

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 5 mg d'ipilimumab.

Un flacon de 10 ml contient 50 mg d'ipilimumab.

Ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Chaque ml de solution à diluer contient 0,1 mmol de sodium, soit 2,30 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pale qui peut contenir quelques particules, et a un pH de 7,0 et une osmolarité de 260-300 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Mésothéliome Pleural Malin

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

YERVOY en association à nivolumab

Mésothéliome Pleural Malin

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Durée du traitement

Le traitement par YERVOY en association au nivolumab 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 une indication).

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 YERVOY en association au nivolumab 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 fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir la rubrique 4.4).

Arrêt définitif du traitement ou suspension de doses

La prise en charge d'effets indésirables immunologiques peut nécessiter la suspension ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses. Dans certains cas, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est à envisager (voir rubrique 4.4).

Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et l'innocuité du traitement.

Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou de suspension de doses sont décrites dans le Tableau 1 pour YERVOY en association au nivolumab. Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 1: Recommandations de modification du traitement par YERVOY en association à nivolumab ou pour l'administration de la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) suivant la phase d'association

Effets indésirables 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 s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Hépatite d'origine immunologique	Elévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Elévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif du traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Elévation 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

	Elévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Endocrinopathies d'origine immunologique	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite de Grade 2 ou 3 symptomatiques, 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 aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal ^a tant qu'il n'y a pas de présence 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	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 ^b
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s)
Autres effets indésirables d'origine immunologique	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	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 La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4.

^b La tolérance de la reprise du traitement par ipilimumab en association à nivolumab, chez les patients ayant présentés précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

YERVOY en association à nivolumab 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.

Lorsque YERVOY est administré en association à nivolumab, 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 nivolumab en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées. YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par YERVOY. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Sur la base des données de pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose spécifique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). YERVOY doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont $\geq 5 \times$ LSN ou les taux de bilirubine sont $> 3 \times$ LSN à l'état de base (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

YERVOY est pour usage intraveineux. Le temps de perfusion recommandé est de 30 minutes.

YERVOY peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50 mg/ml (5%) à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml et conservé dans des flacons en verre ou des poches en PVC ou sans PVC.

YERVOY ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Lorsqu'il est administré en association à nivolumab, nivolumab doit être administré en premier suivi par YERVOY 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 à la substance active 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.

YERVOY en association à nivolumab

Lorsqu'ipilimumab est administré en association, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de nivolumab avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur les mises en garde et précautions d'emploi associé au traitement nivolumab, se référer au RCP de nivolumab. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique s'est améliorée ou résolue avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (voir rubrique 4.2). Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque le nivolumab a été administré en association à l'ipilimumab comparativement au nivolumab en monothérapie.

Des événements indésirables cardiaques et pulmonaires incluant des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être surveillés en continu pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Ipilimumab en association à

nivolumab doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés en continu (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec ipilimumab en association à nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab a également été rapportée. La diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, élévation des tests hépatiques, éruption cutanée et endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à ipilimumab, sauf si une autre étiologie a été identifiée. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital.

Une corticothérapie systémique à forte dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec ipilimumab en association à nivolumab sont décrites ci-dessous:

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par ipilimumab en association au nivolumab doit être suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable relié à une thérapie combinée, 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 stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

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

Ipilimumab en association au nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique mettant en jeu le pronostic vital.

Colite d'origine immunologique

Ipilimumab en association à nivolumab

Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec ipilimumab en association à nivolumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse ou liée à la maladie doit être éliminée.

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

La survenue de diarrhée ou colite de Grade 3 avec ipilimumab en association à nivolumab nécessite aussi un arrêt définitif du traitement et l'initiation de corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la

dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, ipilimumab en association à nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association à nivolumab doit être arrêté définitivement.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Ipilimumab en association à nivolumab

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

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

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

Hépatotoxicités d'origine immunologique

Ipilimumab en association à nivolumab

Des hépatites sévères ont été observées avec ipilimumab en association à nivolumab (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. Une étiologie infectieuse ou liée à la maladie doit être éliminée.

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

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

Effets indésirables cutanés d'origine-immunologique

L'utilisation d'ipilimumab en association à nivolumab 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.

Ipilimumab en association à nivolumab

Des éruptions cutanées sévères ont été observées avec ipilimumab en association à nivolumab (voir rubrique 4.8). Ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu en cas d'éruption cutanée de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée de Grade 4. Les éruptions cutanées sévères doivent être pris 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. En cas d'apparition de signes ou symptômes de SJS ou de NET, le traitement par ipilimumab en association à nivolumab doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient

a développé un SJS ou une NET lors de l'utilisation d'ipilimumab en association à nivolumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (voir rubrique 4.2).

Néphrite et atteinte rénale d'origine immunologique

Ipilimumab en association à nivolumab

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

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

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

Endocrinopathies d'origine-immunologique

Ipilimumab en association à nivolumab

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète, et acidocétose diabétique ont été observées avec ipilimumab en association à nivolumab (voir rubrique 4.8).

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

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

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de Grade 2, ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Ipilimumab en association à nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénalienne sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

En cas d'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif hormonal doit être débuté, si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aiguë de la glande pituitaire, une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, ipilimumab en association à nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des

corticoïdes. Ipilimumab en association à nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite menaçant le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive utilisée est appropriée.

En cas de diabète symptomatique, ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline utilisé est approprié. Ipilimumab en association à nivolumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète menaçant le pronostic vital.

Réactions à la perfusion

Ipilimumab en association à nivolumab

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

Autres effets indésirables d'origine-immunologique

Ipilimumab en association avec un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1

L'histiocytose hémaphagique a été rapportée comme reliée au traitement ipilimumab. Les effets indésirables ont pour la plupart bien répondu au traitement par corticoïdes. Dans la plupart des cas rapportés la prise d'un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 en amont ou de manière concomitante a été observée. Des précautions doivent être prises lorsque ipilimumab est administré en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1.

Ipilimumab en association à nivolumab

Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par ipilimumab en association à nivolumab dans les essais cliniques quelque soit la dose et le type de tumeur : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave, syndrome myasthénique, méningite aseptique, encéphalite, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et des décollements séreux de la rétine ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8). Une perte de vision transitoire a été rapportée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à ipilimumab.

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

Des cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec ipilimumab en association à nivolumab. Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai. Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu ou arrêté (voir rubrique 4.2), et un traitement approprié instauré.

Le diagnostic de myocardite exige un haut degré de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour une myocardite potentielle. 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, le traitement par ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu ou définitivement interrompu (voir rubrique 4.2).

Précautions spécifiques à la maladie

Mésothéliome pleural malin

Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, ou de la tunique vaginale des testicules, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, toute maladie nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude pivot dans le traitement de première ligne du MPM (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, l'ipilimumab en association au nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Patients atteints de maladie auto-immune

Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (mis à part les patients atteints de vitiligo et de déficiences endocriniennes correctement contrôlées tel qu'une hypothyroïdie), y compris ceux devant recevoir un traitement immunosuppresseur par voie systémique pour traiter une maladie auto-immune préexistante ou suite à une greffe d'organe n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. Ipilimumab est un potentialisateur des cellules-T qui stimule la réponse immunitaire (voir rubrique 5.1) et peut interférer avec la thérapie immunosuppressive, entraînant une exacerbation de la pathologie sous-jacente ou une augmentation du risque de rejet de greffe. Ipilimumab doit être évité chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune active sévère, pour laquelle une activation immunologique supplémentaire pourrait potentiellement et de façon imminente menacer le pronostic vital. Chez les autres patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, ipilimumab doit être utilisé avec précaution après avoir minutieusement évalué le rapport bénéfice-risque individuel potentiel.

Patients sous régime hyposodé contrôlé

Ce médicament contient 23 mg de sodium par flacon de 10 ml, équivalent à 1,15% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en compte lors du traitement des patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

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

Ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYPs) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments.

Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez les adultes avec ipilimumab administré seul et en association avec une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel/carboplatine) a été conduite pour évaluer l'interaction avec les isoenzymes CYP (particulièrement CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 et CYP3A4) chez des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement. Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre ipilimumab et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite, le 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Autres formes d'interaction

Corticostéroïdes

Avant l'instauration d'un traitement par ipilimumab, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'ipilimumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'un traitement par ipilimumab pour traiter les effets indésirables d'origine-immunologique. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration d'un traitement par ipilimumab ne paraît pas altérer l'efficacité d'ipilimumab.

Anticoagulants

L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastrointestinale. L'augmentation du risque d'hémorragie gastrointestinale par l'utilisation d'anticoagulants est établie. Etant donné que l'hémorragie gastrointestinale est un effet indésirable d'ipilimumab (voir section 4.8), les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent être surveillés étroitement.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de YERVOY chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel du traitement pour le fœtus en cours de développement n'est pas connu. YERVOY ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel.

Allaitement

De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été retrouvées dans le lait maternel chez des singes *Cynomolgus* traités pendant la grossesse. On ignore si ipilimumab est excrété dans le lait humain. La sécrétion des IgGs dans le lait humain est généralement limitée et les IgGs ont une faible biodisponibilité par voie orale. Une exposition systémique importante du nourrisson n'est pas attendue et aucun effet de l'allaitement sur le nouveau-né/nourrisson n'est anticipé. Cependant, étant donné le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant allaité, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter le traitement par YERVOY, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'ipilimumab sur la fertilité. Par conséquent, l'effet d'ipilimumab sur la fertilité masculine ou féminine n'est pas connu.

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

YERVOY a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Du fait des effets indésirables possibles tels que la fatigue (voir rubrique 4.8), il est recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines tant qu'ils ne sont pas certains qu'ipilimumab n'altère pas leur vigilance.

4.8. Effets indésirables

Ipilimumab en association à nivolumab (voir section 4.2)

a. Résumé du profil de sécurité

Lorsqu'ipilimumab est administré en association à nivolumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de nivolumab avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur les mises en garde et précautions d'emploi associé au traitement nivolumab, se référer au RCP de nivolumab.

MPM

Dans l'ensemble des données d'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM (n = 300), avec un suivi minimum de 17,4 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été : éruption cutanée (25%), fatigue (22%), diarrhée (21%), prurit (16%), hypothyroïdie (11%), et nausée (10%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM (n = 300) sont présentés dans le Tableau 2. Ces effets 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 2: Effets indésirables de l'ipilimumab en association à nivolumab

Ipilimumab 1 mg/kg en association à Nivolumab 3 mg/kg dans le MPM***	
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme
Peu fréquent	thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	

Affections cardiaques	
Peu fréquent	myocardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, nausée
Fréquent	constipation, colite, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée ^o , prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	douleur musculo-squelettique ^c , arthrite
Peu fréquent	myosite
Peu fréquent	encéphalite

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	atteinte rénale aiguë
Peu fréquent	insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue
Investigations^b	
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémie ^a , lymphopénie, anémie ^d , hypercalcémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypoglycémie, leucopénie, neutropénie ^a , thrombocytopénie, hypernatrémie, hypermagnésémie

*** ipilimumab en association à nivolumab dans le MPM.

^a Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

^b Eruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.

^c Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

^d Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune.

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Ipilimumab en association au nivolumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant ipilimumab en association à nivolumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie. Le Tableau 3 présente le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables d'origine immunologique et qui ont définitivement arrêté le traitement par ipilimumab en association à nivolumab. De plus, pour les patients ayant eu un évènement, le Tableau 3 présente le pourcentage de patients ayant nécessité des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites au niveau de la rubrique 4.4.

- **Tableau 3: Effets indésirables d'origine immunologique entraînant l'arrêt définitif ou nécessitant des doses élevées de corticoïdes, en fonction du schéma posologique**

	Ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM %
Effet indésirable d'origine immunologique entraînant l'arrêt définitif	
Pneumopathie inflammatoire	2,3
Colite	5,0
Hépatite	3,7
Néphrite et dysfonctionnement rénal	1,3
Endocrinopathies	0,3
Peau	0,7
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	1,7
Effet indésirable d'origine immunologique nécessitant des doses élevées de corticoïdes^{a,b}	
Pneumopathie inflammatoire	70
Colite	33
Hépatite	42
Néphrite et dysfonctionnement rénal	40
Endocrinopathies	10
Peau	8
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	17

^a Au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour

^b La fréquence est basée sur le nombre de patients qui ont présenté l'effet indésirable d'origine immunologique.

Colite d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des diarrhées ou colites était de 22,0% (66/300). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 7,3% (22/300) et 5,3% (16/300) des patients. Le délai médian de survenue était de 3,9 mois (de 0,0 à 21,7 mois). Une résolution est survenue chez 66 patients (93,9%) avec un délai médian de résolution de 3,1 semaines (de 0,1 à 100,0+ semaines).

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 6,7% (20/300). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 5,3% (16/300) et 0,7% (2/300) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,8 mois (de 0,3 à 20,8 mois).

Une résolution est survenue chez 16 patients (80%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 1,1 à 113,1+ semaines).

Hépatite d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 12,0% (36/300). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 1,7% (5/300), 4,3% (13/300) et 1,0% (3/300) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,8 mois (de 0,5 à 20,3 mois). Une résolution est survenue chez 31 patients (86,1%) avec un délai médian de résolution de 4,1 semaines (de 1,0 à 78,3+ semaines).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des éruptions cutanées était de 36,0% (108/300). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 10,3% (31/300) et 3,0% (9/300) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,6 mois (de 0,0 à 22,3 mois). Une résolution est survenue chez 71 patients (66,4%) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,4 à 146,4+ semaines).

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des dysfonctions rénales était de 5,0% (15/300). Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 2,0% (6/300) et 1,3% (4/300) des patients. Le délai médian de survenue était de 3,6 mois (de 0,5 à 14,4). Une résolution est survenue chez 12 patients (80,0%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,9 à 126,4+).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 14% (43/300). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 9,3% (28/300) et 1,3% (4/300) des patients. Des hypophysites sont survenues chez 2% (6/300) des patients. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 1,3% (4/300) des patients. Des hypopituitarismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez respectivement 1,0% (3/300) et 1,0% (3/300) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2 et Grade 3 sont survenues chez respectivement 1,7% (5/300) et 0,3% (1/300) des patients. Aucun cas de diabète d'origine immunologique n'a été rapporté. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,5 à 20,8 mois). Une résolution est survenue chez 17 patients (32,7%). Le délai de résolution allait de 0,3 à 144,1+ semaines.

Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12% (36/300). Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 5,0% (15/300) et 1,3% (4/300) des patients.

Immunogénicité

Chez les patients traités par ipilimumab en association à nivolumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab allait de 6,3 à 13,7%. Les anticorps neutralisants dirigés contre ipilimumab allaient de 0 à 0,4%. Chez les patients évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26% avec nivolumab 3mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 25,7% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et 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 0,5% avec nivolumab 3mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 0,7% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et 4,6% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines.

Lorsqu'administré en association à nivolumab, la clairance d'ipilimumab était inchangée en présence des anticorps anti-ipilimumab et il n'avait pas été mis en évidence d'altération du profil de tolérance.

Anomalies des valeurs biologiques

Chez les patients traités par l'ipilimumab 1 mg/kg en association à nivolumab 3 mg/kg dans le MPM, 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 : 2,4% pour les anémies, 1,0% chacune pour les thrombocytopénies et les leucopénies, 8,4% pour les lymphopénies, 1,3% pour les neutropénies, 3,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 7,1% chacune pour les augmentations du taux d'ASAT et du taux d'ALAT, 1,7% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,3% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,8% pour les hyperglycémies, 5,4% pour les augmentations de l'amylase, 12,8% pour l'augmentation de la lipase, 0,7% pour les hypernatrémies, 8,1% pour les hyponatrémies, 4,1% pour les hyperkaliémies, 2,0% pour les hypokaliémies et 0,3% pour les hypocalcémies.

Patients âgés

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).

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 en utilisant le formulaire de notification des effets indésirables disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de collecte d'informations (cf. annexes B3 PUT).

4.9. Surdosage

La dose maximale tolérée d'ipilimumab n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent.

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux code ATC : L01XC11.

Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. Ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. Ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices / cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de mélanome ayant reçu ipilimumab, le taux moyen de lymphocytes dans le sang circulant a augmenté au cours de la période d'induction. Au cours des études de Phase 2, cette augmentation était dose-dépendante. Au cours de l'étude MDX010-20 (voir rubrique 5.1), l'administration d'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg associé ou non au gp100 a permis une augmentation du taux de lymphocytes dans le sang circulant au cours de la période d'induction, tandis

qu'aucun changement significatif de ce taux n'a été observé dans le groupe de patients contrôle ne recevant que le vaccin peptidique expérimental gp100 seul.

Dans le sang périphérique des patients atteints de mélanome, une augmentation moyenne du pourcentage de cellules T activées HLA-DR+ CD4+ et CD8+ a été observée après traitement par ipilimumab, ce qui est en accord avec son mécanisme d'action. Une hausse moyenne du pourcentage de cellules T à mémoire centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ et CD8+ T et une augmentation moyenne plus faible, mais significative, du pourcentage de cellules T à mémoire effectrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ ont également été observées après traitement par ipilimumab.

Efficacité et sécurité clinique

YERVOY en association à nivolumab

Pour plus d'informations sur l'efficacité et la sécurité clinique associées aux recommandations posologiques de nivolumab en monothérapie administré à la suite d'un traitement en association à l'ipilimumab, se référer au RCP de nivolumab.

Sur la base d'un modèle de relations dose/réponse de l'efficacité et de la tolérance, il n'y a pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre la posologie de nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. De plus, sur la base de ces relations, il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre la posologie de nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines dans le mélanome avancé et le CCR.

Essais cliniques avec ipilimumab en association avec nivolumab

Mésothéliome pleural malin

Étude randomisée de phase 3 avec nivolumab en association à l'ipilimumab versus chimiothérapie (CA209743)

La tolérance et l'efficacité de l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association à nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans une étude randomisée de phase 3, en ouvert (CA209743). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un mésothéliome pleural malin histologiquement confirmé et non préalablement traité, d'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et sans radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement à l'étude. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, ou de la tunique vaginale des testicules, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, toute maladie nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (sous-types épithélioïdes vs. sarcomatoïdes ou histologie mixte) et du sexe (masculin vs. féminin).

Un total de 605 patients a été randomisé pour recevoir de l'ipilimumab en association au nivolumab (n = 303) ou une chimiothérapie (n = 302). Les patients du bras ipilimumab en association au nivolumab ont reçu de l'ipilimumab 1 mg/kg, administré par voie intraveineuse en 30 minutes toutes les 6 semaines en association au nivolumab 3 mg/kg, administré par voie intraveineuse en 30 minutes toutes les 2 semaines pour une durée maximale de 2 ans. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie pendant un maximum de 6 cycles (chaque cycle était de 21 jours). La chimiothérapie comprenait du cisplatine 75 mg/m² et du pemetrexed 500 mg/m², ou du carboplatine (ASC de 5) et du pemetrexed 500 mg/m².

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un événement indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines après la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines et ce jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement à l'étude.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CA209743 étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (de 25 à 89 ans), avec 72% ≥ 65 ans et 26% ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (85%) et de sexe masculin (77%). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (40%) ou de 1 (60%), 80% des patients présentaient un statut PD-L1 ≥ 1% et 20% un statut PD-L1 < 1%, 75% présentaient une histologie épithélioïde et 25% non épithélioïde.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude CA209743 était la SG. Les autres critères d'efficacité étaient la SSP, l'ORR, la durée de réponse et le taux de contrôle de la maladie (TCM), évalués par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle (Blinded Independent Central Review BICR), en utilisant les critères RECIST modifiés.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative en SG pour les patients randomisés dans le bras nivolumab en association à l'ipilimumab comparé à la chimiothérapie, lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, après l'observation d'au moins 403 événements (85% du nombre prévu d'événements pour l'analyse finale). Le suivi minimum pour la SG était de 22 mois.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la figure 1 et dans le Tableau 4.

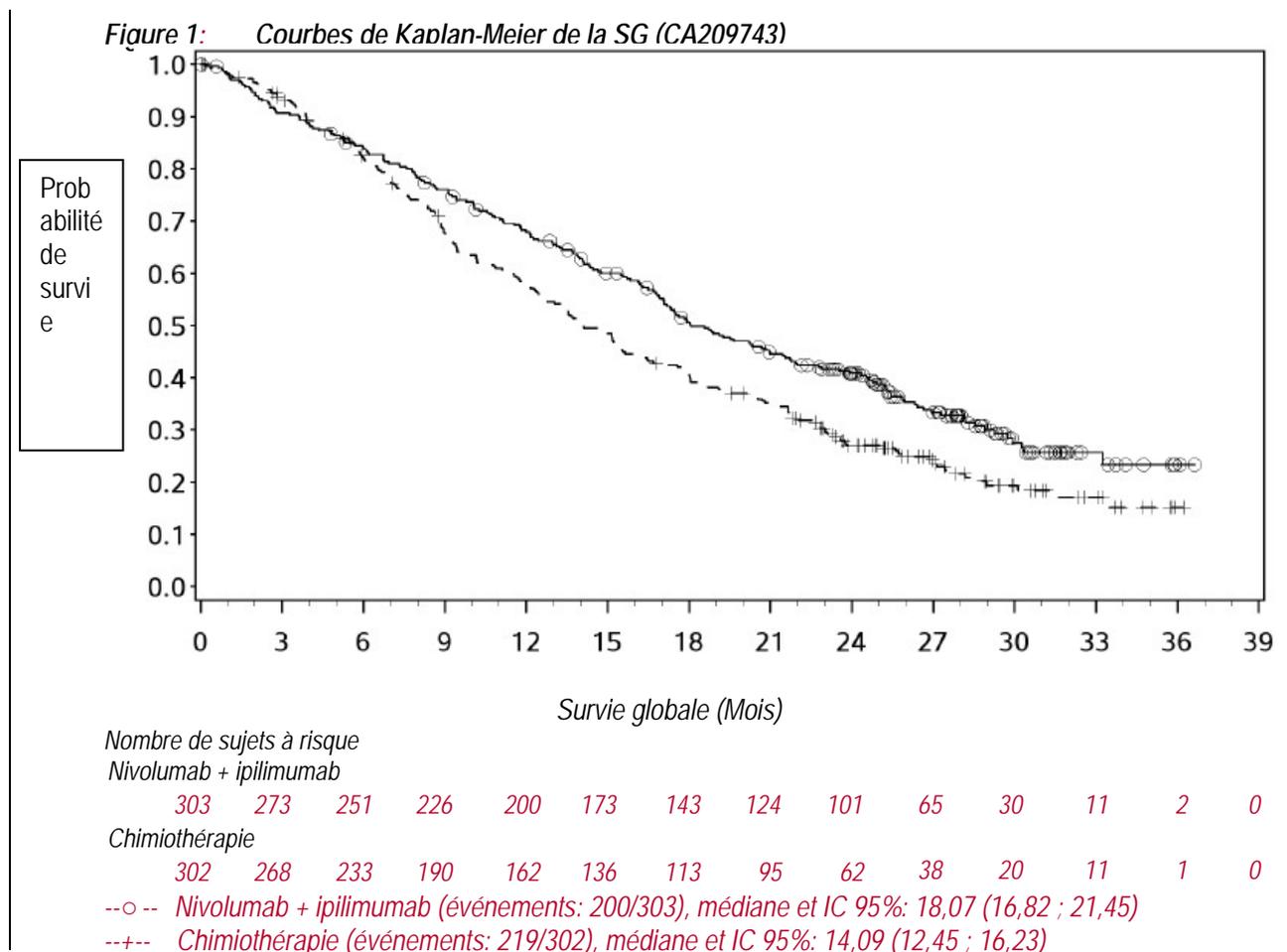


Tableau 4: Résultats d'efficacité (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimiothérapie (n = 302)
Survie Globale		
Evénements	200 (66%)	219 (73%)
Hazard ratio ^b (96.6% CI)		0,74 (0,60 ; 0,91)
Log-rank stratifié p-value ^c		0,002
Médiane (mois) ^a (IC 95%)	18,1 (16,8 ; 21,5)	14,1 (12,5 ; 16,2)
Taux (95% CI) à 24 mois ^a	41% (35,1 ; 46,5)	27% (21,9 ; 32,4)
Survie sans progression		
Evénements	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio ^b (IC 95%)		1,0 (0,82 ; 1,21)
Log-rank stratifié p-value ^c		0,0001
Médiane (mois) ^a (IC 95%)	6,8 (5,6 ; 7,4)	7,2 (6,9 ; 8,1)
Taux de réponse objective (IC 95%)	40% (34,1 ; 45,4)	43% (37,1 ; 48,5)
Réponse complète (RC)	1,7%	0
Réponse partielle (RP)	38%	43%
Durée de réponse		
Médiane (mois) ^a (IC 95%)	11,0 (8,1 ; 16,5)	6,7 (5,3 ; 7,1)
% avec durée ≥ 6 mois	69%	53%
Taux de contrôle de la maladie (IC 95%)	77% (71,4 ; 81,2)	85% (80,6 ; 88,9)

^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b Modèle de risque proportionnel de Cox stratifié.

^c La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0345 pour cette analyse intermédiaire

44,2% et 40,7% des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie ultérieure (incluant anti-PD-1, anti-PD-L1, et anti-CTLA-4) a été reçue par 3,3% et 20,2% des patients dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement.

Dans l'analyse pré-spécifiée en sous-groupes relative à la chimiothérapie de l'étude CA209743, un bénéfice en SG a été démontré chez les patients traités par l'ipilimumab en association au nivolumab avec une histologie épithélioïde (HR [IC 95%] 0,85 [0,68 ; 1,06], n = 236) et chez les patients avec une histologie non épithélioïde (HR [IC 95%] 0,46 [0,31 ; 0,70], n = 67). Un bénéfice en SG a également été démontré chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 < 1% (HR [IC 95%] 0,94 [0,62 ; 1,40], n = 57) et une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1% (HR [IC 95%] 0,69 [0,55 ; 0,87], n = 232).

Patients âgés

Les données provenant des patients atteints de MPM ont montré un taux plus élevé d'effets indésirables graves et d'arrêt dû à des effets indésirables chez les patients de 75 ans ou plus (68% et 35% respectivement) comparé à tous les patients ayant reçu de l'ipilimumab en association au nivolumab (54% et 28% respectivement).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints de mélanome avancé ayant reçu 4 doses d'induction allant de 0,3 à 10 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines. Les C_{max} , C_{min} et ASC d'ipilimumab étaient proportionnelles à la dose, dans la fourchette de doses étudiée. Après dosages répétés d'ipilimumab administré toutes les 3 semaines, la clairance est restée constante, et une accumulation systémique minimale a été observée comme en témoigne un indice d'accumulation de 1,5 fois ou moins. L'état d'équilibre d'ipilimumab a été atteint après la troisième injection. Dans une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de moyenne (pourcentage du coefficient de variation) suivants d'ipilimumab ont été observés : demi-vie de 15,4 jours (34,4%); clairance systémique de 16,8 ml/h (38,1%); et volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,47 L (10,1%). La moyenne (pourcentage du coefficient de variation) de C_{min} d'ipilimumab à l'état d'équilibre pour un traitement d'induction à 3 mg/kg était de 19,4 µg/ml (76,6%).

La clairance d'ipilimumab était augmentée lorsque le poids et le taux de LDH à l'inclusion étaient plus élevés. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon les taux de LDH et le poids après administration en mg/kg. La clairance n'a pas été modifiée par l'âge (entre 23 et 88 ans), le sexe, l'utilisation concomitante de budésonide ou de dacarbazine, l'état général, le statut HLA-A2*0201, l'insuffisance hépatique légère, l'insuffisance rénale, l'immunogénicité et les traitements anticancéreux antérieurs. Les effets liés à la race n'ont pas été étudiés car les données provenant de groupes ethniques non-Caucasiens étaient insuffisantes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ipilimumab dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Dans une analyse dose réponse chez 497 patients atteints d'un mélanome avancé, la SG s'est montrée indépendante des traitements anticancéreux systémiques antérieurs et augmentée avec des concentrations plasmatiques d'ipilimumab C_{min} plus élevées.

Yervoy en association à nivolumab: Lorsque ipilimumab 1 mg/kg était administré en association à nivolumab 3 mg/kg, la clairance d'ipilimumab a diminué de 1,5% et la clairance de nivolumab a été augmentée de 1%, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Lorsqu'il est administré en association avec le nivolumab, la clairance d'ipilimumab est augmentée de 5,7% en présence d'anticorps anti-ipilimumab et la clairance de nivolumab est augmentée de 20% en présence d'anticorps anti-nivolumab. Ces changements n'ont pas été considérés cliniquement pertinents.

Insuffisance rénale

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance rénale préexistante légère et modérée n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance rénale sévère préexistante sont limitées; la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut être déterminée.

Insuffisance hépatique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance hépatique préexistante légère n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance hépatique modérée préexistante sont limitées; la nécessité d'un ajustement de dose ne peut être déterminée. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère préexistante n'a été identifié dans les études cliniques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des études d'administration IV répétée chez le singe, ipilimumab était généralement bien toléré. Des effets indésirables d'origine immunologique étaient peu fréquemment observés (environ 3%) et comprenaient colites (dont un seul cas s'est avéré fatal), dermatites, et réactions liées à la perfusion (possiblement dues à la libération massive de cytokines consécutive à une vitesse de perfusion trop rapide). Une diminution de la masse de la thyroïde et des testicules a été observée au cours d'une étude sans être accompagnée d'observations histopathologiques ; la pertinence clinique de ce constat n'est pas connue.

Les effets de l'ipilimumab sur le développement pré et post-natal ont été étudiés dans une étude réalisée chez des singes *Cynomolgus*. Les singes gravides recevaient ipilimumab toutes les 3 semaines du début de l'organogénèse durant le premier trimestre jusqu'à la délivrance, à des niveaux d'exposition (ASC) similaires ou supérieurs à ceux associés à la dose recommandée de 3 mg/kg d'ipilimumab. Aucun effet indésirable lié au traitement sur la reproduction n'a été détecté pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. A partir du troisième trimestre, les 2 groupes ipilimumab ont présenté des incidences plus élevées d'avortement, de mortalité néonatale, d'accouchement prématuré (avec hypotrophie correspondante) et de mortalité infantile par rapport aux animaux contrôles ; ces résultats étaient dose-dépendants. De plus, 2 nouveau-nés exposés *in utero* à l'ipilimumab ont présenté des anomalies du développement externe ou des anomalies viscérales au niveau du système génito-urinaire. L'un de sexe féminin a présenté une agénésie rénale unilatérale du rein gauche et de l'uretère, et l'autre de sexe masculin présentait une imperforation de l'urètre avec une obstruction urinaire associée et un œdème scrotal sous-cutané. La relation entre ces malformations et le traitement n'est pas claire.

Des études pour évaluer le potentiel mutagène et carcinogène d'ipilimumab n'ont pas été menées. Des études de fertilité n'ont pas été menées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Tris hydrochlorure (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol hydrochloride)
Chlorure de sodium
Mannitol (E421)
Acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique)
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert
3 ans

Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé ou dilué puis perfusé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée ou non (entre 1 et 4 mg/ml) a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et entre 2°C et 8°C. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion (diluée ou non) peut être conservée au réfrigérateur jusqu'à 24 heures (entre 2°C et 8°C) ou à température ambiante (entre 20°C et 25°C).

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Calculer la dose :

Ipilimumab en association à nivolumab :

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

- Chaque flacon de 10 ml de solution à diluer de YERVOY donne 50 mg d'ipilimumab.
- Dose totale d'ipilimumab en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de YERVOY pour préparer la dose (ml) = dose totale en mg divisée par 5 (la concentration de la solution à diluer de YERVOY est de 5 mg/ml).

Préparer la perfusion :

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion.

YERVOY peut être utilisé par administration intraveineuse soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée
ou
- après une dilution jusqu'à 5 fois le volume initial de solution à diluer (jusqu'à 4 parties de diluant pour 1 partie de solution concentrée). La concentration finale sera comprise entre 1 et 4 mg/ml. Pour diluer la solution à diluer de YERVOY, vous pouvez utiliser soit :
 - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ; ou
 - une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5%)

ETAPE 1

- Laisser la quantité nécessaire de flacons de YERVOY à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution à diluer de YERVOY pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de YERVOY est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules. Ne pas utiliser si une quantité anormale de particules et si des signes de changement de coloration sont présents.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de YERVOY en utilisant une seringue stérile appropriée.

ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée ou une poche pour perfusion intraveineuse (PVC ou non-PVC) sous vide.
- Le cas échéant, diluer la solution concentrée avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou 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.

Administration :

La perfusion de YERVOY ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de YERVOY en intraveineux sur une période de 30 minutes.

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

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

La perfusion de YERVOY est compatible avec :

- Les sets de perfusion en PVC.
- Les filtres en ligne de polyethersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

A la fin de la perfusion, rincer la ligne avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50 mg/ml (5%).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

BRISTOL MYERS SQUIBB SARL

3 RUE JOSEPH MONIER

92500

RUEIL MALMAISON

France

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- **34009 589 029 0 1**: flacon de 50 mg/ 10 mL

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.