

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS**

**TRAITES PAR OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion**

**Traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète**

**Juillet 2018**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>E-mail : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b>Bristol Myers Squibb France</b></p> <p><b>3, rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison</b></p> <p><b>Tél : 01 58 83 60 00</b></p>
--	---

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

## 1. OPDIVO

OPDIVO (nivolumab), est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4) totalement humain (HuMAb) qui inhibe le récepteur de contrôle immunitaire PD-1 (programmed death-1). Il potentialise les réponses des cellules T par un double blocage de liaison de PD-L1 et de PD-L2, et restaure ainsi l'activité anti-tumorale des cellules T.

Dans le cadre de son AMM, OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Dans le cadre de son AMM, OPDIVO est en France réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

A ce titre, OPDIVO fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen (voir site internet de l'ANSM, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques) ainsi qu'un suivi national de pharmacovigilance.

Ce plan de gestion des risques comprend :

- la documentation d'éducation pour le médecin, qui contient notamment un guide de gestion des effets indésirables
- la Carte d'alerte patient.

Ces documents additionnels de minimisation du risque sont remis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés durant la RTU.

## 2. OPDIVO DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU MELANOME

Le mélanome fait partie des formes les plus agressives de cancer et est une maladie à fort potentiel métastatique<sup>1,2</sup>. A un stade régional, malgré l'exérèse chirurgicale pouvant être accompagnée d'un traitement adjuvant, le risque de récurrence est élevé (taux de récurrence à 5 ans pour les stades IIIA, IIIB et IIIC de 37%, 68% et 89% respectivement)<sup>3,4</sup> et les récurrences surviennent le plus souvent à distance (métastases, dans environ 50% des cas)<sup>5</sup>.

Actuellement en France, lorsque les patients ne sont pas inclus dans les essais cliniques, seuls environ 15% reçoivent un traitement systémique adjuvant<sup>6</sup> dont 10% de l'interféron (IFN), l'IFN étant le seul traitement approuvé, mais présentant une efficacité modeste en termes de survie sans événement (EFS ; HR versus observation = 0,86 IC99% [0,81 ; 0,91] ; p< 0,00001)<sup>7</sup> et un impact négatif sur la qualité de vie<sup>8</sup>.

Ainsi, afin de prévenir les récurrences et le développement d'une maladie métastatique chez les patients à haut risque de récurrence, il persiste un besoin thérapeutique non couvert.

Dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes présentant un mélanome avec atteinte ganglionnaire ou métastatique complètement réséquée, OPDIVO a montré un bénéfice important en survie sans récurrence versus l'ipilimumab, avec une bonne tolérance et un maintien de la qualité de vie pour ces patients initialement en bon état général.

Dans ce contexte et en concertation avec le laboratoire concerné, l'ANSM a élaboré une RTU d'OPDIVO dans le traitement adjuvant du mélanome. Cette RTU s'accompagne d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

Il est impératif que le médecin prescrivait OPDIVO dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

### **Indication de la RTU :**

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète.

### **Posologie :**

La dose recommandée d'Opdivo est de 3 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines.

La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le RCP.

### **Précautions d'emploi :**

Il est rappelé qu'aucune donnée n'est disponible sur le traitement adjuvant chez des patients atteints de mélanome présentant les facteurs de risque suivants :

- patients atteints d'un mélanome de stade IIIA selon la 7<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC,
- patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes ( $\geq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur,
- patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant antérieur par interféron  $\geq 6$  mois avant la randomisation),
- patients ayant reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti CTLA-4 (notamment l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T),
- sujets de moins de 18 ans.

### **Conditions de prescription et de délivrance :**

Dans le cadre de la RTU, le nivolumab est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins ayant des compétences en oncologie.

## ANNEXES

- ANNEXE I :** Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données
- ANNEXE IIa :** Fiche d'initiation
- ANNEXE IIb :** Fiche d'arrêt de traitement
- ANNEXE III :** Argumentaire
- ANNEXE IVa :** Note d'information à l'attention des patients
- ANNEXE IVb :** Carte d'Alerte patient
- ANNEXE IVc :** Note d'information sur la protection des données destinée aux patients
- ANNEXE V :** Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
- ANNEXE VI :** Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

## ANNEXE I : MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf Annexe IIa) et d'arrêt de traitement (cf Annexe IIb).

**Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par OPDIVO (nivolumab) pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.**

### Visite J1 : Fiche d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription (indication de la RTU)
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP)
- Vérifie les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer au RCP)
- Informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de
- La non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations
- Remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information patient, la carte-patient ainsi que la note d'information sur la protection des données (cf annexes IV)
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (cf annexe IIa)
- Porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

### Visites de suivi

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler dès que possible (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V).

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe IIb) en indiquant la raison de l'arrêt et en complétant également le formulaire de déclaration d'effet indésirable, si applicable.

	Lors du début de traitement	Lors du suivi de traitement
Vérification de l'absence de contre-indication	X	
Contraception pour les femmes en âge de procréer (pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion de ce dernier)	X	
Test de grossesse (si applicable)	X dans les 7 jours précédant le début du traitement	X Mensuellement

Informations sur le traitement par Opdivo	X	X
Informations sur la tolérance du traitement	X	X
Vérification de l'absence de nouvelle(s) contre-indication(s)		X

## MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de la présente RTU sont saisies par le médecin prescripteur et adressées au laboratoire.

La saisie des données des fiches d'initiation et d'arrêt de traitement des patients par les professionnels de santé est requise.

Les données sont analysées et feront l'objet de rapports périodiques semestriels élaborés par le laboratoire et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

## ANNEXE II (a) : FICHE D'INITIATION

<p><u>Veuillez transmettre cette fiche à:</u></p> <p>Email: <a href="mailto:rtu-opdivo@aixial.com">rtu-opdivo@aixial.com</a> Fax: 05 49 79 29 82</p>	<p>RTU <i>OPDIVO</i> Mélanome Adjuvant – Réf BMS : CA209-8RY</p> <p><b>OPDIVO 10 mg/ml, solution pour perfusion</b></p> <p><b>FICHE d'INITIATION DE TRAITEMENT</b></p> <p>Initiales patient : Nom I__I Prénom I__I</p> <p>Année de naissance (AAAA) : .....</p> <p>Date de la demande : ...../...../.....</p> <p style="text-align: right;">Page 1/2</p>
--	--

### Caractéristiques du patient:

Sexe :  Homme  Femme      Femme en âge de procréer  Oui  Non

Année de naissance (AAAA) : .....

Poids: .....kg

ECOG Performance status:  0  1  2  ≥ 3

### Caractéristiques du mélanome:

#### Localisation primitive:

Cutanée  Ganglionnaire  Muqueuse  Oculaire  Indéterminée  
 Autre, si autre précisez : .....

#### Stade:

Stade (AJCC)  III a  III b  III c  IVned      Stade TNM      T :   N :   M :  
Localisations métastatiques  Cutanées  Ganglionnaires  Autre : si autre précisez :  
.....

### Traitement par OPDIVO:

La posologie d'OPDIVO est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Dose prescrite : ..... mg      Date prévue de début de traitement : ...../...../.....

Si prescription avant l'entrée du patient dans la RTU, date de première prise du traitement :

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

<p><u>Veillez transmettre cette fiche à:</u></p> <p>Email: rtu-opdivo@aixial.com</p> <p>Fax: 05 49 79 29 82</p>	<p><b>RTU <i>OPDIVO</i> Mélanome Adjuvant – Ref BMS : CA209-xxx</b></p> <p><b>OPDIVO 10 mg/ml, solution pour perfusion</b></p> <p><b>FICHE d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR RTU</b></p> <p><b>Initiales patient : Nom I_I Prénom I_I</b></p> <p><b>Année de naissance (AAAA) : .....</b></p> <p><b>Date de la demande : ...../...../.....</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Page 2/2</b></p>
---	---

<p><b>Nom du Médecin prescripteur :</b></p> <p>N° RPPS :</p> <p>Ville:</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel :</p> <p>Fax :</p> <p>Mail :</p> <p>Signature du Médecin :</p> <p>Date : ...../...../.....</p>
--

Veillez transmettre cette fiche à :

Email: rtu-opdivo@aixial.com

Fax: 05 49 79 29 82

## ANNEXE II (b) : FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

<p><u>Veillez transmettre cette fiche à:</u></p> <p>Email: rtu-opdivo@aixial.com</p> <p>Fax: 05 49 79 29 82</p>	<p><b>RTU OPDIVO Mélanome Adjuvant – Ref BMS : CA209-8RY</b></p> <p><b>OPDIVO 10 mg/ml, solution pour perfusion</b></p> <p><b>FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</b></p> <p><b>Initiales patient :    Nom I__I        Prénom I__I</b></p> <p><b>Année de naissance (AAAA) : .....</b></p> <p><b>Date de la fiche de suivi : ...../...../.....</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Page 1/1</b></p>
---	--

**Date de fin de suivi / sortie de la RTU (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

### Motif de sortie de RTU :

- Effet indésirable lié au Nivolumab (déclaré selon les modalités de l'annexe V)
  
- Décès quelle que soit la cause, (déclaré selon les modalités de l'annexe V)  
précisez la date de décès: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|
  - Lié au Nivolumab
  - Non lié
  
- Progression de la maladie (déclaré selon les modalités de l'annexe V)
- Changement de traitement
- Patient perdu de vue
- Volonté du patient
- Fin programmée de la RTU

<p><b>Nom du Médecin prescripteur :</b></p> <p>N° RPPS :</p> <p>Ville:</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel :</p> <p>Fax :</p> <p>Mail :</p> <p>Signature du Médecin :</p>
--

Veillez transmettre cette fiche à:

Email: rtu-opdivo@aixial.com

Fax: 05 49 79 29 82

### **ANNEXE III : ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION D'OPDIVO dans le Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète**

Les données d'efficacité et de sécurité d'OPDIVO dans le traitement adjuvant chez des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV réséqué reposent sur une étude de phase III randomisée comparant nivolumab versus ipilimumab 10 mg/kg (CA209238).

#### Étude de phase III randomisée comparant nivolumab versus ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie pour le traitement de patients présentant une résection complète du mélanome ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209238). L'étude incluait des patients adultes, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, atteints d'un mélanome à un stade IIIb/c ou à un stade IV selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7<sup>e</sup> édition, confirmé par histologie et totalement réséqué par intervention chirurgicale. Selon l'AJCC 8<sup>e</sup> édition, cela correspond à des patients dont les ganglions lymphatiques sont atteints ou présentant des métastases. Les patients étaient inclus quel que soit le statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes ( $\geq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur, ainsi que les patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant par interféron  $\geq 6$  mois avant la randomisation), ayant reçu un traitement antérieur par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti CTLA-4 (notamment l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T) étaient exclus de l'étude.

Un total de 906 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg ( $n = 453$ ) toutes les 2 semaines soit ipilimumab à la posologie de 10 mg/kg ( $n = 453$ ) toutes les 3 semaines pendant 4 doses, puis toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 jusqu'à 1 an. La randomisation était stratifiée selon l'expression tumorale de PD-L1 ( $\geq 5\%$  versus  $< 5\%$ /indéterminé) et selon le stade de la maladie d'après le système de classification de l'AJCC. Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 12 semaines pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois par la suite. Le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence (RFS). La RFS, évaluée par l'investigateur, était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première récurrence (métastase locale, régionale ou distante), d'un nouveau mélanome primaire ou du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 55 ans (de 18 à 86), 58 % étaient de sexe masculin et 95 % étaient de type caucasien. Le score de référence du statut de performance ECOG était de 0 (90 %) ou de 1 (10 %). La majorité des patients avaient une maladie de stade III selon l'AJCC (81 %) et 19 % avaient une maladie de stade IV. Quarante-huit pourcent des patients présentaient des ganglions lymphatiques macroscopiques et 32 % présentaient une ulcération de la tumeur. Quarante-deux pourcent des patients étaient positifs à la mutation BRAF V600, 45 % présentaient un gène BRAF de type sauvage et 13 % avaient un statut inconnu du gène BRAF. En ce qui concerne l'expression tumorale de PD-L1, 34% des patients avaient une expression de PD-L1  $\geq 5\%$  et 62% avaient une expression de PD-L1  $< 5\%$  comme défini dans le protocole de l'essai clinique. Parmi les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 quantifiable, la répartition des patients entre les groupes de traitement était comparable. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Le suivi minimum était d'environ 24 mois. La SG n'était pas mature au moment de l'analyse. Les résultats de la RFS sont présentés dans le Tableau 9 et à la Figure 7 (toute la population randomisée).

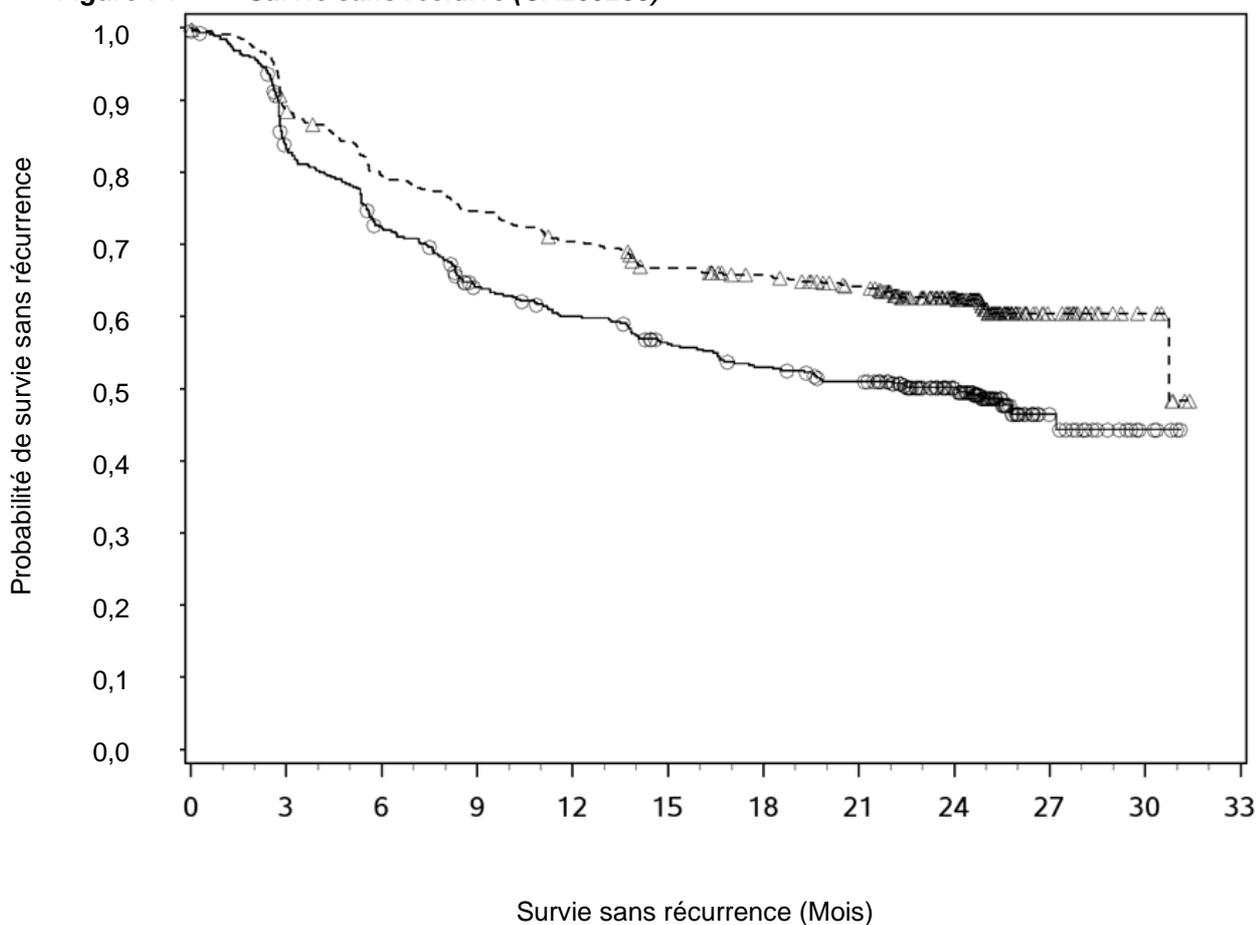
**Tableau 9 : Résultats d'efficacité (CA209238)**

	<b>nivolumab (n = 453)</b>	<b>ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Survie sans récurrence</b>		
Événements	171 (37,7 %)	221 (48,8 %)
Risque relatif <sup>a</sup>		0,66
IC à 95 %		(0,54, 0,81)
Valeur p		p < 0,0001
Médiane (IC à 95 %) en mois	Indisponible <sup>b</sup>	24,08 (16,56, NR)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Taux (IC à 95 %) à 18 mois	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)

<sup>a</sup> Provenant d'un modèle de risques proportionnels stratifié.

<sup>b</sup> Indisponible car la médiane n'est pas stable en raison du faible nombre de patients et de la censure avec 24 mois de suivi

**Figure 7 : Survie sans récurrence (CA209238)**



Nombre de patients à risque

<b>Nivolumab</b>	453	394	353	331	311	291	280	264	205	28	7	0
<b>Ipilimumab</b>	453	363	314	270	251	230	216	204	149	23	5	0

---Δ--- Nivolumab —○— Ipilimumab

*L'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS chez les patients randomisés dans le bras nivolumab par rapport au bras ipilimumab 10 mg/kg. Le bénéfice de la RFS était démontré de manière cohérente dans les sous-groupes, notamment l'expression tumorale de PD-L1, le statut du gène BRAF et le stade de la maladie.*

*La qualité de vie (QdV) avec le nivolumab est restée stable et proche de la valeur de référence lors du traitement, évaluée par des échelles valides et fiables comme l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30, l'indice d'utilité EQ-5D et l'échelle visuelle analogique (EVA).*

## ANNEXE IVa : Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

### RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) D'OPDIVO

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

Votre médecin vous a proposé un traitement par OPDIVO dans le cadre d'une RTU.

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

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

#### 1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, OPDIVO est disponible pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour éliminer leur mélanome, afin de prévenir la réapparition du cancer.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte sont collectées et font l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'OPDIVO en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### Confidentialité

Cf Annexe IVc

## 2) Informations sur OPDIVO

La notice destinée au patient (cf annexe III) est également présente dans chaque boîte de médicament. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. **En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter. Ce médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre de son AMM, votre médecin vous remettra aussi une carte-patient.**

Par ailleurs, des documents permettant de vous sensibiliser sur les risques potentiels liés à l'utilisation d'OPDIVO ont été mis en place par le laboratoire BMS. Ces documents sont disponibles sur demande auprès des services d'Information Médicale de BMS.

OPDIVO dispose d'une AMM chez l'adulte pour traiter différents types de cancer.

Le but de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. Toutes ces données seront analysées.

## 3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement patients disponible sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## ANNEXE IVb : Carte-patient

Le contenu de cette carte-patient est celui en vigueur en date du 06 juillet 2018.

OPDIVO étant indiqué dans diverses tumeurs (en monothérapie ou en association), seules les informations relatives à l'indication visée en monothérapie par cette RTU sont disponibles.

Cette carte-patient peut faire l'objet de modifications ultérieures. Il est important que le patient puisse également se reporter à la carte-patient disponible sur le site de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Nivolumab> pour les dernières informations disponibles.

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

### RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) D'OPDIVO

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

### **OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion nivolumab**

#### **Carte d'Alerte Patient**

Cette carte contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez avoir connaissance avant, pendant et après votre traitement.

Conservez cette carte sur vous à tout moment afin de la présenter à tous les professionnels de santé que vous consultez en les informant que vous recevez un traitement par nivolumab.

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en **signalant tout effet indésirable que vous observez**.

## IMPORTANT

Nivolumab peut provoquer des effets secondaires graves nécessitant un traitement immédiat

**Prévenez immédiatement votre médecin spécialiste si vous présentez l'un des symptômes suivants ou tout autre symptôme**

### **POUMON<sup>1</sup>**

Difficultés à respirer, toux  
Vous devez signaler tout nouveau symptôme respiratoire ainsi que toute aggravation de symptômes existants.

### **INTESTIN OU ESTOMAC<sup>1</sup>**

Diarrhées (selles liquides, molles ou souples), présence de sang ou de mucus dans les selles, couleur sombre des selles, douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac ou de l'abdomen

### **FOIE<sup>1</sup>**

Coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur au niveau du côté droit de l'estomac, fatigue

### **REIN<sup>1</sup>**

Diminution du volume urinaire

### **DIABETE/ACIDOCETOSE DIABETIQUE<sup>1</sup>**

Soif excessive ou anormale, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de fatigue, de somnolence, de faiblesse, de déprime, d'irritabilité et de malaise général, augmentation de la quantité des urines

### **PEAU<sup>1</sup>**

Réactions cutanées sévères : Eruption cutanée avec ou sans démangeaisons, cloques et/ou desquamation de la peau (possiblement fatales), ulcères, peau sèche, nodules cutanés

### **MODIFICATIONS HORMONALES<sup>1</sup>**

Maux de tête, vision floue ou double, fatigue (fatigue extrême) variation de poids, changements de comportement (par exemple, baisse de libido, irritabilité ou perte de mémoire)

### **MCOEUR<sup>1</sup>**

Douleur thoracique, battements du cœur irréguliers, palpitations

### **MUSCLES<sup>1</sup>**

Douleur, paralysie ou faiblesse musculaire, confusion, diminution du volume urinaire, urines foncées, fatigue importante.

### **AUTRE<sup>1</sup>**

Douleur ou rougeur des yeux, vision floue ou autres troubles oculaires, douleur abdominale haute, diminution de l'appétit, nausées ou vomissements, indigestion ou brûlures d'estomac, engourdissement ou fourmillement dans les bras ou les jambes, difficulté à marcher, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, signes ou symptômes d'inflammation du cerveau, pouvant inclure des maux de tête, fièvre, épilepsie, rigidité du cou, fatigue, confusion, faiblesse ou engourdissement.

<sup>1</sup> Notice d'utilisation du médicament OPDIVO

## **IMPORTANT**

- Une prise en charge précoce des effets indésirables réduit la probabilité d'interrompre ou d'arrêter définitivement votre traitement par nivolumab, permettant ainsi de conserver le maximum du bénéfice de votre traitement.
- Ces symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités rapidement.
- N'essayez pas de traiter vous-même vos symptômes.
- Les signes et symptômes peuvent apparaître de manière retardée, de quelques semaines à quelques mois après la dernière injection.
- Gardez cette carte sur vous à tout moment afin de la présenter à tous les professionnels de santé que vous consultez en les informant que vous recevez un traitement par nivolumab.

Pour une information complète sur OPDIVO®, veuillez lire attentivement la notice

## **Coordonnées de mon médecin spécialiste**

Nom du médecin spécialiste

\_\_\_\_\_

Numéro du médecin spécialiste

\_\_\_\_\_

Service spécialisé

\_\_\_\_\_

## **Mes informations**

Mon nom :

\_\_\_\_\_

Mon numéro de téléphone :

\_\_\_\_\_

En cas d'urgence, veuillez contacter :

\_\_\_\_\_

## INFORMATIONS IMPORTANTES

### Pour les professionnels de la santé

- Ce patient est traité par **nivolumab**
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement ou plusieurs mois après l'arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les risques de complications pouvant menacer le pronostic vital. Des recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique liés au nivolumab sont disponibles.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologiques.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement via le système de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Pour plus d'information sur OPDIVO® vous pouvez également contacter le service d'information médicale de Bristol-Myers Squibb par téléphone au 01 58 83 84 96 ou par e-mail à l'adresse suivante : [infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

## **ANNEXE IVc : Note d'information sur la protection des données destinée aux patients**

### **RTU –Nivolumab / Mélanome Adjuvant**

Madame, Monsieur,

Votre médecin vient de vous prescrire un médicament dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

La RTU a été demandée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) car elle permet de sécuriser la prescription d'un médicament en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

L'ANSM a évalué que le rapport bénéfice/risque de la prescription de ce médicament était présumé favorable.

Dans ce cadre, des données personnelles vous concernant seront collectées.

#### **Finalités et base juridique du traitement des données**

En sa qualité de responsable de traitement, Bristol-Myers Squibb, société à responsabilité limitée, ayant son siège social 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison, enregistrée au registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro 562 011 742, est amenée à traiter vos données de manière informatisée dans le respect des dispositions du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016, de la loi « Informatique et Libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et de l'Autorisation Unique 041 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le traitement de données mis en œuvre par Bristol-Myers Squibb a pour finalités la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions du médicament dans le cadre défini par l'article L.5121-12-1 du Code de la santé publique.

La base juridique en lien avec les finalités décrites correspond au respect d'une obligation légale à laquelle Bristol-Myers Squibb est soumise.

#### **Recueil des données**

Votre médecin, sous couvert du secret médical, collectera des données vous concernant qui sont pertinentes et nécessaires à assurer le suivi de cette prescription : initiales de votre nom et prénom, année de naissance, sexe, poids, caractéristiques de votre maladie, informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament, événements associés, tolérance du traitement initié, nature et fréquence des effets indésirables.

#### **Confidentialité de vos données**

Pour la protection de votre identité, un code unique vous sera attribué. Les données codées seront entrées dans une base de données sans que votre nom apparaisse.

#### **Conservation de vos données**

Les données traitées seront conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R.5121-76-1 du Code de la santé publique.

Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation.

A l'expiration de ce délai, les données seront supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

**Utilisation et partage des données codées**

Vos données codées pourront être partagées et utilisées avec d'autres entités du groupe Bristol-Myers Squibb, les personnes ou sociétés travaillant pour son compte, au sein ou en dehors de l'Union européenne, les autorités de santé nationales ou étrangères, telles que la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Vos données étant susceptibles d'être transférées vers des pays n'accordant pas un niveau suffisant de protection des données personnelles, Bristol-Myers Squibb appliquera les protections appropriées et mettra en œuvre des mesures telles que les clauses contractuelles types établies par la Commission européenne, afin d'assurer que chaque transfert de données personnelles auprès des entités susmentionnées est protégé et sécurisé. Par le biais de ses « Binding Corporate Rules » (Code de conduite définissant la politique de Bristol-Myers Squibb en matière de transfert de données personnelles), Bristol-Myers Squibb assurera une protection appropriée et un transfert légitime des données parmi les entités du groupe. Ces clauses contractuelles types ou Binding Corporate Rules seront disponibles sur demande auprès de votre médecin prescripteur.

**Droits sur vos données**

Conformément à la réglementation applicable, vous disposez, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, du droit de demander une limitation du traitement ou de vous y opposer, ainsi que le droit de demander à ce que ces données soient rectifiées, complétées ou effacées. Bristol-Myers Squibb n'ayant pas accès à votre identité, ces droits pourront être exercés auprès de votre médecin prescripteur.

De même, veuillez contacter votre médecin prescripteur pour toute question relative à la collecte et au traitement de vos données.

Si vous pensez que vos données personnelles sont utilisées en violation de la réglementation applicable relative à la protection des données, vous disposez du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

## **ANNEXE V : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse**

### **Qui déclare ?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle.

### **Que déclarer ?**

Tous les effets indésirables, y compris en cas de manque d'efficacité, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle.

Déclarer également les progressions de la maladie et les décès quel que soit la cause, selon les mêmes modalités que celles des effets indésirables.

### **Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

### **Comment déclarer ?**

#### Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

#### Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription d'OPDIVO dans le cadre de la RTU doit être précisée.

### **A qui déclarer ?**

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr), celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

## **ANNEXE VI**

### **Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)**

#### **Généralités**

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

#### **Engagement des médecins**

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions d'utilisation faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment:

- à informer le patient des risques encourus, des contraintes et des bénéfices attendus, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

#### **Protocole de suivi**

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- La fiche d'initiation des patients traités dans le cadre de la RTU (cf Annexe IIa) ; ainsi que la fiche d'arrêt de traitement (cf Annexe IIb),
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'OPDIVO dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).

- Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation des médicaments dans le cadre de la RTU comprenant la carte-patient (cf. Annexes IV b) ; ainsi qu'une note d'information sur la protection des données (cf. Annexe IV c).
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

### **Exploitation des données :**

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis semestriellement à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de OPDIVO® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les données de sécurité (données de pharmacovigilance) seront directement envoyées au réseau des CRPV.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).