3 a été observée chez 17/62 (27,4%) des patients. Une GVHD chronique, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez quatre patients (6%). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (12%) dans les 6 premières semaines post-transplantation. Une corticothérapie a été instaurée chez quatre patients, et trois patients ont répondu aux stéroïdes. Une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez deux patients, dont l'un est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multiviscérale. Dix-neuf des 62 patients (30,6%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 62 patients ont eu un suivi médian de 38,5 mois (de 0 à 68 mois) à partir de la GCSH. **Élévation des enzymes hépatiques lorsque nivolumab est associé au cabozantinib dans le CCR** Les données d'étude clinique chez des patients atteints de CCR n'ayant pas reçu de traitement ou préalable et recevant du nivolumab en association au cabozantinib, ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1%) et des taux d'ASAT (8,2%) de Grade 3 et Grade 4, comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé. Chez les patients dont l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT était de Grade ≥2 (n = 85) : le délai médian de survenue était de 10,1 semaines (de 2,0 à 106,6 semaines), 2,6% recevaient des corticoïdes pendant une durée médiane de 1,4 semaines (de 0,9 à 75,3 semaines), et une résolution de la sévérité jusqu'à un Grade 0-1 est survenue chez 91% des patients avec un délai médian de résolution de 2,3 semaines (de 0,4 à 108,1+ semaines). Parmi les 45 patients présentant une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥2, qui ont reçu le nouveau soit nivolumab (n = 10) soit cabozantinib (n = 10) administrés en monothérapie ou en association (n = 25), une réapparition de l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥2 a été observée chez 3 patients recevant OPDIVO, 4 patients recevant cabozantinib et 3 patients recevant l'association OPDIVO et cabozantinib. **Anomalies des valeurs biologiques** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 3,4% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,7% pour les thrombopénies, 0,7% pour les leucopénies, 8,7% pour les lymphopénies, 0,9% pour les neutropénies, 1,7% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,6% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,3% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,8% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,7% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,0% pour les hyperglycémies, 0,7% pour les hypoglycémies, 3,8% pour les augmentations de l'amylase, 6,9% pour les augmentations de la lipase, 4,7% pour les hyponatrémies, 1,6% pour les hyperkaliémies, 1,3% pour les hypokaliémies, 1,1% pour les hypercalcémies, 0,6% pour les hypomagnésémies, 0,4% pour les hypomagnésémies, 0,6% pour les hypocalcémies, 0,6% pour les hypocalcémies et <0,1% pour les hypernatrémies. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,9% pour les anémies, 1,5% pour les thrombopénies, 2,3% pour les leucopénies, 7,3% pour les lymphopénies, 3,4% pour les neutropénies, 2,9% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 7,3% pour les augmentations du taux d'ASAT, 8,4% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,6% pour les augmentations du taux de créatinine, 5,8% pour les hyperglycémies, 0,9% pour les hypoglycémies, 8,4% pour les augmentations de l'amylase, 16,7% pour l'augmentation de la lipase, 0,8% pour les hyperkaliémies, 0,2% pour les hypernatrémies, 1,0% pour les hypercalcémies, 1,9% pour les hypomagnésémies, 3,4% pour les hypocalcémies et 9,8% pour les hypomagnésémies. Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, une plus grande proportion de patients a présenté une aggravation de l'augmentation du taux d'ALAT par rapport à l'inclusion, passant à un Grade 3 ou 4 (15,3%). Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 15,8% pour les anémies, 6,9% pour les thrombopénies, 12,2% pour les leucopénies, 14,6% pour les lymphopénies, 27,6% pour les neutropénies, 2,4% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 3,4% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,6% pour les augmentations du taux d'ALAT, 2,0% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 4,5% pour les augmentations de l'amylase, 5,2% pour l'augmentation de la lipase, 0,5% pour les hypernatrémies, 8,8% pour les hyperkaliémies, 1,9% pour les hypokaliémies, 5,6% pour les hypercalcémies, 0,8% pour les hypocalcémies, 1,9% pour les hypomagnésémies, 1,5% pour les hypomagnésémies, 2,9% pour les hypomagnésémies, 3,5% pour les hyperglycémies, et 0,7% pour les hypoglycémies. Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion jusqu'à une anomalie de Grade 3 et 4 a été la suivante : 3,5% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,3% pour les thrombopénies, 0,3% pour les leucopénies, 7,5% pour les lymphopénies, 3,5% pour les neutropénies, 3,2% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 8,2% pour les augmentations du taux d'ASAT, 10,1% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,3% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,3% pour les augmentations du taux de créatinine, 11,9% pour les augmentations de l'amylase, 15,6% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 3,5% pour les augmentations du taux de lipase, 0,8% pour les hyperglycémies, 0,8% pour les hypoglycémies, 2,2% pour les hypocalcémies, 0,3% pour les hypercalcémies, 5,4% pour les hyperkaliémies, 4,2% pour les hypomagnésémies, 1,9% pour les hypomagnésémies, 3,2% pour les hypocalcémies, 12,3% pour les hypernatrémies et 21,2% pour les hypophosphatémies. **Immunogénicité** Parmi les 3529 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg ou 240 mg toutes les 2 semaines, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 328 patients (9,3%) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments avec 21 patients (0,6%) testés positifs pour des anticorps neutralisants. La co-administration avec une chimiothérapie n'a pas eu d'influence sur l'immunogénicité de nivolumab. Parmi les patients traités par nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 7,5% étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicament avec 0,5% testés positifs pour des anticorps neutralisants. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26,0% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 24,9% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et de 37,8% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre nivolumab était de 0,8% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 1,5% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et de 4,6% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. Chez les patients pour lesquels il était possible d'évaluer la présence des anticorps anti-*ipilimumab*, l'incidence des anticorps anti-*ipilimumab* allait de 6,3 à 13,7%, et celle des anticorps neutralisants dirigés contre *ipilimumab* allait de 0 à 0,4%. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab ou d'anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 33,8 % et l'incidence des anticorps neutralisants était de 2,6 %. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie et évaluables pour la présence des anticorps anti-*ipilimumab* ou d'anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-*ipilimumab* était de 7,5 % et celle des anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab était de 1,6 %. Bien que la clairance de nivolumab ait été augmentée de 20% lorsque les anticorps anti-nivolumab étaient présents, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité ou d'altération du profil de toxicité avec la présence d'anticorps nivolumab, basé sur les analyses de pharmacocinétique et de dose-réponse pour les deux traitements en monothérapie et en association. **Population pédiatrique** La sécurité du nivolumab en monothérapie (3 mg/kg toutes les 2 semaines) et en association avec l'ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines) a été évaluée chez 97 patients pédiatriques âgés de ≥ 1 an à < 18 ans (dont 53 patients âgés de 12 à < 18 ans) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récurrentes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, dans le cadre de l'étude clinique CA209070. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, ont été une fatigue (35,9 %) et une diminution de l'appétit (21,9 %). La majorité des effets indésirables rapportés pour le nivolumab en monothérapie étaient de Grade 1 ou 2. Vingt et un patients (33 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques traités par nivolumab en association avec l'ipilimumab, ont été une fatigue (33,3 %) et une éruption cutanée maculopapuleuse (21,2 %). La majorité des effets indésirables rapportés pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab étaient de Grade 3 ou 4. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans l'étude clinique CA209908 sur les 151 patients pédiatriques présentant des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) de haut grade (voir rubrique 5.1), comparé aux données disponibles dans les études menées dans toutes les indications chez l'adulte. **Patients âgés** Aucune différence globale de tolérance n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le SCCHN, le mélanome adjuvant et le CO ou le CIOG adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CRC dMMR ou MSH sont limitées (voir rubrique 5.1). Les données des patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHC sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Dans le MPM, il y a eu un taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dus à un effet indésirable chez les patients âgés de 75 ans ou plus (68% et 35% respectivement) comparé à tous les patients ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab (54% et 28% respectivement). Chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib, les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). **Insuffisance hépatique ou rénale** Dans l'étude clinique dans le CNBP de type non-épidermoïde (CA209057), le profil de tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique à l'inclusion était comparable à celui de la population globale. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la petite taille de l'échantillon dans les sous-groupes. **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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb Pharma EMEA PLZ 254 Blanchardstern Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irelande. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 19 juin 2015 Date de dernier renouvellement : 23 avril 2020 **10. CONDITIONS DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale restreinte **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10 juin 2024. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>