

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

NIVOLUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

HEMATOLOGIE

Mai 2015

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) DP1 Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 Tél : 01.55.87.36.11 mail: atu@ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation BRISTOL MYERS SQUIBB 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX
---	---

SOMMAIRE

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	
1.1	Le médicament	
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	
1.2.1	Généralités	
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	
1.3	Information des patients.....	
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	
2.1.3	Arrêt de traitement.....	
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	
2.4	Rôle du laboratoire BMS France	
3	PHARMACOVIGILANCE	
3.1	Rôle des professionnels de santé	
3.1.1	Qui déclare ?	
3.1.2	Que déclarer ?	
3.1.3	Quand déclarer ?.....	
3.1.4	Comment déclarer ?	
3.1.5	A qui déclarer ?	
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	
3.3	Rôle du laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB.....	
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont BRISTOL-MYERS SQUIBB a connaissance	
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse.....	
3.4	Rôle de l'ANSM	
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	
	ANNEXES	

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

NIVOLUMAB est un inhibiteur hautement spécifique du récepteur de contrôle immunitaire PD-1 (programmed death-1). Le récepteur PD-1 est un régulateur clé de l'activité des cellules T et il a été démontré qu'il contrôle l'inhibition tumorale spécifique de la réponse des cellules T. La liaison du récepteur PD-1 sur les cellules T activées par l'intermédiaire de PD-L1 et de PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération, de la survie des cellules T et de la sécrétion de cytokines. NIVOLUMAB est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4) totalement humain (HuMAb).

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans les indications suivantes : mélanome métastatique, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

NIVOLUMAB ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Informations, établi par l'ANSM en concertation avec BRISTOL-MYERS SQUIBB. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis tous les 3 mois par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

2. L'information pertinente sur l'utilisation du médicament afin d'en assurer un meilleur usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU.

3. Les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement du médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans la Note d'information thérapeutique (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Dans le cadre de l'ATU, NIVOLUMAB est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1. Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire NIVOLUMAB dans le cadre d'une ATU doit prendre connaissance de ce PUT en faisant la demande préalable auprès de BRISTOL-MYERS SQUIBB ou par le biais du site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU). BRISTOL-MYERS SQUIBB l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.
2. Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :
 - Le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
 - La fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D1).
3. Ces fiches sont adressées à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU – DP1

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

Tél. : 33 (0)1 55 87 36 17 - Fax: 33 (0)1 55 87 34 52

mail : atuoncoh@ansm.sante.fr

Le médecin devra s'assurer préalablement à la demande d'ATU que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement par Nivolumab et que son patient accepte la mise sous traitement.

4. Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie à nouveau l'absence d'une contre-indication au traitement,
- s'assure de la mise en place d'une méthode efficace de contraception chez les femmes susceptibles de procréer et chez les hommes dont la partenaire est susceptible de procréer,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de NIVOLUMAB et informe, si possible, le médecin traitant du patient.
- réalise le bilan biologique sauf si celui effectué pour la demande d'accès au traitement date de moins d'1 mois,
- remplit la fiche de demande d'accès au traitement (cf Annexe D1)

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

Cellule ATU Nivolumab

atunivolumab@lincoln.fr

Tél : 05.49.06.54.55

Fax : 05.49.79.29.82

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite de traitement,
- recherche la survenue d'effets indésirables et remplit une fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe D4), le cas échéant,
- établit une ordonnance de NIVOLUMAB
- remplit la fiche de suivi de traitement (Annexe D2) qui devra être renvoyée après chaque perfusion,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D5), le cas échéant.

Les fiches (Annexes D2 et D5) seront envoyées à BRISTOL-MYERS SQUIBB à l'adresse suivante :

Cellule ATU Nivolumab

atunivolumab@lincoln.fr

Tél : 05.49.06.54.55

Fax : 05.49.79.29.82

Les fiches (Annexes D3 et D4) seront envoyées à BRISTOL-MYERS SQUIBB à l'adresse suivante :

Pharmacovigilance Nivolumab

atunivolumab@lincoln.fr

Tél : 05.49.06.54.55

Fax : 01.46.99.36.43

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D2) ;
- Un formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU – DP1

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

Tél. : 33 (0)1 55 87 36 17 - Fax: 33 (0)1 55 87 34 52

mail : atuoncoh@ansm.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à BRISTOL-MYERS SQUIBB à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D5). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante (Annexe D3 et Annexe D4) doit être également remplie.

Cette (ou ces) fiche(s) est adressée sans délai à BRISTOL-MYERS SQUIBB à l'adresse suivante :

Pharmacovigilance Nivolumab

atunivolumab@lincoln.fr

Tél : 05.49.06.54.55

Fax : 01.46.99.36.43

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande un PUT de NIVOLUMAB auprès du laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien peut également le télécharger directement sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU). Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de NIVOLUMAB.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à BRISTOL-MYERS SQUIBB accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D1).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU

(renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D2).

L'expédition de NIVOLUMAB par BRISTOL-MYERS SQUIBB sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

BRISTOL-MYERS SQUIBB SERVICE CLIENTS AGEN RUE DU DOCTEUR BRU 47000 AGEN TEL : 0810 062 062 FAX : 0810 119 024
--

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec BRISTOL-MYERS SQUIBB ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de NIVOLUMAB. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par BRISTOL-MYERS SQUIBB. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par BRISTOL-MYERS SQUIBB aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

2.4 Rôle du laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

BRISTOL-MYERS SQUIBB :

Fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et aux pharmaciens concernés exerçant dans leur établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et aux CAP pour information.

BRISTOL-MYERS SQUIBB honore les commandes de NIVOLUMAB émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

* Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU octroyée,
- c. La copie de la fiche de demande d'accès au traitement dûment complétée (cf. Annexes D).

* Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU octroyée.

* Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
- c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

BRISTOL-MYERS SQUIBB :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,

- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Marseille chargé du suivi national de NIVOLUMAB,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, ou d'exposition professionnelle.
Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3)
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D5).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (Annexe D4).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à BRISTOL-MYERS SQUIBB à l'adresse suivante:

Pharmacovigilance Nivolumab
atunivolumab@lincoln.fr
 Tél : 05.49.06.54.55
 Fax : 01.46.99.36.43

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosage.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé (Annexe B)
- le transmettre par courriel ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (Annexe B).

3.3 Rôle du laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

BRISTOL-MYERS SQUIBB collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont BRISTOL-MYERS SQUIBB a connaissance

BRISTOL-MYERS SQUIBB a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Le laboratoire et le CRPV chargé du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspectés, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), BRISTOL-MYERS SQUIBB contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

BRISTOL-MYERS SQUIBB établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de NIVOLUMAB, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de NIVOLUMAB.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par BRISTOL-MYERS SQUIBB tous les 3 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, BRISTOL-MYERS SQUIBB transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par BRISTOL-MYERS SQUIBB ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe BRISTOL-MYERS SQUIBB de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par BRISTOL-MYERS SQUIBB avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de MARSEILLE a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec NIVOLUMAB.

Il est destinataire (via BRISTOL-MYERS SQUIBB) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à BRISTOL-MYERS SQUIBB de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Annexes D : Fiches de suivi médical :

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche de suivi

D3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

D4 : Fiche de signalement de grossesse

D5 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NIVOLUMAB 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Hématologie

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIVOLUMAB 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NIVOLUMAB est un anti-corps monoclonal anti-PD-1 (IgG4) entièrement humain, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, par une technologie d'ADN recombinant.

Chaque ml de solution contient 10 mg de nivolumab.

Un flacon de 10 mL rempli à 4 mL contient 40 mg de nivolumab.

Un flacon de 10 mL rempli à 10 mL contient 100 mg de nivolumab.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de ce médicament 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.

La solution peut être utilisée avec ou sans dilution, voir rubrique 6.6.

Solution stérile, sans conservateur, apyrogène, claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir de légères particules (peu nombreuses). La solution ne doit pas apparaître nuageuse, ou encore présenter des particules colorées ou métalliques ou ressemblant à du verre.

Le pH de la solution est approximativement de 6.0 et l'osmolarité approximativement de 340 mOsm/kg. La concentration est de 10 mg/ml de nivolumab conditionnée dans des flacons à usage unique.

4. DONNEES CLINIQUES

Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Compte tenu du délai de réponse, et des effets indésirables (EI), le traitement est réservé aux patients ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois.

L'autorisation temporaire d'utilisation repose, pour le lymphome de Hodgkin, sur les données d'une étude de Phase I, des essais cliniques sont encore en cours. Une amélioration de la survie n'est pas établie à ce stade.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par NIVOLUMAB doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement des cancers.

Posologie

La dose recommandée de NIVOLUMAB est de 3 mg/kg, administré en perfusion intra-veineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie doivent poursuivre leur traitement jusqu'à confirmation de la progression de la maladie.

Des précautions doivent être prises avant le début du traitement (voir rubrique 4.4) et le traitement doit être régulièrement évalué.

Adaptation posologique

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

Des interruptions de traitement ou des administrations différées peuvent être envisagées selon la tolérance individuelle au traitement.

Les recommandations de suspension ou d'arrêt du traitement sont résumées dans le tableau 1 et décrites en section 4.4.

Tableau 1 : Recommandations de suspension ou d'arrêt de traitement par NIVOLUMAB

Organe cible/système	Effet indésirable	Modification de traitement par NIVOLUMAB
Endocrinien	Symptomatique avec anomalies biologiques ou anomalie de l'imagerie hypophysaire	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire) ^a
Gastro-intestinal	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspension de NIVOLUMAB 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 de NIVOLUMAB
Hépatique	Elévation des ASAT, ALAT, ou bilirubine totale de Grade 2	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs de base et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire)
	Elévation des ASAT, ALAT, ou bilirubine totale de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
Pulmonaire	Pneumopathie de Grade 1 ou 2	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des images de radiographie et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
Rénal	Elévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur de base et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Elévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
Arrêter définitivement NIVOLUMAB en cas - de progression de la maladie confirmée par examen radiologique, selon les critères irRC (immune related Response Criteria), - de grossesse confirmée,		
^a Les patients recevant un traitement de remplacement physiologique peuvent reprendre le 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)		

NIVOLUMAB doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable modéré mais persistant, ou en cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïde à une dose de 10 mg par jour de prednisone ou équivalent.

Populations particulières

Patients âgés

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

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de NIVOLUMAB n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. NIVOLUMAB n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Patients présentant une insuffisance rénale

La tolérance et l'efficacité de NIVOLUMAB n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance rénale. Sur la base des résultats de pharmacocinétique aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité de NIVOLUMAB n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Sur la base des résultats de pharmacocinétique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

NIVOLUMAB 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).

Patients présentant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques

La tolérance et l'efficacité de NIVOLUMAB n'ont pas été établies chez les patients présentant une/des métastases cérébrales symptomatiques ou actives.

Mode d'administration

NIVOLUMAB doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes.

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).

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

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

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.
- Grossesse, allaitement.
- Maladie auto-immune active connue ou suspectée, à l'exception des situations suivantes : diabète de type I, hypothyroïdie requérant uniquement un traitement hormonal substitutif, pathologies cutanées (telles que vitiligo, psoriasis ou alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique.
- Toute situation où le patient a reçu un traitement > 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de NIVOLUMAB (les corticoïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale > 10 mg/j sont autorisés, en l'absence de maladie auto-immune active).
- Toute pathologie médicale grave ou non contrôlée, ou toute infection active qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter le risque lié à l'administration de NIVOLUMAB ou affecterait la capacité du patient à recevoir NIVOLUMAB.
- Patients présentant une/des métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement.
- Pneumopathie interstitielle symptomatique.
- Antécédant de greffe allogénique de cellules souches sanguines.
- Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL).
- Patients présentant un lymphome cérébral avec ou sans traitement.
- Antécédant d'irradiation thoracique datant de moins de 24 semaines
- Traitement par carmustine à une dose $\geq 600\text{mg/m}^2$ (conditionnement ASCT)
- Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 .

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte-tenu du profil de tolérance du NIVOLUMAB (cf. Effets indésirables), il n'est pas recommandé de débiter un traitement:

Chez les patients ayant reçu un traitement > 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de NIVOLUMAB.

Les corticoïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale > 10 mg/j sont autorisés, en l'absence de maladie auto-immune active.

Avant l'initiation du traitement, les patients doivent avoir récupéré de toute toxicité liée aux thérapies antérieures (y compris les anticorps monoclonaux).

Examen clinique et biologique avant le début du traitement

Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Un bilan biologique sanguin comprenant: transaminases (ASAT, ALAT), bilirubine totale, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, clairance de la créatinine, fonction thyroïdienne (TSH, T4 libre), numération formule sanguine et taux de plaquettes.
- Un test sérologique de grossesse le cas échéant.
- Une radiographie pulmonaire.

Il est recommandé de ne débiter le traitement que si :

- ASAT/ALAT $\leq 3 \times$ LSN,
- Bilirubine totale $< 1,5 \times$ LSN (sauf en cas de maladie de Gilbert, qui peut avoir une bilirubine totale < 3 mg/dL),
- NFS :
 - polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$,
 - plaquettes $> 50\,000/\mu\text{L}$,
 - hémoglobine $> 9,0$ g/dL,
- créatininémie $\leq 1,5 \times$ LSN ou une clairance de la créatinine $> 40\text{mL/minute}$ (selon la formule de Cockcroft/Gault).

Surveillance en cours de traitement

Avant chaque cycle, il est indispensable de réaliser :

- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, transaminases, bilirubine sérique.
- Un test sérologique de grossesse le cas échéant.
- Un contrôle de la fonction thyroïdienne toutes les 4 semaines.

Des effets indésirables de type immunologique sont décrits sous NIVOLUMAB et peuvent être sévères ou menacer le pronostic vital. Ils nécessitent un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée par une interruption de traitement et/ou l'administration de corticoïdes.

L'identification précoce et le traitement des effets indésirables constituent une part importante de l'utilisation sécuritaire de NIVOLUMAB.

Les patients doivent être continuellement surveillés car un effet indésirable avec NIVOLUMAB peut survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement. Si un traitement par corticoïdes est instauré pour traiter un effet indésirable, son arrêt se fera selon une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois. Une diminution trop rapide des doses risque d'entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des médicaments immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes. Le traitement par NIVOLUMAB ne doit pas être repris si le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une prophylaxie antibiotique doit être initiée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Endocrinopathies

Des cas d'endocrinopathies sévères, dont des dysthyroïdies et des insuffisances surrénaliennes ont été observées avec NIVOLUMAB.

Les patients doivent être suivis régulièrement pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pathologie endocrinienne, tels que fatigue, variation du poids, ou céphalées. En cas de signes ou symptômes, une évaluation de la fonction endocrinienne doit être réalisée.

En cas d'endocrinopathie symptomatique, le traitement par NIVOLUMAB doit être suspendu et un traitement substitutif hormonal approprié doit être débuté. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou équivalent doit être également envisagée en cas de symptômes sévères. Dès amélioration, le traitement par NIVOLUMAB peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.

Tableau 2 : Conduite à tenir en cas d'effet indésirable endocrinien

Grade de marqueurs endocriniens (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
Variation asymptomatique de la TSH	- Poursuivre NIVOLUMAB - Si TSH < 0,5 x LIN ou TSH > 2 x LSN ou en dehors de normales de laboratoire lors de 2 dosages consécutifs : tester la T4 libre avant chaque perfusion de NIVOLUMAB - Consultation avec un endocrinologue	
Endocrinopathie symptomatique	- Evaluer les fonctions endocrines - IRM cérébrale <u>Symptomatique avec des anomalies biologiques ou au scanner :</u> - Suspendre NIVOLUMAB 1-2 mg/kg/j de méthyprednisolone IV ou équivalent per os - Hormonothérapie de substitution <u>Absence d'anomalie biologie et IRM cérébrale normale, mais persistance des symptômes :</u> - Répéter les examens biologiques à 1-3 semaines - IRM à 1 mois	<u>En cas d'amélioration (avec ou sans substitution hormonale) :</u> - Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum - Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) - Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas d'insuffisance surrénale :</u> - Poursuite des minéralo-corticoïdes
Suspicion d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation majeure, hypotension, état de choc)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB - Prise en charge du choc septique - Haute dose de minéralocorticoïdes IV - Réhydratation IV - Consultation avec un endocrinologue - Après la crise aiguë, traiter l'endocrinopathie comme mentionné plus haut	

Les patients traités par corticoïdes en IV peuvent recevoir ensuite des corticoïdes per os à une dose équivalente (prednisone) au début de la diminution de dose, lorsque l'amélioration clinique est patente. La moindre biodisponibilité des corticoïdes per os doit être prise en compte.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Des cas de diarrhées ou de colites sévères ont été observés avec NIVOLUMAB.

Les patients doivent être suivis régulièrement 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 toute autre pathologie doit être éliminée.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 3 ou 4, le traitement par NIVOLUMAB doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, le traitement par NIVOLUMAB doit être suspendu. Si les symptômes persistent, une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. En cas d'amélioration, le traitement par NIVOLUMAB peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le traitement par NIVOLUMAB doit être arrêté définitivement.

Tableau 3 : Conduite à tenir en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux

Grade de diarrhée/colite (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
Grade 1 Diarrhée : < 4 selles/j Colite : asymptomatique	• Poursuivre NIVOLUMAB • Traitement symptomatique	• Surveillance régulière de l'évolution des symptômes • Informer le patient sur l'évaluation de la gravité <u>En cas d'aggravation</u> : • Traitement type grade 2 ou grade 3-4
Grade 2 Diarrhée : 4-6 selles/j, indication à une réhydratation IV < 24 h Colite : douleurs abdominales, présence de sang dans les selles	• Suspendre NIVOLUMAB • Traitement symptomatique	<u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 5 jours</u> : Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas de persistance > 5-7 jours ou de récurrence</u> : • 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent per os • Si amélioration des symptômes vers un grade 1 en 3 jours : ○ Diminuer les corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum ○ Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) ○ Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas d'aggravation ou persistance > 3- 5 jours sous corticoïdes per os</u> : • Traitement type grade 3 4
Grade 3-4 Diarrhée (G3) : > 7 selles/j, incontinence,	• Arrêt définitif de NIVOLUMAB • Hospitalisation	<u>En cas d'amélioration en moins de 3 jours</u> : • Poursuite des corticoïdes

indication à une réhydratation IV ≥ 24 h Colite (G3) : douleurs abdominales sévères, indication à une intervention chirurgicale, signes péritonéaux G4 : menace vitale, perforation	• 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV • Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Envisager une recto-sigmoïdoscopie	jusqu'à diminution des symptômes à un grade 1, puis diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum <u>En cas de persistance > 3- 5 jours ou rechute après amélioration :</u> • Au cours des essais cliniques il a été proposé de rajouter un autre traitement immunosuppresseur par infliximab à raison de 5 mg/kg une fois toutes les 2 semaines (sauf contre-indication). • Interrompre le traitement par infliximab dès amélioration des symptômes. <u>NB :</u> Infliximab ne doit pas être prescrit en cas de perforation intestinale ou de sepsis (voir le Résumé des Caractéristiques du produit de l'infliximab).
---	--	---

Effets indésirables hépatiques

Des cas d'hépatotoxicité sévères ont été observés avec NIVOLUMAB.

Les patients doivent être suivis régulièrement pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatotoxicité, tels que des augmentations des transaminases et de la bilirubine totale. Une étiologie infectieuse ou toute autre pathologie doit être éliminée.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, le traitement par 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, le traitement par NIVOLUMAB doit être suspendu. Si les symptômes persistent, une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. En cas d'amélioration, le traitement par NIVOLUMAB peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le traitement par NIVOLUMAB doit être arrêté définitivement.

Tableau 4 : Conduite à tenir en cas d'effets indésirables hépatiques

Grade de marqueurs hépatiques (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
Grade 1 ASAT ou ALAT > 1 à 3 x LSN <u>et/ou</u> bilirubine totale >1 à 1,5 x LSN	Poursuivre NIVOLUMAB	- Surveillance régulière de la fonction hépatique <u>En cas d'aggravation :</u> - Traitement type grade 2 ou grade 3-4
Grade 2 ASAT ou ALAT > 3 à 5 x LSN <u>et/ou</u> bilirubine totale >1,5 à 3 x LSN	- Suspendre NIVOLUMAB - Rapprocher la surveillance biologique tous les 3 jours	<u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 5 jours :</u> - Reprendre une surveillance biologique de routine - Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas de persistance > 5-7 jours ou d'aggravation :</u> 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent per os - Si amélioration des symptômes vers un grade 1 en 3 jours : - Diminuer les corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum - Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) ●Reprendre NIVOLUMAB
Grade 3-4 ASAT ou ALAT > 5 x LSN <u>et/ou</u> bilirubine totale > 3 x LSN	- Arrêt définitif de NIVOLUMAB 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV** - Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) - Rapprocher la surveillance biologique tous les 1-2 jours - Consultation avec un hépatologue	<u>En cas d'amélioration à un grade 2 en moins de 3 jours:</u> Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum <u>En cas de persistance > 3- 5 jours ou d'aggravation ou de rechute après amélioration :</u> l'ajout d'un agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes a été proposé dans les essais cliniques. Dans cette situation il était proposé, l'administration de 500 mg de mycophénolate mofétil par voie orale toutes les 12 heures (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du mycophénolate mofétil). Le recours à l'infliximab n'est pas recommandé en raison du risque d'hépatotoxicité associé

Les patients traités par corticoïdes en IV peuvent recevoir ensuite des corticoïdes per os à une dose équivalente (prednisone) au début de la diminution de dose, lorsque l'amélioration clinique est patente. La moindre biodisponibilité des corticoïdes per os doit être prise en compte.

**En cas de Grade 4, initier la méthylprednisolone IV à 2 mg/kg/j

Effets indésirables pulmonaires

Des cas de pneumopathies sévères ou des pneumopathies interstitielles, dont des cas fatals, ont été observés sous traitement par NIVOLUMAB.

Les patients doivent être suivis régulièrement pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathies, tels que des modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés), dyspnée et hypoxie. Une étiologie infectieuse ou toute autre pathologie doit être éliminée.

En cas de pneumopathie de Grade 3 ou 4, le traitement par 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 (symptomatique) de Grade 2, le traitement par NIVOLUMAB doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. En cas d'amélioration, le traitement par NIVOLUMAB peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le traitement par NIVOLUMAB doit être arrêté définitivement.

Tableau 5 : Conduite à tenir en cas d'effets indésirables pulmonaires

Grade de pneumopathie (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
Grade 1 Uniquement signes radiographiques	- Envisager de suspendre NIVOLUMAB - Surveillance des signes cliniques et SaO2 tous les 2-3 jours - Avis du pneumologue	- Radiographie pulmonaire toutes les 3 semaines minimum <u>En cas d'aggravation :</u> - Traitement type grade 2 ou grade 3-4
Grade 2 Nouveaux symptômes légers à modérés	- Suspendre NIVOLUMAB 1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os - Avis du pneumologue - Surveillance des signes cliniques et SaO2 tous les jours, si besoin en milieu hospitalier - Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire	- Radiographie pulmonaire tous les 1-3 jours <u>En cas d'amélioration à l'état initial en moins de 5 jours :</u> - Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum, jusqu'au retour des symptômes au stade initial - Reprendre NIVOLUMAB. - Envisager une antibiothérapie prophylactique <u>En l'absence d'amélioration après 2 semaines ou en cas d'aggravation :</u> - Traitement type grade 3-4
Grade 3-4 Nouveaux symptômes sévères, apparition ou aggravation de l'hypoxie, menace de défaillance respiratoire	Arrêt définitif de NIVOLUMAB - Hospitalisation 2-4 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV - Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) - Avis du pneumologue - Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire	<u>En cas d'amélioration à l'état initial dans les 48 heures :</u> Diminution des corticoïdes sur une période de 6 semaines minimum <u>En cas de non amélioration dans les 48 heures ou d'aggravation :</u> * Au cours des essais cliniques, il était proposé de rajouter un autre traitement immunosuppresseur par infliximab à raison de 5mg/kg une fois toutes les 2 semaines. Interrompre le traitement par infliximab dès amélioration des symptômes.

Les patients traités par corticoïdes en IV peuvent recevoir ensuite des corticoïdes per os à une dose équivalente (prednisone) au début de la diminution de dose, lorsque l'amélioration clinique est patente. La moindre biodisponibilité des corticoïdes per os doit être prise en compte.

Effets indésirables rénaux

Des cas de néphrotoxicité sévères incluant des cas d'insuffisance rénale, ont été observés sous traitement par NIVOLUMAB. Les patients doivent être suivis régulièrement pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrotoxicité. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre pathologie doit être éliminée.

En cas d'élévation de Grade 4 de la créatinine sérique, le traitement par 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, le traitement par 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. En cas d'amélioration, le traitement par NIVOLUMAB peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le traitement par NIVOLUMAB doit être arrêté définitivement.

Tableau 6 : Conduite à tenir en cas d'effets indésirables rénaux

Grade d'élévation de la créatininémie (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
Grade 1 Créatinine > LSN et plus élevée qu'avant le début du traitement mais $\leq 1,5$ x valeur initiale	• Poursuivre NIVOLUMAB • Surveillance hebdomadaire de la créatininémie	<u>En cas d'amélioration à l'état initial :</u> • Surveillance régulière de la fonction rénale <u>En cas d'aggravation :</u> • Traitement type grade 2 ou grade 3-4
Grade 2-3 Créatinine > 1,5 x valeur avant traitement mais ≤ 6 x LSN	• Suspendre NIVOLUMAB • 0,5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV • ou équivalent per os • Mesure de la créatininémie tous les 2-3 jours • Envisager une ponction-biopsie rénale	<u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 7 jours :</u> • Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum • Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Reprendre une surveillance biologique de routine • Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas de persistance > 7 jours ou d'aggravation :</u> • Traitement type grade 4
Grade 4 Créatinine > 6 x LSN	• Arrêt définitif de NIVOLUMAB • 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV • Mesure quotidienne de la créatininémie • Consultation avec un néphrologue • Envisager une ponction-biopsie rénale	<u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 7 jours :</u> • Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum • Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Reprendre une surveillance biologique de routine • Reprendre NIVOLUMAB <u>En cas de persistance > 7 jours ou d'aggravation :</u> • Traitement type grade 4

Les patients traités par corticoïdes en IV peuvent recevoir ensuite des corticoïdes per os à une dose équivalente (prednisone) au début de la diminution de dose, lorsque l'amélioration clinique est patente. La moindre biodisponibilité des corticoïdes per os doit être prise en compte.

Patients sous régime hyposodé contrôlé

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

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

NIVOLUMAB est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, il n'est pas attendu d'inhibition ni d'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments, et donc pas de modification des paramètres pharmacocinétiques de NIVOLUMAB. De plus il n'est pas attendu un effet d'inhibition ou d'induction de NIVOLUMAB sur le CYP ou sur d'autres enzymes métabolisant les médicaments. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions d'ordre

pharmacocinétique avec NIVOLUMAB, et par conséquent, de telles études d'interaction n'ont pas été réalisées.

Corticostéroïdes :

Avant l'instauration d'un traitement par NIVOLUMAB, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de NIVOLUMAB. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'un traitement par NIVOLUMAB pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique à titre anti-inflammatoire ou substitutif.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée sur l'utilisation de NIVOLUMAB n'est disponible chez la femme enceinte. Des études de reproduction effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et NIVOLUMAB est une IgG4. Par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission de NIVOLUMAB de la mère vers le fœtus. NIVOLUMAB ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou en âge de procréer lorsqu'une méthode de contraception efficace n'est pas utilisée.

Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 23 semaines après la dernière perfusion chez la femme susceptible de procréer et 31 semaines chez l'homme dont la partenaire est susceptible de procréer.

Un test de grossesse sera réalisé le cas échéant avant d'initier le traitement ainsi qu'un test urinaire de grossesse toutes les 4 semaines.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur le passage de NIVOLUMAB/de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque potentiel pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas d'étude évaluant l'effet de NIVOLUMAB sur la fertilité. En conséquence, l'effet du NIVOLUMAB sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

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

Aucune étude évaluant les effets de NIVOLUMAB sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Du fait des effets indésirables potentiels (voir rubrique 4.8), les patients doivent être prévenus qu'ils se doivent d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains que NIVOLUMAB n'altère pas leur vigilance.

4.8. Effets indésirables

NIVOLUMAB a été administré à la posologie de 3mg/kg chez environ 1800 patients, en monothérapie ou en association dans le cadre d'un programme clinique évaluant son utilisation dans différents types de tumeurs.

De rares cas de péricardite, réaction anaphylactique, réaction d'hypersensibilité et d'insuffisance respiratoire ont été rapportés.

Données de tolérance dans l'étude de phase 1 (Etude CA209039) chez des patients présentant un lymphome Hodgkinien réfractaire ou en rechute recevant NIVOLUMAB 3 mg/kg en monothérapie :

Cette étude multicentrique de phase 1 a inclus 23 patients présentant un lymphome Hodgkinien réfractaire ou en rechute recevant NIVOLUMAB à la dose de 3mg/kg administré toutes les 2 semaines en monothérapie. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la tolérance. La durée médiane de traitement de 36 semaines (intervalle : 13 à 77 semaines).

Des effets indésirables ont été rapportés chez 22/23 patients (96%) recevant NIVOLUMAB. Des effets indésirables Grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 12 patients (52%).

Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 18 patients (78%). Les effets les plus fréquents ont été la survenue de rash (chez 22% des patients) et la diminution du taux des plaquettes (chez 17% des patients).

Les effets indésirables Grade 3 liés au traitement qui ont été rapportés chez 5 patients (22%) ont été les suivants : syndrome myélodysplasique, pancréatite, pneumopathie inflammatoire, stomatite, colite, inflammation gastro-intestinale, thrombocytopénie, élévation du taux de lipase, diminution du taux de lymphocytes et leucopénie.

Aucun effet indésirable lié au traitement de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté.

Trois patients ont présenté chacun un effet indésirable grave lié au traitement (pancréatite Grade 3, syndrome myélodysplasique Grade 3 et douleur ganglionnaire Grade 2). Le patient ayant présenté un syndrome myélodysplasique avait reçu au préalable 6 cures de chimiothérapie systémique, une radiothérapie et une greffe autologue de cellules souches et n'avait pas reçu au préalable de bendamustine.

Les effets indésirables liés au traitement survenus chez $\geq 5\%$ des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Effets indésirables liés au traitement parmi les 23 Patients* (nombre de patients (%))		
Effet indésirable	Tout Grade	Grade 3
Tout type d'effet indésirable	18 (78)	5 (22)
Effets indésirables liés au traitement survenus chez $\geq 5\%$ des patients		
Rash	5(22)	0
Diminution du taux des plaquettes	4(17)	0
Fatigue	3 (13)	0
Fièvre	3 (13)	0
Diarrhée	3 (13)	0
Nausées	3 (13)	0
Prurit	3 (13)	0
Toux	2 (9)	0
Hypothyroïdie	2 (9)	0
Diminution du taux des lymphocytes	2 (9)	1 (4)
Hypophosphatémie	2 (9)	0
Hypercalcémie	2 (9)	0
Augmentation du taux de lipase	2 (9)	1 (4)
Stomatite	2 (9)	1 (4)
Effets indésirables graves liés au traitement		
Syndrome myélodysplasique	1 (4)	1 (4)
Douleur ganglionnaire	1 (4)	0
Pancréatite	1 (4)	1 (4)

*Aucun effet indésirable lié au traitement de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Le lien de causalité (effet indésirable lié ou non lié au traitement par Nivolumab) a été évalué par les investigateurs.

Données de tolérance dans l'étude de phase 2 (Etude CA209063) chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) recevant NIVOLUMAB 3mg/kg en monothérapie :

Cette étude de phase 2, mono-bras, internationale, multicentrique, a évalué la tolérance et l'efficacité du NIVOLUMAB 3mg/kg en monothérapie chez 117 patients porteurs d'un CBNPC de type épidermoïde de stade IIIB ou IV ayant progressé après traitement par un doublet à base de platine et au moins une ligne de traitement systémique supplémentaire. Les patients ont reçu une médiane de 6 doses. La durée médiane de traitement était de 2.3 mois (95 % CI : 1.4, 2.8).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) ont été : rash, diarrhée, douleur musculo-squelettique, prurit, arthralgie et infection des voies respiratoires supérieures. NIVOLUMAB a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 9 % des patients. Vingt-six pour cent des patients qui ont eu une suspension de leur traitement suite à un effet indésirable ont pu reprendre le traitement par NIVOLUMAB.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique qui étaient traités par NIVOLUMAB 3 mg/kg dans l'étude CA209063 (n = 117) sont présentés dans le Tableau 3.

Ces effets sont présentés par système classe organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau ci-dessous : Effets indésirables observés dans le CBNPC (CA209063)

Infections et infestations	
Fréquent	infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Bronchite
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénale, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	céphalées, vertiges
Peu fréquent	Polyneuropathie
Affections oculaires	
Peu fréquent	uvéite ^a
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	diarrhée, douleur abdominale, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Prurit
Musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	douleur musculo-squelettique, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fièvre, œdème
Examens complémentaires	
Très fréquent	augmentation du taux d'AST, augmentation du taux d'ALT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, diminution du taux de lymphocytes, diminution du taux de plaquettes, diminution du taux d'hémoglobine
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, diminution du taux de neutrophiles

^a Rapporté dans d'autres types de tumeurs dans l'étude de phase 1 MDX1106-03.

^b Les fréquences représentent les proportions de patients qui ont présenté une aggravation des valeurs de laboratoire depuis l'inclusion. Voir ci-dessous "Description de certains effets indésirables sélectionnés: anomalies biologiques".

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Endocrinopathies

Dans l'étude CA209063, des cas d'endocrinopathie à type d'hypothyroïdie, modifications du taux sanguin de TSH, thyroïdite et insuffisance surrénale ont été rapportés chez 7/117 patients. Tous les cas d'endocrinopathie ont été d'intensité Grade 1 ou 2 à l'exception d'un cas d'insuffisance surrénale (Grade 3 chez 1 patient). Le délai médian de survenue était de 18,1 semaines (intervalle: 6,1-33,1). Deux patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) pendant 3,6 et 5,4 semaines, respectivement.

La guérison est survenue chez 3/7 patients, dont le patient avec insuffisance surrénale Grade 3. Le délai médian de guérison a été de 14 semaines (intervalle : 1- 17 et plus).

Effets indésirables gastro-intestinaux

Dans l'étude CA209063, des cas de diarrhée ont été rapportés chez 10/117 patients; dont 3 avec Grade 3. Aucun cas de diarrhée Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans cette étude. Le délai médian de survenue était de 5.1 semaines (intervalle: 0,4-29,1). La guérison est survenue chez 9/10 patients, dont 3 patients avec diarrhée Grade 3, et le délai médian de guérison a été de 3.1 semaines (intervalle : 0,1- 14,7 et plus).

Effets indésirables hépatiques

Dans l'étude CA209063, un cas d'augmentation du taux d'alanine aminotransferase (ALT) Grade 1 a été rapporté chez 1/117 patient.

Effets indésirables pulmonaires

Dans l'étude CA209063, des cas de pneumopathies inflammatoires ont été rapportés chez 5/117 patients; dont 3 avec Grade 3. Aucun cas de pneumopathie inflammatoire Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans cette étude. Le délai médian de survenue était de 6,1 semaines (intervalle : 6-32,6). Les 5 patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) pendant une durée médiane totale de 2,6 semaines (intervalle : 1,1-12,0). La guérison est survenue chez 5 patients avec un délai médian de guérison de 3,7 semaines (intervalle : 1,6- 13,4).

Dans les autres études terminées de NIVOLUMAB en monothérapie 6, cas de décès par pneumopathie inflammatoire /insuffisance respiratoire/ détresse respiratoire aiguë liés au médicament expérimental ont été rapportés (5 cas sont survenus chez des patients présentant un CBNPC et un cas est survenu chez un patient présentant un adénocarcinome colo-rectal).

Effets indésirables rénaux

Dans l'étude CA209063, des cas de néphrotoxicité ont été rapportés chez 3/117 patients; dont 2 cas d'insuffisance rénale Grade 2 et 1 cas d'augmentation de la créatininémie Grade 1. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans cette étude. Le délai médian de survenue était de 5.4 semaines (intervalle : 2,1-27,0). La guérison est survenue chez 3 patients avec un délai médian de guérison de 2,3 semaines (intervalle : 1,0- 5,9).

Anomalies biologiques

Dans l'étude CA209063, la proportion de patients ayant présenté une modification de paramètres biologiques de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs d'inclusion a été la suivante : 2.6% ont présenté une diminution du taux d'hémoglobine (toutes de Grade 3), 14,9% une diminution du taux de lymphocytes, 0,9% une augmentation du taux d'AST et 1,8% une augmentation du taux de bilirubine totale. Il n'a pas été observé d'aggravation vers un Grade 3 ou 4 pour les cas suivants : réduction du taux de plaquettes, réduction du taux de neutrophiles, augmentation du taux de ALT, augmentation du taux de phosphatases alcalines et augmentation du taux de créatinine.

Déclaration des effets indésirables

Il est nécessaire d'accorder une attention particulière à tout effet indésirable pouvant survenir dans le cadre de l'ATU de cohorte. Dans ce cadre, la notification des effets indésirables est importante compte tenu du recul limité sur le médicament. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (Cf. Annexes D) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

4.9. Surdosage

Aucun surdosage n'a été rapporté.

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 thérapeutique: Antinéoplasique, anticorps monoclonal. code ATC: non encore attribué.

Mécanisme d'action

NIVOLUMAB est un inhibiteur hautement spécifique du récepteur de contrôle immunitaire PD-1 (programmed death-1). Le récepteur PD-1 est un régulateur clé de l'activité des cellules T et il a été démontré qu'il contrôle l'inhibition tumorale spécifique de la réponse des cellules T. La liaison du récepteur PD-1 sur les cellules T activées par l'intermédiaire de PD-L1 et de PD-L2 entraîne une inhibition de la

prolifération, de la survie des cellules T et de la sécrétion de cytokines. NIVOLUMAB est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4) totalement humain (HuMAb) qui potentialise les réponses des cellules T in vitro par un double blocage de liaison de PD-L1 et de PD-L2 et est sans activité cytotoxique à médiation cellulaire anticorps dépendante (ADCC). L'expression de PD-L1 et de PD-L2 par les cellules malignes ou par d'autres cellules, dont les cellules immunitaires, permet à de multiples types de tumeur d'échapper à la destruction médiée par l'immunité. NIVOLUMAB restaure l'activité des cellules T, soit en empêchant l'inactivation, soit en réactivant les cellules T afin de déclencher une réaction immunitaire directe de la cellule T contre les cellules tumorales, entraînant une augmentation des cellules T cytotoxiques CD8 au sein de la tumeur, sans augmentation quantifiable des cellules T activées circulantes en périphérie de la tumeur.

Immunogénicité

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque potentiel de réponse autoimmune à NIVOLUMAB. Parmi les 524 patients évalués pour la présence d'anticorps anti-médicament, 4 (0,8%) ont présenté de manière persistante un résultat positif pour la présence d'anticorps anti-médicament (positif à 2 évaluations consécutives séparées d'au moins 8 semaines). Des anticorps neutralisants ont été détectés pour 2 échantillons d'anticorps anti-médicament positifs. Il n'a pas été mis en évidence d'altération de la pharmacocinétique ou du profil de toxicité associés au développement d'anticorps anti-médicament.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de NIVOLUMAB est linéaire pour des posologies allant de 0,1 à 20 mg/kg. La moyenne géométrique de la clairance (CL) et la demi-vie terminale de NIVOLUMAB étaient respectivement de 8,7 ml/h et 26,7 jours, sur la base d'analyses de pharmacocinétiques portant sur une population de 909 patients.

La clairance de NIVOLUMAB a augmenté avec l'augmentation du poids des patients.

La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une vaste fourchette de poids.

La voie métabolique de NIVOLUMAB n'a pas été caractérisée. S'agissant d'un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, il est attendu que NIVOLUMAB soit dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques au même titre que les IgG endogènes.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique sur une population de 909 patients suggèrent que les facteurs suivants n'avaient pas d'incidence sur la clairance de NIVOLUMAB : âge, genre, race, type de tumeur, taille de la tumeur, insuffisance hépatique.

Bien que le statut ECOG, le taux de filtration glomérulaire initial, et le poids corporel aient eu des effets sur la clairance de NIVOLUMAB, ces effets n'étaient pas cliniquement significatifs.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la CL de NIVOLUMAB a été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (TFG <90 et ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n=379), modérée (TFG <60 and ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n=179), ou sévère (TFG <30 and ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n=2) comparé à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=342) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante de CL de NIVOLUMAB entre les patients présentant une insuffisance rénale et les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la CL de NIVOLUMAB a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale (BT) $1,0 \times$ à $1,5 \times$ LSN ou ASAT $>$ LSN selon la définition des critères de l'insuffisance hépatique de l'Institut National du Cancer; n=92) comparé aux patients présentant une fonction hépatique normale (BT et ASAT $\leq$ LSN; n=804) dans des analyses de pharmacocinétique.

Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante de la CL de NIVOLUMAB entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une fonction hépatique normale.

NIVOLUMAB n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT $>1,5 \times$ à $3 \times$ LSN et quelque soit le taux d'ASAT) ou sévère (BT $>3 \times$ LSN et quelque soit le taux d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

Electrophysiologie cardiaque

L'effet potentiel de NIVOLUMAB sur l'allongement de l'intervalle QTc a été évalué chez 146 patients à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg toutes les trois semaines. Il n'a pas été observé de variation de l'intervalle QT moyen chez les patients traités par NIVOLUMAB sur la base de la méthode de correction de Fridericia.

5.3. Données de sécurité préclinique

NIVOLUMAB a bien été toléré au cours d'administration intraveineuse chez des singes Cynomolgus à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg 2 fois par semaine pendant 3 mois (à des niveaux d'exposition, basés sur l'ASC, approximativement 35 fois supérieurs à ceux associés à la dose clinique humaine de 3 mg/kg).

Les effets de NIVOLUMAB sur le développement pré et postnatal ont été évalués chez des singes recevant NIVOLUMAB 2 fois par semaine, du début de l'organogénèse durant le premier trimestre jusqu'à la délivrance, à des niveaux d'exposition, basés sur l'ASC, 8 à 35 fois supérieurs à ceux associés à la dose clinique de NIVOLUMAB de 3 mg/kg. 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, des augmentations dose-dépendantes du nombre d'avortements et de mortalité néonatale associée à une grande prématurité ont été observés.

Les nouveau-nés, des femelles traitées par NIVOLUMAB, qui ont survécu jusqu'au terme prévu n'ont pas présenté de signes cliniques en rapport avec le traitement, ni d'anomalies du développement, ni d'altération du poids des organes ou de modifications pathologiques macro ou microscopiques. Les résultats des courbes de croissance ainsi que les données de tératogénicité, neurocomportementales, immunologiques et les paramètres de pathologie clinique analysés pendant une période post-natale de 6 mois ont été comparables avec ceux du groupe contrôle.

Le potentiel mutagène et carcinogène de NIVOLUMAB n'a pas été évalué. Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être utilisé immédiatement (soit perfusé, soit dilué et perfusé immédiatement).

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 20 heures entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière et 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être mises à disposition.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Calcul de la dose :

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

- Chaque flacon de 4 mL de solution à diluer de NIVOLUMAB contient 40 mg de nivolumab; chaque flacon de 10 mL de solution à diluer de NIVOLUMAB contient 100 mg de nivolumab.
- Dose totale de NIVOLUMAB en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de NIVOLUMAB pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer de NIVOLUMAB est de 10 mg/mL).

Préparation de la perfusion :

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

NIVOLUMAB peut être utilisé en administration intraveineuse avec ou sans dilution :

- sans dilution, après transfert dans un set pour perfusion (poche polyoléfine ou PVC non DEHP vide, flacon verre vide, perfuseur en PVC non DEHP avec filtre en ligne polyethersulfone de 0,2µm à 1,2µm, tubulure en PVC non DEHP) en utilisant une seringue stérile de volume approprié.
Voir administration de la solution avec ou sans dilution.

ou

- après une dilution afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 1 mg/mL et 10 mg/mL. NIVOLUMAB peut être dilué avec :

- une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%),

ou

- une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

Modalités de dilution :

- Inspecter la solution à diluer de NIVOLUMAB pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de NIVOLUMAB est claire à opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir de légères particules peu nombreuses. La solution ne doit pas apparaître nuageuse, ou encore présenter des particules colorées ou métalliques ou ressemblant à du verre.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de NIVOLUMAB en utilisant une seringue stérile de volume approprié.
- Transférer la solution à diluer dans un flacon en verre ou dans une poche pour perfusion (PVC non DEHP ou polyoléfin), stérile et sous vide, préalablement purgée.
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire requis de solution injectable ou 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 de la solution avec ou sans dilution :

La perfusion de NIVOLUMAB ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de NIVOLUMAB en intraveineux sur une période de 60 minutes.

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

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

La perfusion de NIVOLUMAB est compatible avec :

- Les poches en polyoléfine ou en PVC non DEHP.
- Les flacons en verre.
- Les sets de perfusion (tubulure et perfuseur) en PVC non DEHP. Les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2µm à 1,2µm.

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

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en oncologie ou aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)**

NIVOLUMAB 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par NIVOLUMAB.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

NIVOLUMAB est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 3 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de NIVOLUMAB lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à BRISTOL-MYERS SQUIBB et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de NIVOLUMAB avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par NIVOLUMAB est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur NIVOLUMAB (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Dénomination du médicament

NIVOLUMAB 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Nivolumab

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NIVOLUMAB et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître d'utiliser NIVOLUMAB ?
3. Comment utiliser NIVOLUMAB ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NIVOLUMAB
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NIVOLUMAB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

NIVOLUMAB, substance active, est une protéine qui agit en aidant votre système immunitaire à combattre et détruire les cellules cancéreuses dans le cas de certaines maladies hématologiques (lymphome de Hodgkin) ou de cancers solides (cancer pulmonaire).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NIVOLUMAB ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais NIVOLUMAB :

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

- si vous avez un antécédent de maladie auto-immune qui justifie un traitement chronique par immunosuppresseur,
- si vous avez des antécédents de greffe de cellules sanguines provenant d'un donneur,
- si vous avez reçu un traitement à une dose supérieure à 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de NIVOLUMAB,
- si vous avez une maladie grave ou non contrôlée ou une infection active qui pourrait augmenter le risque lié à l'administration de NIVOLUMAB,
- si vous avez une ou des métastase(s) cérébrale(s) active(s) ou symptomatique(s).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions

NIVOLUMAB agit sur votre système immunitaire et est susceptible de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cette inflammation peut causer des effets indésirables graves et certains états inflammatoires peuvent mettre en danger votre pronostic vital, ce qui justifie une surveillance clinique et biologique accrue avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement chez tous les patients traités. Au cours de cette surveillance des arrêts temporaires voire des interruptions définitives du traitement peuvent être envisagés

NIVOLUMAB peut entraîner:

- **des dysfonctionnements des glandes sécrétrices d'hormones** (incluant la thyroïde et les glandes surrénales). Les signes et symptômes d'un dysfonctionnement de ces glandes peuvent inclure fatigue (fatigue extrême), variation de poids ou maux de tête,
- **des diarrhées** (liquides, selles molles ou pertes de selles) ou tout symptôme ou inflammation des intestins (colites), tel que douleur de l'estomac, mucus ou sang dans les selles,
- **des anomalies des tests hépatiques**. Les signes et symptômes peuvent inclure un jaunissement des yeux ou de la peau (ictère ou jaunisse), une douleur du côté droit de l'abdomen ou de la fatigue,
- **des problèmes pulmonaires** tels que, difficulté à respirer, ou toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou maladie pulmonaire interstitielle),
- **des anomalies de la fonction rénale ou des problèmes rénaux**, tels qu'une diminution du volume urinaire ou une inflammation des reins (néphrite tubulo-interstitielle).

Prévenez immédiatement votre médecin, si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît ou s'aggrave. **N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.**

Votre médecin peut :

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

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

Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre NIVOLUMAB :

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules).

Enfants et adolescents

NIVOLUMAB ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, tant que les données dans cette population ne sont pas disponibles.

Interactions avec d'autres médicaments

NIVOLUMAB et prise d'autres médicaments

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments.

Ne prenez pas d'autre médicament durant votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement :

Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous avez l'intention de l'être ou si vous allaitez.

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

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser **une méthode efficace de contraception** pendant votre traitement par NIVOLUMAB et pendant 23 semaines après la dernière perfusion.
- Si vous débutez une grossesse durant le traitement par NIVOLUMAB **informez-en votre médecin**.

On ne dispose pas d'information sur le passage de NIVOLUMAB dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

Vous devez faire un test de grossesse le cas échéant avant d'initier le traitement ainsi qu'un test urinaire de grossesse toutes les 4 semaines.

Si vous êtes un homme dont la partenaire est susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant la durée du traitement par NIVOLUMAB et pendant 31 semaines après son arrêt.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude concernant l'effet de NIVOLUMAB sur l'aptitude à conduire ou utiliser des machines n'a été menée. Il est peu probable que NIVOLUMAB affecte votre capacité à conduire ou utiliser des machines; cependant, faites attention dans cette situation de manière à vous assurer que NIVOLUMAB n'affecte pas vos capacités.

Liste des excipients à effet notoire

NIVOLUMAB contient du sodium

Avant de recevoir NIVOLUMAB, **informez votre médecin** si vous suivez un régime pauvre en sel. Ce médicament contient 2,5 mg de sodium par ml de solution concentrée. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. COMMENT UTILISER NIVOLUMAB ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Comment vous est administré NIVOLUMAB

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

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

Quelle quantité de NIVOLUMAB est administrée

La quantité de NIVOLUMAB qui vous sera administrée sera calculée sur la base de votre poids corporel. La dose recommandée est de 3 mg de NIVOLUMAB par kilogramme de votre poids. Selon la dose requise, une partie ou la totalité du contenu du flacon de NIVOLUMAB pourra être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Plus d'un flacon peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

Si un rendez-vous est manqué pour recevoir NIVOLUMAB

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous prévus pour recevoir NIVOLUMAB. Si vous manquez un rendez-vous, appelez immédiatement votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre NIVOLUMAB

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints de cancer bronchique :

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

Eruption cutanée

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

Infections des voies aériennes supérieures

Hypoactivité de la glande thyroïde, pouvant entraîner grande fatigue ou prise de poids

Taux faible de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Maux de tête, vertiges

Inflammation des poumons (pneumonie), caractérisée par une toux, des difficultés à respirer, une respiration sifflante.

Diarrhée (liquide, selles molles ou perte de selles), douleur à l'estomac, sécheresse buccale

Démangeaisons

Douleur dans les muscles, os et articulations

Insuffisance rénale

Fièvre, œdèmes (gonflement)

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

Bronchite

Dysfonctionnement des glandes surrénales, inflammation de la glande thyroïde

Inflammation des nerfs entraînant engourdissement, faiblesse, picotement, ou douleur à type de brûlure des bras et des jambes

Inflammation des yeux, pouvant entraîner douleur et rougeur, problèmes de vue ou vision trouble

Accélération du rythme cardiaque

Inflammation des vaisseaux sanguins

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'un essai clinique de phase précoce chez 23 patients atteints de lymphome Hodgkinien:

Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 5 personnes sur 100 :

- Rash,
- Prurit
- Hypothyroïdie
- Hypophosphatémie
- Hypercalcémie
- Augmentation du taux de lipase
- Diminution du taux des plaquettes
- Diminution du taux des lymphocytes
- Fatigue,
- Fièvre
- Diarrhée
- Nausées
- Toux
- Stomatite

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Modifications des résultats des examens biologiques

NIVOLUMAB peut modifier les résultats des examens biologiques prescrits par votre médecin, dont :

- anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines, augmentation des taux sanguins de bilirubine),
- anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation des taux sanguins de créatinine),
- diminution du nombre de globules rouges (transportant l'oxygène), globules blancs (importants dans la défense contre les infections) ou des plaquettes (éléments nécessaires à la coagulation du sang).

Si vous remarquez des effets indésirables mentionnés ou non dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez toujours en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement*

5. COMMENT CONSERVER NIVOLUMAB ?

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

Date de péremption

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

Conditions de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas agiter.
A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient NIVOLUMAB

- **La substance active est** : nivolumab.
Chaque ml de solution stérile contient 10 mg de nivolumab.
Chaque flacon contient soit 40 mg (dans 4ml) soit 100mg (dans 10 ml) de nivolumab
- **Les autres composants sont** : citrate de sodium, chlorure de sodium (voir section 2 "NIVOLUMAB contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable.

Forme pharmaceutique et contenu

Apparence et contenu de l'emballage extérieur

NIVOLUMAB 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules (peu nombreuses). La solution ne doit pas apparaître nuageuse, ou encore présenter des particules colorées ou métalliques ou ressemblant à du verre.

Ce médicament est disponible en boîte contenant 1 flacon de 10 mL rempli à 4 mL ou à 10 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles.

Informations réservées aux professionnels de santé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Calcul de la dose :

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

- Chaque flacon de 4 mL de solution à diluer de Nivolumab contient 40 mg de Nivolumab; chaque flacon de 10 mL de solution à diluer de Nivolumab contient 100 mg de Nivolumab.
- Dose totale de Nivolumab en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de Nivolumab pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer de Nivolumab est de 10 mg/mL).

- Préparation de la perfusion :

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

Nivolumab peut être utilisé en administration intraveineuse avec ou sans dilution :

- sans dilution, après transfert dans un set pour perfusion (poche polyoléfine ou PVC non DEHP vide, flacon verre vide, perfuseur en PVC non DEHP avec filtre en ligne polyethersulfone de 0,2µm à 1,2µm, tubulure en PVC non DEHP) en utilisant une seringue stérile de volume approprié.
Voir administration de la solution avec ou sans dilution.

ou

- après une dilution afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 1 mg/mL et 10 mg/mL. NIVOLUMAB peut être dilué avec:
 - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%),
- ou
- une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

Modalités de dilution :

- Inspecter la solution à diluer de NIVOLUMAB pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de

NIVOLUMAB est claire à opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir de légères particules peu nombreuses. La solution ne doit pas apparaître nuageuse, ou encore présenter des particules colorées ou métalliques ou ressemblant à du verre.

- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de NIVOLUMAB en utilisant une seringue stérile de volume approprié.
- Transférer la solution à diluer dans un flacon en verre ou dans une poche pour perfusion (PVC non DEHP ou polyoléfine), stérile et sous vide, préalablement purgée.
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire requis de solution injectable ou 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 de la solution avec ou sans dilution :

La perfusion de Nivolumab ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de Nivolumab en intraveineux sur une période de 60 minutes.

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

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

La perfusion de Nivolumab est compatible avec :

- Les poches en polyoléfine ou en PVC non DEHP.
- Les flacons en verre.
- Les sets de perfusion (tubulure et perfuseur) en PVC non DEHP.
- Les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2µm à 1,2µm.

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

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

Durée de conservation

Flacon non ouvert: 2 ans.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être utilisé immédiatement (soit perfusé, soit dilué et perfusé immédiatement).

Après dilution.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 20 heures entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière et 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

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

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

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

DECLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'évènement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F ☐ M ☐ Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable) Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : ☐ par le nouveau né directement ☐ par la mère pendant l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles ☐ par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
---	---	--

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Evènement indésirable Date de survenue _____ _____ jour _____ mois _____ année Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Evolution ☐ Guérison ☐ sans séquelle ☐ avec séquelles, lesquelles _____ ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON ☐ OUI ☐ Préciser : _____
---	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Département de résidence	Adresse CRPV	Adresse e-mail
02, 60, 80	AMIENS : CRPV CHU Hôpital Sud 80054 Amiens	pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49, 53, 72	ANGERS : CRPV CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1	pharmacovigilance@chu-angers.fr
25, 39, 70, 90	• BESANCON : CRPV CHR 2, Place St-Jacques Bt L 25030 Besançon Cedex	pharmacovigilance@chu-besancon.fr
24, 33, 40, 47, 64, 97, 98	BORDEAUX : CRPV Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex	pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr
29, 56	BREST : CRPV CHU Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	crpv.brest@chu-brest.fr
14, 50, 61	CAEN : CRPV CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	pharmacovigilance@chu-caen.fr
03, 15, 43, 63	CLERMONT-FERRAND : CRPV CHU 58, rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
21, 58, 71, 89	DIJON : CRPV Pôle des Pathologies lourdes-Vigilances 10, Bd Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 Dijon Cedex	pharmacovigilance@chu-dijon.fr
38	GRENOBLE : CRPV CHRU BP 217 38043 Grenoble Cedex	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59, 62	LILLE : CRPV CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	crpv@chru-lille.fr
19, 23, 36, 87	LIMOGES : CRPV CHRU 2, av. Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	pharmacovigilance@chu-limoges.fr
01, 07, 26, 69, 73, 74	LYON : CRPV 162, av. Lacassagne Bt A 69424 Lyon Cedex 3	thierry.vial@chu-lyon.fr
04, 2A, 2B, 13, 84	MARSEILLE : CRPV Marseille-Provence-Corse Hôpital Sainte Marguerite 270 boulevard Sainte Marguerite 13009 MARSEILLE	marie-josephe.jean-pas@ap-hm.fr
11, 30, 34, 48, 66	MONTPELLIER : CRPV Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G.Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
54, 55, 57, 88	NANCY : CRPV Hôpital Central 29, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex	crpv@chu-nancy.fr
44, 85	NANTES : CRPV CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncoussu 44093 Nantes Cedex 01	pharmacovigilance@chu-nantes.fr
05, 06, 83, MONACO	NICE : CRPV Hôpital de Cimiez 4, av. Reine Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 (1, 14, 15, 16), 92	PARIS HEGP : CRPV HEGP 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	crpv.hegp@egp.aphp.fr
77, 94	PARIS HENRI MONDOR : CRPV Hôpital Henri Mondor 51, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex	pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	PARIS FERNAND-WIDAL : CRPV Hôpital Fernand Widal 200, rue du faubourg St-Denis 75475 Paris Cedex 10	pharmacovigilance.fwd@lrh.ap-hop-paris.fr
75 (5, 8, 13), 28	PARIS PITIE-SALPETRIERE : CRPV CHU Pitié-Salpêtrière 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr
75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	PARIS SAINT-ANTOINE : CRPV CHU St-Antoine 184, rue du faubourg St-Antoine 75571 Paris Cedex 12	michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 (6, 7), 91	PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL : CRPV Gpe Hospitalier Cochin – St- Vincent de Paul 82, av. Denfert Rochereau 75014 Paris	pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16, 17, 79, 86	POITIERS : CRPV CHRU Pav. Le Blaye Secteur Nord N°6 BP 577 86021 Poitiers Cedex	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
8, 10, 51, 52	REIMS : CRPV Hôpital Robert Debré Av. du Général Koenig 51092 Reims Cedex	pharmacovigilance@chu-reims.fr
22, 35	RENNES : CRPV CHRU 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9	pharmacovigilance@chu-rennes.fr
27, 76	ROUEN : CRPV CHU Hôpital Charles Nicolle 76031 Rouen Cedex	pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42	SAINT-ETIENNE : CRPV CHU Hôpital Nord Bt A Niv.0 42055 Saint-Etienne Cedex 02	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67, 68	STRASBOURG : CRPV Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg Cedex	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	TOULOUSE : CRPV CHU Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse	pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
18, 37, 41, 45	TOURS : CRPV CHRU 2, Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09	crpv@chu-tours.fr

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr, rubrique « Activités », sous-rubrique « Pharmacovigilance ».

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative :

Disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr



DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Q11ADOC025 v01

Tous les champs sont obligatoires. Veuillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée. En cas de doute : 01 55 87 36 12 (fax)

Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur www.ansm.sante.fr

Onco/Hémato/Néphro	01 55 87 34 52	Cardio/Endocrino/Gynéco/Uro	01 55 87 30 53
Neuro/Psy/Analgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph	01 55 87 33 32	Anti-Infectieux/Gastro-Hépat/Dermato/Mal.métab.rares	01 55 87 34 02
Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins			01 55 87 34 92

► Patient NOM (3 prem. lettres) PRENOM (2 prem. lettres) Date de naissance(JJ/MM/AAAA) Poids Sexe ☐ F ☐ M	► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU ► Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.
► Médicament demandé NOM / DCI Forme et dosage Posologie Durée demandée Association thérapeutique prévue ? ☐ Oui ☐ Non Si oui, laquelle	
► Informations supplémentaires en cas de renouvellement Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) Données relatives à l'efficacité du traitement instauré Des effets indésirables ont-ils été observés ? ☐ Non ☐ Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...) Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? ☐ Oui ☐ Non www.ansm.sante.fr	
Partie réservée au médecin prescripteur NOM Service Tél Date, signature et cachet Fax Email Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé NOM Date, signature et cachet Tél Fax Email ☐ Initiation ☐ Renouvellement ► n° ATU précédente

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

ANNEXES D

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche de suivi de traitement

D3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

D4: Fiche de signalement de grossesse

D5 : Fiche d'arrêt de traitement

ANNEXE D1 : Fiches de demande d'accès au traitement :

Lymphome de Hodgkin (LH)

Il est recommandé de ne débuter le traitement que si :

- ASAT/ALAT $\leq 3 \times$ LSN
- Bilirubine totale $< 1,5 \times$ LSN (sauf en cas de maladie de Gilbert, qui peut avoir une bilirubine totale < 3 mg/dL),
- polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$,
- plaquettes $> 50\,000/\mu\text{L}$,
- hémoglobine $> 9,0$ g/dL,
- créatininémie $\leq 1,5 \times$ LSN ou une clairance de la créatinine $> 40\text{mL/minute}$ (selon la formule de Cockcroft/Gault).

NIVOLUMAB - Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative		
HODGKIN - FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT (1/2)		
N° ATU patient _ _ _ _ _ _ _	Initiales patient _ _ _ - _ _ _	
Né le _ _ _ _ _ _ _ _ (MM/AAAA)	Poids(Kg)	sexe : ☐ F ☐ M

INDICATION	Date de diagnostic _ _ _ / _ _ _ _ _ _ (mm/aaaa)
• Lymphome de Hodgkin histologiquement confirmé réfractaire ou récidivant à 3 lignes de polychimiothérapie (incluant brentuximab vedotin) et à une greffe de cellule souche autologue OU LH histologiquement confirmé réfractaire ou récidivant à 4 lignes de polychimiothérapie (incluant brentuximab vedotin) et ne pouvant recevoir une greffe de cellules souches autologue	

Traitements antérieurs	Oui	Non	Type	Date d'arrêt	Raison d'arrêt du traitement
Transplantation autologue	☐	☐		___/___/___	
Chimiothérapie	☐	☐	1 ^{ère} ligne	___/___/___	
			2 ^{ème} ligne	___/___/___	
			3 ^{ème} ligne	___/___/___	
			4 ^{ème} ligne	___/___/___	
Radiothérapie	☐	☐		___/___/___	

Antécédents		
Patients présentant une pathologie nécessitant un traitement par corticostéroïdes (>10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur, dans un délai de 14 jours avant la première perfusion de NIVOLUMAB*	☐ Oui	☐ Non
Pneumopathie interstitielle symptomatique	☐ Oui	☐ Non

** Les corticoïdes inhalés ou topiques, et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale > 10 mg/j sont autorisés..*

Examens biologiques* (à compléter entièrement)

Type d'examens	Conclusion	Si anormal, préciser et fournir les normes du laboratoire :
ASAT / ALAT	☐ Normal ☐ Anormal	
Bilirubine totale	☐ Normal ☐ Anormal	
Clairance de la créatinine	☐ Normal ☐ Anormal	
TSH (T4 si anormale)	☐ Normal ☐ Anormal	
Hémoglobine	☐ Normal ☐ Anormal	
Polynucléaires neutrophiles	☐ Normal ☐ Anormal	
Plaquettes	☐ Normal ☐ Anormal	

*données < à 1 mois ;

NIVOLUMAB - Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative			
HODGKIN - FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT (2/2)			
N° ATU patient		Initiales patient -	
Né le (MM/AAAA) Poids (Kg)		sexe : ☐ F ☐ M	

Caractéristiques du patient :

ECOG Performance status : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ ≥ 3

SaO2 : | | | | %

Traitement par corticoïdes systémiques à la date de la demande de NIVOLUMAB :

- ☐ Oui Dose quotidienne : | | | | | mg/j En décroissance ☐ Oui ☐ Non*
- ☐ Prednisone/prednisolone ☐ Cortisone ☐ Hydrocortisone ☐ Dexaméthasone
- * Pour rappel, la dose doit être ≤ à 10 mg/j équivalent prednisone avant la 1ère perfusion
- Motif : ☐ Métastase(s) cérébrale(s)
- ☐ Toxicité du traitement antérieur
- ☐ Autre :
- ☐ Non

Traitement prescrit :

La posologie de Nivolumab est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines

Dose prescrite : mg Date prévue de début de traitement : | | | | | | | |

Chez les hommes et femmes susceptibles de procréer :

Je soussigné, Dr , m'engage à :

- mettre en place une méthode de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont la partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 23 semaines pour les femmes et 31 semaines pour les hommes après l'arrêt du traitement par NIVOLUMAB.
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement.

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :
Hôpital :
Service :
Tel : Fax :
Adresse email :
Date : ____ / ____ / ____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ATU – DP 1 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél. : 01.55.87.36.17 - Fax : 01.55.87.34.52
--	--

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche et la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM devront être adressées à BMS - CELLULE ATU-NIVOLUMAB par Fax : 05.49.79.29.82

D 2 : Fiches de suivi du traitement

Fiche de suivi de traitement

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT :

Avant chaque injection :

-contrôle des paramètres biologiques suivants* (cf. info prescripteur): ALAT, ASAT, bilirubine totale, clairance de la créatinine, NFS, plaquettes.

**réaliser le bilan biologique sauf si celui effectué pour la demande d'accès au traitement date de moins d'1 mois*

-recherche d'effet indésirable et/ ou de survenue d'une grossesse depuis la dernière visite.

Toutes les 4 semaines:

- **test de grossesse,**
- **dosage TSH** (et, si anormal T4 Libre).

Nivolumab - Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

HODGKIN - FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT (1/2)

N° ATU patient | | | | | | | | **Initiales patient** | | | | - | | | |

PERFUSION N°	Date de perfusion	Poids du patient	Dose prescrite
N°	/...../.....	 kg	 mg (rappel : 3 mg/kg)

Paramètres biologiques :			Date de la biologie :/...../.....
Examens biologiques	Conclusion	Si anormal, préciser et fournir les normes du laboratoire :	Si anormal*, préciser si susceptible d'être lié au NIVOLUMAB
ASAT / ALAT	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
Bilirubine totale	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
Clairance de la créatinine	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
TSH (T4 si anormale)	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
Hémoglobine	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
Polynucléaires neutrophiles	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non
Plaquettes	☐ Normal ☐ Anormal		☐ Oui ☐ Non

* en cas de résultat anormal, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3)

Evaluation clinique de la maladie :

Rémission complète : ☐ Non ☐ Oui Rémission partielle : ☐ Non ☐ Oui
 Stabilité : ☐ Non ☐ Oui Progression clinique : ☐ Non ☐ Oui*

*Si oui, Date de la progression :/...../.....

Description :

Evaluation radiologique : ☐ Non ☐ Oui Date de l'examen :/...../.....

Type d'examen : ☐ Scanner ☐ IRM ☐ PET Scan ☐ Autre :

Nivolumab - Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**HODGKIN - FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT (2/2)****N° ATU patient** |_|_|_|_|_|_|_|_| **Initiales patient** |_|_|_|_| - |_|_|_|**INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB :****Le patient a-t-il présenté un effet indésirable ou une grossesse depuis la dernière visite ?** ☐ Non ☐ Oui

Si oui, merci de compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3) et/ou la fiche de signalement de grossesse (Annexe D4)

Interruption de NIVOLUMAB :☐ Non ☐ Oui (merci de compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3))

Si oui, 1ère interruption : Date/...../..... Motif :

2ème interruption : Date/...../..... Motif :

3ème interruption : Date/...../..... Motif :

Arrêt définitif de NIVOLUMAB :☐ Non ☐ Oui (merci de compléter la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D5))

Si oui, Date d'arrêt :/...../..... Motif :

DECISION THERAPEUTIQUE DE POURSUITE DU TRAITEMENT**Poursuite du traitement :** ☐ Non* ☐ Oui **Dose prescrite :** mg

* Remplir la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D5) et la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe D3) et/ou la fiche de signalement de grossesse (Annexe D4), le cas échéant.

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : ____/____/____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire
Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de
l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par
fax à :**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des
Produits de Santé**

ATU – DP 1

143-147 boulevard Anatole France

93285 Saint Denis Cedex

Tél. : 01.55.87.36.17 - Fax : 01.55.87.34.52

**Pour la commande de produit, une copie de cette fiche et la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM
devront être adressées à CELLULE ATU-NIVOLUMAB par Fax : 05.49.79.29.82**

ANNEXE D3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

☐ Rapport Initial ☐ Rapport de suivi

EFFET 3		Gravité	Intensité	Evolution	Causalité	
	date de début:	☐ OUI ☐ NON	__ Légère/grade I __ Modérée/grade II __ Sévère/grade III __ Très sévère/grade IV	__ Guérison __ Guérison avec séquelles __ En voie de guérison __ Non résolue __ Décès __ Inconnue	El lié au médicament:	Autre causalité:
	date de fin:	Critère de gravité ☐ A conduit au décès ☐ Mise en jeu du ☐ Hospitalisation/ ☐ Prolongation ☐ Anomalie/Malformation congénitale ☐ Incapacité ☐ Evénement médical important			Nivolumab ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non	

Si décès : Cause du décès:	Date du décès: __/__/____	Autopsie réalisée: __ oui* __ non *: joindre une copie
-----------------------------------	---------------------------	---

Médicaments suspectés

Médicament	date de début	date de fin	voie	dose/posologie	indication	action prise par rapport au traitement
1						☐ aucune, ☐ traitement interrompu ☐ traitement arrêté, ☐ dose réduite ☐ dose augmentée, ☐ inconnue
2						☐ aucune, ☐ traitement interrompu ☐ traitement arrêté, ☐ dose réduite, ☐ inconnue
3						☐ aucune, ☐ traitement interrompu ☐ traitement arrêté, ☐ dose réduite, ☐ inconnue
4						☐ aucune, ☐ traitement interrompu ☐ traitement arrêté, ☐ dose réduite, ☐ inconnue

Disparition de l'effet après arrêt d'un ou des produits ? ☐ Sans information ☐ Non ☐ Oui

si oui, indiquer le(s)quel(s): N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? ☐ Sans information ☐ Non ☐ Oui

si oui, indiquer le(s)quel(s): N° -- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/----

Réapparition de l'effet après réintroduction ? ☐ Sans information ☐ Non ☐ Oui

si oui, indiquer le(s)quel(s): N° -- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/---- , N°-- date: ----/----/----

Médicaments concomitants

si absence de traitement associé, cocher ☐

Médicament	date de début	date de fin	voie	dose/posologie	indication

Coordonnées du notificateur

Nom et Prénom:	tel:
adresse:	email:
date:	Signature

Document à transmettre par fax (sous 24 heures en cas d'effet indésirable grave) à :

Pharmacovigilance Nivolumab
atunivolumab@lincoln.fr
 Tél : 05.49.06.54.55
 Fax :01.46.99.36.43

ANNEXE D4 : Fiche de signalement de grossesse

Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative NIVOLUMAB

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

5 Pages

Veuillez transmettre cette fiche par fax à :

Pharmacovigilance Nivolumab

atunivolumab@lincoln.fr

Tél : 05.49.06.54.55

Fax : 01.46.99.36.43

INITIALES PATIENT : | | | | | | | |

NUMERO D'ATU | | | | |



Formulaire de Surveillance de Grossesse Partie I (Information Prénatale)

IDENTIFICATION DU PATIENT :		NUMÉRO CARES (A REMPLIR PAR BMS)		NUMÉRO DE CODE DU PAYS : (A REMPLIR PAR BMS)	
DATE DE RÉCEPTION PAR BMS (A REMPLIR PAR BMS)		DATE DE RÉCEPTION PAR GPV&E (A REMPLIR PAR BMS LOCAL)			
TYPE DE RAPPORT: ☐ SPONTANÉ OU ☐ ETUDE		☐ RAPPORT INITIAL OU ☐ RAPPORT DE SUIVI		PAYS	
ÉVÉNEMENT : ☐ EXPOSITION MATERNELLE AU TRAITEMENT OU ☐ EXPOSITION PATERNELLE AU TRAITEMENT		☐ RAPPORT PROSPECTIF OU ☐ RAPPORT RÉTROSPECTIF			
Y A-IL EU D'AUTRES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES MATERNELS/PATERNELS ? ☐ NON ☐ OUI					
SI OUI, COMPLÉTER LE FORMULAIRE APPROPRIÉ D'EI/EIG					
INFORMATIONS MATERNELLES DATE DE NAISSANCE:		ÂGE À LA CONCEPTION:		RACE:	
J J M M M A A A A		J J M M M A A		☐ BLANC ☐ NOIR ☐ ASIATIQUE ☐ INDIEN D'AMÉRIQUES OU NATIF D'ALASKA ☐ HAWAÏEN OU NATIF D'AUTRES ÎLES DU PACIFIQUE ☐ AUTRE RACE:	
NOMBRE DE GROSSESSES INCLUANT CELLE-CI		NOMBRE DE NAISSANCES		NOMBRE D'ENFANTS VIVANTS	
DATE DE DÉBUT DES DERNIÈRES MENSTRUATIONS :		DATE APPROXIMATIVE DE LA CONCEPTION:		DATE DE LA CONFIRMATION DE LA GROSSESSE :	
J J M M M A A A		J J M M M A A A		J J M M M A A A	
MÉTODE DE TEST :		☐ SÉRUM ☐ URINE			
ÂGE GESTATIONNEL ESTIMÉ AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE LA GROSSESSE :		DETERMINÉ PAR: ☐ ÉCHOGRAPHIE FŒTALE ☐ LA DATE DES DERNIÈRES MENSTRUATIONS			
CONTRACEPTION AU MOMENT DE LA CONCEPTION :		(SI OUI, PRÉCISER):			
☐ NON ☐ OUI ☐ INCONNUE					
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX/ FACTEURS DE RISQUE MATERNELS PERTINENTS		DATE DE DÉBUT J J M M M A A A		SI APPLICABLE PRÉCISER LES DÉTAILS PERTINENTS	
INFORMATIONS PATERNELLES :		AGE		ANNÉES DATE DE NAISSANCE :	
				J J M M M A A A A A	
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX/ FACTEURS DE RISQUE PATERNELS PERTINENTS		DATE DE DÉBUT J J M M M A A A		SI APPLICABLE PRÉCISER LES DÉTAILS PERTINENTS	



IDENTIFICATION DU PATIENT :		NUMÉRO CARES (A REMPLIR PAR BMS)			NUMÉRO DE CODE DU PAYS : (A REMPLIR PAR BMS)			
NOM DU TRAITEMENT ET INDICATION		GROSSESSE LIÉE AU TRAITEMENT ?*	DOSE ET UNITÉS	FRÉ- QUENCE	VOIE D'ADMINIS- TRATION**	PÉRIODE(S) D'EXPO- SITION AU TRAITE- MENT***	POUR LES TRAITEMENTS ANTI- CANCÉREUX SEULEMENT	DATES DE DÉBUT ET D'ARRÊT J J M M A A
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS
1. INDICATION		☐ NON LIÉ ☐ LIÉ					NUMÉRO DE LA CURE: 	
☐ MATERNEL OU ☐ PATERNEL ☐ NON-ETUDIÉ OU ☐ ETUDIÉ							DOSE CUMULÉE AVEC UNITÉS 	OU ☐ EN COURS

* REQUIS POUR LES ÉTUDES

**VOIE D'ADMINISTRATION:

1 = ORALE

2 = INTRAVEINEUSE

3 = SOUS-CUTANÉE

4 = AUTRE

***PÉRIODE(S) D'EXPOSITION AU TRAITEMENT : (INCLURE TOUS LES CAS APPLICABLES)

0 = AVANT CONCEPTION

1 = 1^E TRIMESTRE2 = 2^{ÈME} TRIMESTRE3 = 3^{ÈME} TRIMESTRE

4 = TRAVAIL ET DÉLIVRANCE

5 = INCONNU



IDENTIFICATION DU PATIENT :	NUMÉRO CARES (A REMPLIR PAR BMS)	NUMÉRO DE CODE DU PAYS : (A REMPLIR PAR BMS)

EXAMEN DIAGNOSTIQUE PRÉNATAL	VALEUR DE RÉFÉRENCE	DATE J J M M M A A	RÉSULTATS DU TEST UNITÉS	VALEURS NORMALES	
				INFÉRIEURE	SUPÉRIEURE

DÉCRIRE LES RÉSULTATS EN DÉTAIL, SI APPLICABLE :

IDENTIFICATION DU DÉCLARANT : ☐ INVESTIGATEUR DE L'ÉTUDE BMS ☐ PROMOTEUR DE L'ÉTUDE (SI NON-BMS) ☐ AUTRE*

*QUALIFICATION : (COMPLÉTER SEULEMENT SI "AUTRE" EST SÉLECTIONNÉ)

☐ MÉDECIN ☐ PHARMACIEN ☐ INFIRMIÈRE/INFIRMIER ☐ AUTRE PROFESSIONNEL DE SANTÉ
☐ PATIENT ☐ JURISTE ☐ AUTRE NON-PROFESSIONNEL DE SANTÉ

PERSONNE AYANT COMPLÉTÉ LE FORMULAIRE
(SI DIFFÉRENTE DU INVESTIGATEUR/PROMOTEUR) :

NOM
 SIGNATURE

DATE :

J	J	M	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---	---

INSTITUTION (HOPITAL, CLINIQUE, CABINET...) :

ADRESSE : VILLE : ÉTAT/PROVINCE :

CODE POSTAL : PAYS : NUMÉRO DE TÉLÉPHONE :

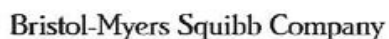
INVESTIGATEUR/PROMOTEUR/AUTRE

NOM
 PRÉNOM INITIALES

SIGNATURE :

DATE :

J	J	M	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---	---



IDENTIFICATION DU PATIENT :		NUMÉRO CARES (A REMPLIR PAR BMS)		NUMÉRO DE CODE DU PAYS : (A REMPLIR PAR BMS)	
ISSUE DE LA GROSSESSE:	MODE DE DÉLIVRANCE :	COMPLICATIONS PENDANT LE TRAVAIL/DÉLIVRANCE		☐ NON	☐ OUI*
					Si OUI, PRÉCISER :
☐ GROSSESSE SIMPLE ☐ GROSSESSE MULTIPLE (N° ☐ sur ☐) COMPLÉTER UN FORMULAIRE POUR CHAQUE FOETUS/ENFANT			Y A-T-IL EU DES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES OU DES PATHOLOGIES MATERNELLES/PATERNELLES PENDANT CETTE GROSSESSE ? ☐ NON ☐ OUI* ☐ INCONNU Si OUI, PRÉCISER:		
DATE DE FIN GROSSESSE : AGE GESTATIONNEL SEMAINES ☐ INCONNU J J M M M A A ÉVALUÉ PAR ☐ DATES OBSTÉTRICALES ☐ EXAMEN PHYSIQUE DU FOETUS/ENFANT					
*POUR LES COMPLICATIONS MENTIONNÉES CI-DESSUS, REPORTER LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DE FAÇON APPROPRIÉE (POUR LE SUIVIS, SE RÉFÉRER AUX INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES DE L'ÉTUDE)					
SEXES :		POIDS DE NAISSANCE :		TAILLE À LA NAISSANCE :	
☐ FÉMININ ☐ MASCULIN ☐ INCONNU		livres grammes		pouces cm ☐ pouces cm	
				PÉRIMÈTRE CRÂNIEN : pouces cm	
				SCORE APGAR : 1 MIN 5 MIN	
☐ NAISSANCE NORMALE (COMPLÉTER PART III)					
☐ NAISSANCE ANORMALE ☐ DÉCÈS FOETAL ☐ DÉCÈS NÉONATAL (SI UN DES CAS EST SÉLECTIONNÉ, COMPLÉTER LES SECTIONS CI-DESSOUS)					
☐ AVANT TERME ☐ TERME ☐ APRÈS TERME ☐ PETIT POUR L'ÂGE GESTATIONNEL ☐ RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN ☐ SYNDROME DE SEVRAGE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ☐ MALFORMATION (PRÉCISER CI-DESSOUS) ☐ COMPLICATIONS POST-NATALES/NÉONATALES (PAR EXEMPLE ASPHYXIE PÉRINATALE, INFECTION, DÉTRESSE RESPIRATOIRE) (PRÉCISER) :			ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX D'ANOMALIES CONGÉNITALES : ☐ NON ☐ OUI ☐ INCONNU Si OUI, PRÉCISER :		
MORT FOETALE ☐ GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE ☐ FAUSSE COUCHE SPONTANÉE ☐ ENFANT MORT-NÉ ☐ INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE RAPPORT D'AUTOPSIE/ANATOMOPATHOLOGIE : ☐ NON ☐ OUI ☐ INCONNU			ANTÉCÉDENTS DE GROSSESSES AVEC ANOMALIES CONGÉNITALES : ☐ NON ☐ OUI Si OUI, PRÉCISER LE NOMBRE/LE TYPE:		
DÉCÈS NÉONATAL : CAUSE : DATE:			ANTÉCÉDENTS D'ENFANT MORT-NÉ : ☐ NON ☐ OUI Si OUI, PRÉCISER LE NOMBRE :		
ANOMALIES PLACENTAIRES ☐ NON ☐ OUI ☐ INCONNU Si OUI, PRÉCISER :			ANTÉCÉDENTS DE FAUSSE COUCHE SPONTANÉE : ☐ NON ☐ OUI Si OUI, PRÉCISER LE NOMBRE :		
RAPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE DISPONIBLE ☐ NON ☐ OUI ☐ INCONNU			PRÉCISER TOUT ANTÉCÉDENT DE GROSSESSE AVEC COMPLICATIONS :		
DÉCRIRE TOUTES MALFORMATIONS/ANOMALIES CONGÉNITALES ET AUTRES COMPLICATIONS FOETALES/NÉONATALES :					
RELATION (OBLIGATOIRE POUR LES ÉTUDES)					
SELON LE INVESTIGATEUR, LA COMPLICATION/L'ANOMALIE EST-ELLE LIÉE AU TRAITEMENT À L'ÉTUDE ? ☐ NON LIÉ ☐ LIÉ Si LIÉ, MERCI DE DÉTAILLER LE(S) ÉVÉNEMENT(S) ET LE(S) TRAITEMENT(S) CI-DESSOUS : Si NON LIÉ, INDICER À QUOI EST ATTRIBUÉE LA COMPLICATION/L'ANOMALIE :					



IDENTIFICATION DU PATIENT :	NUMÉRO CARES (A REMPLIR PAR BMS)	NUMÉRO DE CODE DU PAYS : (A REMPLIR PAR BMS)
AGE ACTUEL DU NOURRISSON : AGE (UNITÉS) : JOURS SEMAINES MOIS		
☐ AUCUN PROBLÈME ☐ PROBLÈMES MÉDICAUX DÉTECTÉS (PRÉCISER ET DÉCRIRE LES PROBLÈMES ET/OU LES INVESTIGATIONS PRÉVUES PAR EXEMPLE EXAMEN DIAGNOSTIQUE COMPLÉMENTAIRE, CONSULTATIONS, ETC)		
RELATION (OBLIGATOIRE POUR TOUTES LES ÉTUDES) : SELON L'INVESTIGATEUR LES PROBLÈMES DÉTECTÉS SONT-ILS LIÉS AU TRAITEMENT A L'ÉTUDE ? ☐ NON LIÉS ☐ LIÉS SI LIÉS MERCI DE PRÉCISER:		
ALLAITEMENT MATERNEL : ☐ NON ☐ OUI COMBIEN DE TEMPS :		
TRAITEMENTS MATERNELS PRIS PENDANT L'ALLAITEMENT : ☐ NON ☐ OUI (SI OUI, PRÉCISER)		
IDENTIFICATION DU DÉCLARANT : ☐ INVESTIGATEUR DE L'ÉTUDE BMS ☐ PROMOTEUR DE L'ÉTUDE (SI NON-BMS) ☐ AUTRE*		
*QUALIFICATION : (COMPLÉTER SEULEMENT SI "AUTRE" EST SÉLECTIONNÉ)		
☐ MÉDECIN ☐ PHARMACIEN ☐ INFIRMIÈRE/INFIRMIER ☐ AUTRE PROFESSIONNEL DE SANTÉ		
☐ PATIENT ☐ JURISTE ☐ AUTRE NON-PROFESSIONNEL DE SANTÉ		
PERSONNE AYANT COMPLÉTÉ LE FORMULAIRE (SI DIFFÉRENTE DE L'INVESTIGATEUR/PROMOTEUR) :		DATE :
NOM		
SIGNATURE		 J J M M M A A
INSTITUTION (HOPITAL, CLINIQUE, CABINET...) :		
ADRESSE :		VILLE :
		ÉTAT/PROVINCE :
CODE POSTAL :	PAYS :	NUMÉRO DE TÉLÉPHONE :
INVESTIGATEUR/PROMOTEUR/AUTRE		
NOM		
PRÉNOM	INITIALES	
SIGNATURE :		DATE :
		 J J M M M A A

ANNEXE D5 : Fiche d'arrêt de traitement

