

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR :

- **OPDIVO (nivolumab) solution à diluer pour perfusion**

Ou

- **OPDIVO (nivolumab) solution à diluer pour perfusion + YERVOY (ipilimumab) solution à diluer pour perfusion**

Dans l'indication :

Traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Date : Mars 2022 – Version N°2

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Courriel : dmm1@ansm.sante.fr</p>	<p>Bristol Myers Squibb France</p> <p>3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 58 83 84 96 Email : infomed@bms.com</p>
--	--

Le cadre de prescription compassionnelle est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription 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 des CPC).

1. OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab)

Le nivolumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4) totalement humain (HuMAb) qui se lie spécifiquement au récepteur PD-1 (programmed death-1) des cellules immunitaires activées. En bloquant l'interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, la molécule lève la régulation négative et réactive l'activation et la prolifération lymphocytaire anti-tumorale.

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dispose d'une AMM en France et en Europe, depuis le 19 juin 2015 et est commercialisé en France depuis le 1^{er} septembre 2015.

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).
Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.
- en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.
- en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
- en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
- en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.
- en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.

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, 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 une carte d'alerte patient.

Ce document additionnel de minimisation du risque est remis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés durant le CPC.

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

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dispose d'une AMM en France et en Europe, depuis le 13 juillet 2011 et est commercialisé en France depuis le 1^{er} octobre 2011.

Dans le cadre de son AMM, YERVOY est en France réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Dans le cadre de son AMM, YERVOY est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
- en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.
- en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
- en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.
- en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.
- en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

2. OPDIVO ET YERVOY DANS LE TRAITEMENT DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN (MPM)

Le mésothéliome malin est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire. Le mésothéliome malin de la plèvre est une tumeur rare, touchant environ 800 à 1000 personnes chaque année en France, d'âge moyen 75 ans au moment du diagnostic avec une prédominance masculine importante (incidence voisine de 16 cas/1 000 000 chez l'homme et de 1,6 cas/1 000 000 chez la femme). En raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre, le pic de fréquence est prévu aux alentours de 2020.

A l'exception de quelques rares stades I localisés et même si les métastases sont rarement mises en évidence en raison de la prédominance de l'extension loco-régionale, le mésothéliome pleural malin demeure une tumeur en règle générale incurable et dont le pronostic figure parmi les plus sombres de tous les cancers. La médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic.

Les patients présentant un mésothéliome d'histologie épithélioïde ont un meilleur pronostic que ceux ayant un mésothéliome sarcomatoïde ou mixte (cf ci-dessous « morphologie des MPM ») Il s'agit d'un diagnostic difficile, effectué par thoracoscopie, voire thoracotomie et qui requiert une confirmation immunohistochimique devant faire appel à des pathologistes expérimentés.

La morphologie des mésothéliomes pleuraux malins est variable avec selon l'OMS 2015 environ :

- 70% de formes épithélioïdes
- 10% de formes biphasiques ou mixtes
- 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes.

L'analyse des facteurs pronostiques montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" (chirurgie maximaliste ayant pour objectif d'obtenir une résection macroscopiquement complète) de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale.

L'exérèse du poumon (pneumonectomie) permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications. En option une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales peut être proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée dans une optique palliative pour son efficacité antalgique.

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible, cependant l'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses L'association cisplatine-pemetrexed est aujourd'hui et depuis 2003 le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées du MPM et doit être proposée en 1^e ligne aux patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé. L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a également montré un gain de survie chez ces patients en ajoutant bevacizumab à l'association cisplatine-pemetrexed mais aucune AMM n'est enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension a démarré le 06 avril 2021 dans l'indication « OPDIVO est indiqué en association à YERVOY, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable ».

Il n'existe actuellement pas de traitement validé et donc pas de standard thérapeutique en seconde ligne thérapeutique dans le mésothéliome pleural malin. Aussi il persiste un besoin thérapeutique non couvert afin de ralentir la progression de la maladie chez les patients qui récidivent après une 1^e ligne de chimiothérapie à base de pemetrexed et cisplatine.

Dans ce contexte et en concertation avec le laboratoire concerné, l'ANSM a élaboré un CPC pour les spécialités OPDIVO et YERVOY dans le traitement des patients avec un mésothéliome pleural malin préalablement traité.

Le rapport bénéfice/risque d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY dans cette utilisation est présumé favorable compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles. Ce CPC s'accompagne d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La posologie et la durée de traitement d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY dans le cadre de ce CPC sont différentes de celles de l'AMM. Cependant, les méthodes de reconstitution et d'administration sont décrites dans le Résumé des Caractéristiques de chaque Produit pour les posologies correspondantes de ce CPC.

Bien que la fréquence et la gravité des événements indésirables puissent différer du profil de toxicité décrit dans le cadre de l'AMM, aucun nouveau type d'effet indésirable n'a été identifié lors de l'utilisation correspondant au CPC.

Il est impératif que le médecin prescrivant OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY dans le cadre de ce CPC prenne connaissance des résumés des caractéristiques des produits (RCP) disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Indication dans ce CPC :

OPDIVO en monothérapie ou en association à YERVOY est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Posologie :

- Monothérapie :

La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines.

- Association :

La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines.

La dose recommandée de YERVOY est de 1 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines.

Schéma posologique en association :

	Semaine 0	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 6
	Phase en association	Phase en monothérapie	Phase en monothérapie	Phase en association
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	3mg/kg pendant 30 minutes	3mg/kg pendant 30 minutes	3 mg/kg pendant 30 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-	-	1 mg/kg pendant 30 minutes

La durée maximale du traitement est de 24 mois, tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le RCP. Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Précautions d'emploi :

Il est rappelé qu'aucune donnée n'est disponible sur le traitement de 2^e ligne et plus chez des patients atteints de MPM présentant les facteurs de risque suivants :

- Moins de 18 ans
- PS ECOG >1
- Perte de poids ≥ 10 % durant les 3 derniers mois
- Fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 50 mL/min), neutrophiles ≤ 1500/mm³, plaquettes ≤ 100 000/mm³, Hémoglobine ≤ 9 g/dl, enzymes hépatiques ≥ 3N et bilirubine > 1,5 LSN
- Antécédent ou maladie inflammatoire active de l'intestin (Maladie de Crohn, diverticulite, colite, côlon irritable, maladie cœliaque ou autre maladie gastro intestinale chronique associé à des diarrhées exceptée la diverticulose)
- Métastases cérébrales actives et/ou symptomatiques

- Antécédent récent d'autres tumeurs, excepté un cancer de la peau de type non-mélanome correctement traité.
- Antécédent d'adénocarcinome de la prostate diagnostiqué depuis moins de 5 ans si celui-ci n'est pas localisé et de bon pronostic (classification > T2a et Score de Gleason > 6 et [PSA] sg > 10 ng/ml, non traité curativement par chirurgie ou radiothérapie et sans chimiothérapie.
- Antécédent de tumeurs solides de moins de 5 ans (dont les adénocarcinomes) traités de façon non curative.
- Mésothéliome péritonéal, péricardique ou de la tunique vaginale testiculaire sans implication pleurale au moment du diagnostic
- Infection active ou non contrôlée
- Immunodéficiência primaire connue, ou antécédent de transplantation d'organe ayant nécessité un traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant le traitement
- Patients ayant une maladie auto-immune connue ou suspectée ou des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur
- Antécédent connu ou signe radiologique de maladie interstitielle pulmonaire
- Traitement antérieur par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti CTLA-4 (ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T),

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de ce CPC, OPDIVO et YERVOY sont réservés à l'usage hospitalier et leur prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins ayant des compétences en cancérologie.

Avant toute prescription d'OPDIVO ± YERVOY, l'option de traitement choisie doit être validée par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locale ou régionale (ou si besoin nationale), experte dans la prise en charge du mésothéliome pleural malin. Dans ce sens, les professionnels de santé ont la possibilité de solliciter l'avis des RCP expertes du réseau national dédié INCa NETMESO (rassemblant les experts MESOCLIN et MESOPATH) pour la prise en charge de leur patient (www.mesoclin.fr).

ANNEXES

- ANNEXE I :** Modalités pratiques de suivi des patients traités et de recueil des données
- ANNEXE IIa :** Fiche d'initiation
- ANNEXE IIb :** Fiche de suivi
- ANNEXE IIc :** 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 au CPC
- ANNEXE VII :** Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

ANNEXE I : MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS CE CPC

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

En effet, la saisie des données issues des patients traités, est recommandée afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de ce CPC et de garantir au mieux la sécurité de ces patients.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par OPDIVO (nivolumab) en monothérapie ou en association avec YERVOY (ipilimumab) pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également faire l'objet d'un suivi dans le cadre de ce CPC.

Visite J1 : Fiche d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription (indication du CPC)
- Vérifie l'absence d'une contre-indication depuis la demande d'accès au traitement (se référer aux RCP)
- Vérifie les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer aux RCP)
- Explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient
- Informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance) 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).
- Etablit une ordonnance de *nivolumab* en monothérapie ou en association avec *IPILIMUMAB* et porte la mention « Prescription sous CPC »
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

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

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables et déclare immédiatement tout effet indésirable ou manque d'efficacité, mésusage, abus, surdosage, erreur médicamenteuse, grossesse, allaitement, exposition paternelle, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux, au CRPV dont il dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant bien la référence de ce CPC (CA209-7UJ) ainsi que le numéro de patient attribué.
- établit une ordonnance de *nivolumab* en monothérapie ou en association avec *ipilimumab*,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (annexe IIb),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (annexe IIc), le cas échéant.

Les effets indésirables doivent être pris en charge selon les recommandations détaillées de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique, décrites en Annexe VII du protocole.

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. annexe IIc) en indiquant la raison de l'arrêt. Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le professionnel de santé déclare immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au CRPV dont il dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant bien la

référence de ce CPC (CA209-7UJ) ainsi que le numéro de patient attribué.

Jour/semaine	J0 de début de traitement	Avant chaque perfusion (toutes les 2 semaines)	Toutes les 4 semaines	Toutes les 8 semaines	Visite de fin de traitement
Note d'information remise au patient et carte d'alerte patient	X				
Antécédents médicaux	X				
Antécédents thérapeutiques	X				
Recherche de toxicité		X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X
Poids*	X				
ECOG PS	X				
Pouls, TA SaO2	X	X	X	X	X
ECG	X				
Biologie sanguine : NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, bilirubine, LDH, ionogramme, créatinine sérique, troponine	X	X	X	X	X
TSH	X		X		X
Test de grossesse	X		X		
Evaluation tumorale				X**	

* Le poids sera repris s'il diffère de 10% par rapport au poids ayant permis de calculer les doses

** Première évaluation tumorale recommandée à la semaine 12

MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans ce CPC sont saisies par le médecin prescripteur dans le volet CRF électronique et adressées au laboratoire.

La saisie des données des fiches d'initiation, de suivi, 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.

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 ce CPC mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II : Fiches de suivi médical

ANNEXE II.a Fiche d'initiation du traitement

ANNEXE II.b Fiche de suivi mensuel

ANNEXE II.c Fiche d'arrêt du traitement

ANNEXE II.a Fiche d'initiation du traitement

Avant l'initiation du traitement

Selon le cas, veuillez-vous référer aux RCP d'OPDIVO et de YERVOY

Avant toute prescription d'OPDIVO ± YERVOY, l'option de traitement choisie doit être validée par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locale ou régionale (ou si besoin nationale), experte dans la prise en charge du mésothéliome pleural malin. Dans ce sens, les professionnels de santé ont la possibilité de solliciter l'avis des RCP expertes du réseau national dédié INCa NETMESO (rassemblant les experts MESOCLIN et MESOPATH) pour la prise en charge de leur patient (www.mesoclin.fr)

Cas particuliers des patients ayant débuté un traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY avant l'entrée en vigueur du CPC :

Afin de pouvoir exploiter et analyser les données collectées lors du suivi, veuillez :

- compléter cette fiche avec les informations de votre patient à l'initiation du traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY
- compléter ensuite la fiche de suivi correspondant au suivi actuel de votre patient.

ANNEXE II (a) : FICHE D'INITIATION

<p><u>Veuillez transmettre cette fiche via:</u> l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante : RTU-BMS-MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 40</p> <p style="text-align: center;">_____</p>	<p style="text-align: center;">RTU OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-7UJ</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR CPC</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p style="text-align: right;">Page 1/3</p>
--	--

Information importante aux professionnels de santé :

Avant toute instauration de traitement, merci de noter qu'aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients atteints d'un MPM et de PS ECOG ≥ 2, ou dont l'espérance de vie est inférieure à 3 mois.

Caractéristiques du patient :

Sexe : Homme Femme Femme en âge de procréer Oui Non

Poids:kg

ECOG Performance status: 0 1 2 ≥ 3

Caractéristiques du Mésothéliome :

Stade:

Stade I II III a III b IV Stade TNM T : N : M :

Si stade IV, préciser localisation métastatique :

Cérébrale Hépatique Rénale Autres, préciser :

En cas de métastase(s) cérébrale(s) préciser si :

- elle(s) a/ont été opérée(s) ou traitée(s) par radiothérapie stéréotaxique Oui Non
- elle(s) est/sont non évolutive(s) Oui Non
- elle est/sont non symptomatique(s) depuis au moins 3 mois avant la mise sous traitement Oui Non
- Si le patient est traité par corticoïdes, les doses sont stables ou décroissantes ≤ 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant mise sous traitement Oui Non

Maladie maligne nécessitant d'intervenir de façon concomitante Oui Non

- Antécédent de maladie chronique inflammatoire ou auto-immune : oui non

Si oui, préciser :

- Antécédent de maladie cardiovasculaire significatif : oui non

Si oui, préciser :

Histologie : épithélioïde biphasique sarcomatoïde

Ligne de traitement par OPDIVO ± YERVOY : 2 3 ≥ 4

Traitement(s) systémiques antérieur(s) : préciser

.....

.....

.....

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS-MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 40</p>	<p align="center">RTU OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-7UJ</p> <p align="center">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p align="center">FICHE d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR CPC</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p align="right">Page 2/3</p>
---	--

Délai de Progression sous traitement précédent < 3 mois ≥ 3 mois

Radiothérapie palliative : **Oui** : Arrêt depuis plus de 14 jours : **Oui** **Non**
 Non Toxicité en cours de gestion : **Oui** **Non**

Traitement par OPDIVO ± YERVOY :

Avant toute prescription d'OPDIVO ± YERVOY, l'option de traitement choisie doit être validée par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locale, régionale ou nationale.

Validation de l'option de traitement par une RCP : **Oui** **Non**

Date de la RCP (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Opdivo monothérapie

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

Opdivo en association avec Yervoy

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

La posologie de YERVOY est de 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

Dose prescrite OPDIVO : mg Dose prescrite YERVOY (si applicable): mg

Date prévue de début de traitement :/...../.....

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

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

<p>Nom du médecin prescripteur : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Hôpital : Service : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Médecin :</p>	<p>Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Pharmacien :</p>
--	---

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS-MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 40</p>	<p style="text-align: center;">CPC OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-7UJ</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR CPC</p> <p style="text-align: center;">Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p style="text-align: right;">Page 3/3</p>
---	---

Veillez transmettre cette fiche via :

Courriel : CRO

Interface eCRF de la CRO : <https://bms.aixial-edc.com/>

En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante :

RTU-BMS-MESO@aixial.com

ou par Fax : 01 42 53 02 40

Accusé de réception

Nous vous remercions d'avoir complété la fiche d'initiation du traitement de votre patient

Votre patient sera suivi dans le cadre du CPC avec le n° suivant

N° de patient : |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Merci de bien reporter ce numéro dans les fiches de suivi, d'arrêt de traitement si applicable, et d'archiver ces fiches dans le dossier médical du patient.

ANNEXE II (b) : FICHE DE SUIVI

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p style="text-align: center;">l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS-MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 40</p>	<p style="text-align: center;">CPC OPDIVO MPM – Ref BMS : CA209-7UJ</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY</p> <p style="text-align: center;">5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT PAR CPC</p> <p>Initiales patient : Nom _ _ Prénom _ _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Page 1/2</p>
--	--

Date de la visite (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de début de traitement par OPDIVO ± YERVOY : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Efficacité :

Date d'évaluation de la tumeur :/...../.....

Evaluation par : Scanner IRM Autre

Résultats (mRECIST) : Réponse complète Réponse partielle Maladie stable
Progression Non évaluable

En cas de progression* confirmée de la maladie selon les critères mRECIST (les critères RECIST 1.1 peuvent être utilisés si le traitement est bien toléré et en cas de bénéfice clinique confirmé par l'investigateur), veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement (annexe IIc)

** Veuillez procéder à la déclaration de cet effet au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr à l'aide de la fiche en annexe IIc, en précisant bien la référence de ce CPC (CA209-7UJ) ainsi que le numéro de patient attribué.*

Biologie :

Un bilan biologique doit être effectué toutes les 6 semaines

Traitement :

Le traitement par OPDIVO ± YERVOY a-t-il été arrêté temporairement ?

Oui * Non

*** Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous**

** Si l'interruption temporaire est due à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant bien la référence de ce CPC (CA209-7UJ) ainsi que le numéro de patient attribué.*

Suspension(s) de traitement	Date de la suspension	Date de la reprise	Posologie(s)/traitement(s) lors de la reprise
1			
2			
3			

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS-MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 40</p>	<p>CPC OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-7UJ</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY</p> <p>5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT PAR CPC</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Page 2/2</p>
---	--

Le patient a-t-il définitivement arrêté le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY ?

Oui* Non

* Si l'arrêt est dû à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant bien la référence de ce CPC (CA209-7UJ) ainsi que le numéro de patient attribué

* Si oui, veuillez compléter la fiche d'arrêt du traitement

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

Veillez transmettre cette fiche
via l'Interface eCRF de la CRO :

<https://bms.aixial-edc.com/>

En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante:
RTU-BMS-MESO@aixial.com
ou par Fax : 01 42 53 02 40

ANNEXE II (c) : FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS- MESO@aixial.com ou par Fax : 01 42 53 02 4</p>	<p style="text-align: center;">CPC OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-7UJ</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY</p> <p style="text-align: center;">5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</p> <p>Initiales patient : Nom _ _ Prénom _ _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la fiche de suivi :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ Page 1/2</p>
---	--

Date de la dernière prise de traitement (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de sortie du CPC pour un des motifs précisés ci-dessous (JJ/MM/AAAA) :

|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Motif de sortie du CPC :

Effet indésirable lié au traitement (à déclarer au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, avec la référence de ce CPC (CA209-7UJ) et le numéro de patient attribué)
 Merci de reporter l'effet ou les effets tels que déclarés :

1^{er} effet indésirable :

2^{ème} effet indésirable :

Autres effets indésirables :

Décès quelle que soit la cause (à déclarer au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, avec la référence de ce CPC (CA209-7UJ) et le numéro de patient attribué)
 Si le décès est lié à un effet indésirable, merci de reporter l'effet ou les effets tels que déclarés :

1^{er} effet indésirable :

2^{ème} effet indésirable :

Autres effets indésirables :

Précisez la date de décès : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

- Lié au traitement
- Non lié

Progression de la maladie confirmée selon les critères RECIST version 1.1 (à déclarer au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, avec la référence de ce CPC (CA209-7UJ) et le numéro de patient attribué)

En cas de progression, préciser le traitement suivant :

- Changement de traitement
- Patient perdu de vue
- Grossesse (à déclarer au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, avec la référence de ce CPC (CA209-7UJ) et le numéro de patient attribué)
- Volonté du patient
- Fin programmée du CPC
- Décision médicale : Préciser

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>l'Interface eCRF de la CRO : https://bms.aixial-edc.com/</p> <p>En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante: RTU-BMS- MESO@aixial.com</p> <p>ou par Fax : 01 42 53 02 4</p>	<p>CPC OPDIVO MPM – Ref BMS : CA209-7UJ</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ± YERVOY</p> <p>5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la fiche de suivi :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ Page 2/2</p>
---	---

Nombre de doses reçues avant arrêt ? Nivolumab
Ipilimumab.....

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

Veillez transmettre cette fiche via l'Interface eCRF de la CRO :
<https://bms.aixial-edc.com/>

En cas d'impossibilité, transmettre la fiche par Courriel à l'adresse suivante:
RTU-BMS-MESO@aixial.com
ou par Fax : 01 42 53 02 40

ANNEXE III : Argumentaire pour l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Les données d'efficacité et de sécurité d'OPDIVO et YERVOY dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine, reposent sur une étude de phase II randomisée non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en 2^e ou 3^e ligne de traitement (IFCT-1501 MAPS2).

Étude de phase II randomisée non comparative évaluant nivolumab 3mg/kg Q2S en monothérapie ou en association avec ipilimumab 1 mg/kg Q6S

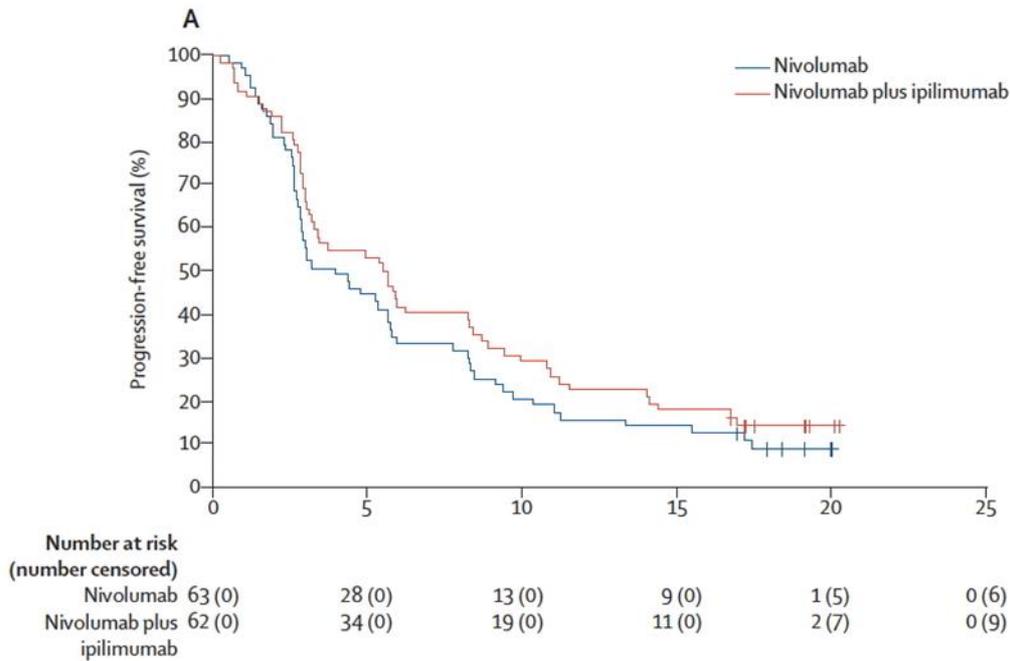
L'étude française MAPS2 (IFCT-1501) est une étude de phase II randomisée, non comparative, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance de nivolumab en monothérapie ou de nivolumab en association avec ipilimumab en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résecable. Sur les 125 patients inclus, 63 ont bénéficié d'un traitement par nivolumab en monothérapie et 62 patients ont bénéficié d'un traitement par nivolumab en association à ipilimumab avec des résultats encourageants, dans un contexte où les traitements en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne restent peu satisfaisants. Les données sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Taux de contrôle de la maladie (%)	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane, en mois)	1 yr PFS (%)	Survie globale (médiane, en mois)	1 yr OS (%)	2 yrs OS (%)	Effets indésirables liés au traitement (%)	Effets indésirables de grade 3-4 lié au traitement
Nivolumab + Ipilimumab	52	24,2	5,6	16%	16	49	32	93	26
nivolumab	40	17,5	4	23%	12	58	25	89	14

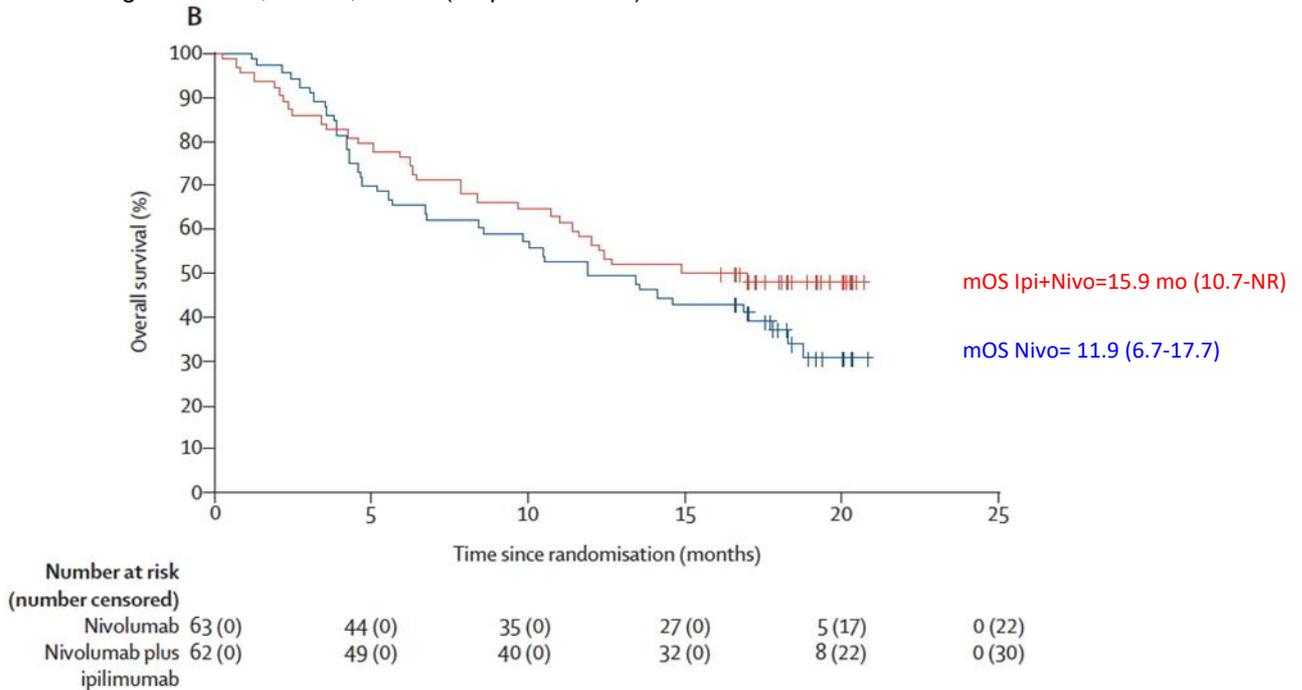
Dans le cadre d'une phase II dans le traitement des patients atteints d'un MPM en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine, nivolumab en monothérapie ou en association à ipilimumab a montré une activité :

- sur le contrôle de la maladie à 12 semaines : 40% et 52% (ITT) respectivement en monothérapie et en association à l'ipilimumab
- en survie sans récurrence : 4 (2,8-5,7) et 5,6 mois (3,1-8,3) respectivement

mPFS Ipi+Nivo=5.6 mo (3.1-8.3)
 mPFS Nivo= 4.0 (2.8-5.7)



en survie globale : 11,9 et 15,9 mois (respectivement)



- sans effets indésirables inattendus : 14% et 26% de grade 3-4 (respectivement)

Effets Indésirables	Bras nivolumab (n=63) n (%)	Bras nivolumab + ipilimumab (n=61) n (%)
Tout grade	56 (88,9%)	57 (93,4%)
Grade 3	8 (12,7%)	14 (22,9%)
Grade 4	1 (1,6%)	2 (3,3%)
Grade 5	0 (0%)	3 (4,9%)*

*1 hépatite fulminante, 1 encéphalite et 1 insuffisance rénale aigüe (celle-ci est intervenue après 12 semaines de traitement)

Environ 90% d'Effets Indésirables liés au traitement dans les 2 bras et un nombre plus important d'Effets Indésirables de grade 3 liés au traitement ont été rapportés dans le groupe associant nivolumab et ipilimumab. Les 3 décès dans le bras de l'association sont survenus dans les 4 premiers mois de l'essai.

Effets Indésirables non hématologiques liés au traitement

	Groupe Nivolumab (n=63)			Groupe Nivolumab plus Ipilimumab (n=61)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Asthénie ou fatigue	25 (40%)	1 (2%)	0	31 (51%)	3 (5%)	0
Diarrhée	9 (14%)	0	0	16 (26%)	1 (2%)	1 (2%)
Perte d'appétit	14 (22%)	0	0	11 (18%)	0	0
Nausée ou vomissement	11 (17%)	1 (2%)	0	12 (20%)	0	0
Prurit	6 (10%)	0	0	15 (25%)	0	0
Constipation	7 (11%)	0	0	9 (15%)	0	0
Perte de poids	6 (10%)	0	0	7 (11%)	1 (2%)	0
Peau sèche	3 (5%)	0	0	9 (15%)	0	0

Les effets indésirables de grades 1-2 survenus chez au moins 10% des patients et tous les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont reportés dans le tableau ci-dessus. Aucun effet indésirable non hématologique de grade 5 n'est survenu.

ANNEXE IVa : Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre du
CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE D'OPDIVO et de YERVOY

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 en monothérapie ou en association à YERVOY dans le cadre d'un CPC.

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 cadres de prescription compassionnelle (CPC)
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au 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 CPC :

Le CPC est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son 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 en monothérapie ou en association à YERVOY sont disponibles pour les patients en échec après traitement par l'association pemetrexed-cisplatine, afin de ralentir la progression de leur mésothéliome pleural malin.

L'utilisation de ces médicaments 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 et YERVOY en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Cf Annexe IVc

2) Informations sur OPDIVO et YERVOY

La notice destinée au patient est présente dans chaque boîte de médicament. Elle est également consultable sur la base de données publiques des médicaments [Accueil - Base de données publique des médicaments](#). 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. Ces médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre de leur 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 en association avec YERVOY ont été mis en place par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. Ces documents sont disponibles sur demande auprès des services d'Information Médicale de Bristol-Myers Squibb.

OPDIVO utilisé seul ou en association à YERVOY dispose d'une AMM chez l'adulte pour traiter différents types de cancers.

La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO et YERVOY dans l'indication de ce CPC sont seulement présumées à ce jour.

Lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie dans le traitement du mésothéliome pleural malin, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les deux semaines, administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY dans le traitement du mésothéliome pleural malin, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les deux semaines, administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes ; la dose recommandée de YERVOY est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les six semaines, administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ces traitements 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 CPC directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM 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 ces médicaments.

ANNEXE IVb : Carte-patient

Le contenu de cette carte-patient est celui en vigueur Version 8.

OPDIVO est indiqué dans diverses tumeurs (en monothérapie ou en association) dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché. La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO et YERVOY dans l'indication de ce CPC sont seulement présumées à ce jour.

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 <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab> pour les dernières informations disponibles.

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

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (CPC) D'OPDIVO et YERVOY

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 diffusée sous l'autorité de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez avoir connaissance avant, pendant et après votre traitement.

Information Importante pour les Patients

Veillez conserver cette carte avec vous de façon permanente afin d'informer les professionnels de la santé que vous recevez un traitement par OPDIVO® (nivolumab) ou OPDIVO® en association au YERVOY® (ipilimumab).

IMPORTANT

OPDIVO® peut augmenter le risque d'effets indésirables, d'origine immunologique, graves voire menaçant le pronostic vital, pouvant affecter différentes parties du corps, tels que :

Si vous présentez des signes ou symptômes, prévenez immédiatement votre médecin spécialiste.

Thorax (cœur et poumons)¹

Difficultés à respirer, toux, respiration sifflante, douleur thoracique, rythme cardiaque anormal, palpitations (soyez attentif à votre rythme cardiaque)

Système digestif (estomac et intestins)¹

Diarrhées (selles liquides, molles ou pertes de selles), 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

Foie¹

Jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen

Rein¹

Changement du volume et/ou de la fréquence urinaire

Peau¹

Eruption cutanée, démangeaisons, cloques et/ou desquamation de la peau (pouvant être fatale), ulcères, peau sèches nodules cutanés

Modifications hormonales (diabète inclus)¹

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), soif excessive, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de faiblesse, de somnolence, de déprime, d'irritabilité, de malaise général, changement du volume et/ou de la fréquence urinaire

Autre¹

Sensation de faiblesse, de somnolence, de fatigue (fatigue extrême), diminution de l'appétit, nausées, vomissements, engourdissement ou fourmillement dans les bras ou les jambes, difficulté à marcher, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, maux de tête, convulsions, rigidité du cou, confusion, douleur musculaire, raideur ou faiblesse musculaire, urines foncées, douleur ou rougeur des yeux, vision floue ou autres troubles de la vision

1. Notice d'utilisation du médicament OPDIVO®

IMPORTANT

- Informez votre médecin de vos antécédents médicaux, notamment dans le cas d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique).
- Une évaluation et une prise en charge précoce des effets indésirables par votre médecin réduisent la probabilité de suspendre ou d'arrêter définitivement votre traitement par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au YERVOY®.
- Ces signes et symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités.
- **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.

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 : _____

Notes

INFORMATIONS IMPORTANTES

Pour les professionnels de la santé

- Ce patient est traité par **OPDIVO® ou OPDIVO® en association au YERVOY®**
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement ou plusieurs mois après son arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les risques de complications pouvant menacer le pronostic vital.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique.
- Les professionnels de la santé doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'OPDIVO®

Le professionnel de la santé traitant son patient par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au YERVOY® doit compléter la section 'Coordonnées de mon médecin spécialiste' de cette Carte d'Alerte Patient.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur OPDIVO® ou OPDIVO® en association au YERVOY® 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

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

CPC – Nivolumab-ipilimumab / Mésothéliome Pleural Malin

Madame, Monsieur,

Votre médecin vient de vous prescrire un médicament dans le cadre d'un CPC

Le CPC a été demandé 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 (ci-après dénommé « RGPD »), et de la loi « Informatique et Libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée.

Les catégories de données personnelles faisant l'objet d'un traitement sont les suivantes : données d'identification du patient, et données relatives à la santé, étant précisé que sur tout courrier ou document vous concernant, vous ne serez identifié que par la première lettre du nom et la première lettre du prénom, ainsi que par le mois et l'année de naissance. Dans le cas de la survenue d'un effet indésirable ou d'une situation particulière relative à la pharmacovigilance, votre identification comportera également le jour de la date de naissance sur les seuls documents de pharmacovigilance. Si strictement nécessaire à l'appréciation de l'effet indésirable, des informations relatives à votre vie professionnelle, à votre consommation de tabac, alcool, drogue, vos habitudes de vie, comportements, pourront être traitées.

Le traitement de vos données personnelles a pour finalités la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, l'initiation, le suivi et l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques dans le cadre défini à l'article L.5121-12 et L.5121-12-1 du Code de la santé publique, ainsi que la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à la pharmacovigilance dans le cadre défini à l'article L.5121-22 du Code de la santé publique.

Bristol-Myers Squibb pourra ainsi être amenée à procéder à des traitements de données personnelles sur la base légale des articles 6.1.a) et c) du RGPD.

Les données seront transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'OPDIVO en association à YERVOY avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en charge du suivi national.

Conformément à la réglementation applicable, Bristol-Myers Squibb communique vos données aux destinataires suivants :

- aux services concernés de Bristol-Myers Squibb en France et en dehors de l'Union Européenne, et aux professionnels de santé concernés et soumis au secret médical ; ainsi que
- aux prestataires de Bristol-Myers Squibb, à ses partenaires, aux autres sociétés du groupe, aux laboratoires tiers concernés, ainsi qu'aux organismes et autorités compétents.

Vos données à caractère personnel peuvent être transférées vers des pays où le niveau de protection des données à caractère personnel pourrait ne pas être équivalent à celui qui existe en France. Il s'agit notamment des données transmises aux prestataires de Bristol-Myers Squibb : IQVIA et Accenture basés aux Etats Unis d'Amérique et en Inde. Dans cette hypothèse, BMS s'engage à garantir la protection de ces données par la signature de clauses contractuelles types établies par la Commission Européenne. De même, 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) approuvées par les autorités compétentes, Bristol-Myers Squibb assurera une protection appropriée et un transfert

légitime des données parmi les entités du groupe et notamment à Bristol-Myers Squibb Company.

Vos données personnelles seront conservées le temps requis par la réglementation applicable pour ce type de programme de recherche, c'est à dire :

- en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse
- en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation.
- A l'expiration de ce délai, les données sont archivées sous une forme anonyme.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, les données seront conservées pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché et vingt-cinq ans après que cette autorisation ait cessé d'exister.

Vous disposez, eu égard aux données personnelles vous concernant, d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement*, de portabilité ou encore de limitation et d'opposition* du traitement selon les conditions et modalités fixées par la réglementation applicable et notamment par le RGPD.

Vous bénéficiez encore à tout moment du droit de retirer votre consentement au traitement de vos données personnelles, ce qui ne portera pas atteinte à la licéité du traitement fondé sur votre consentement effectué avant le retrait de celui-ci.

Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant par l'intermédiaire de votre médecin, lequel s'adressera auprès du délégué à la protection des données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.

Vous avez également la possibilité de signaler une réclamation directement auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

* en dehors des données relatives à la pharmacovigilance

ANNEXE V : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et autres situations particulières (comprenant l'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 d'un ou de plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement. Les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, y compris en cas de manque d'efficacité, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition paternelle, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux.

Les réclamations qualité suivent le circuit habituel de déclaration.

Quand déclarer ?

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

Comment déclarer et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait au CRPV dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, et en précisant notamment la dénomination de la spécialité en CPC ainsi que le numéro du CPC attribué (CA209-7UJ).

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site 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 (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription d'OPDIVO dans le cadre du CPC doit être précisée.

ANNEXE VI

Dispositions législatives relatives aux cadres de prescriptions compassionnelle CPC.

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC 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.

Le CPC 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'un CPC 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 du CPC 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.

Il s'accompagne généralement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Le CPC peut être modifiée, suspendu ou retiré 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 du CPC s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à ce CPC et notamment:

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IVa).
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- le cas échéant, à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (cf. Annexe I).

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

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- La fiche d'initiation des patients traités dans le cadre du CPC (cf Annexe IIa) ; la fiche de suivi de traitement (cf Annexe IIb) ; ainsi que la fiche d'arrêt de traitement (cf Annexe IIc),
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'OPDIVO et YERVOY dans le cadre du CPC (cf Annexe III).
- Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation des médicaments dans le

cadre du CPC 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).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique activités, CPC). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre du CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM tous les 6 mois pendant la première année, puis annuellement. L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de OPDIVO et YERVOY en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de MARSEILLE Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre du CPC.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

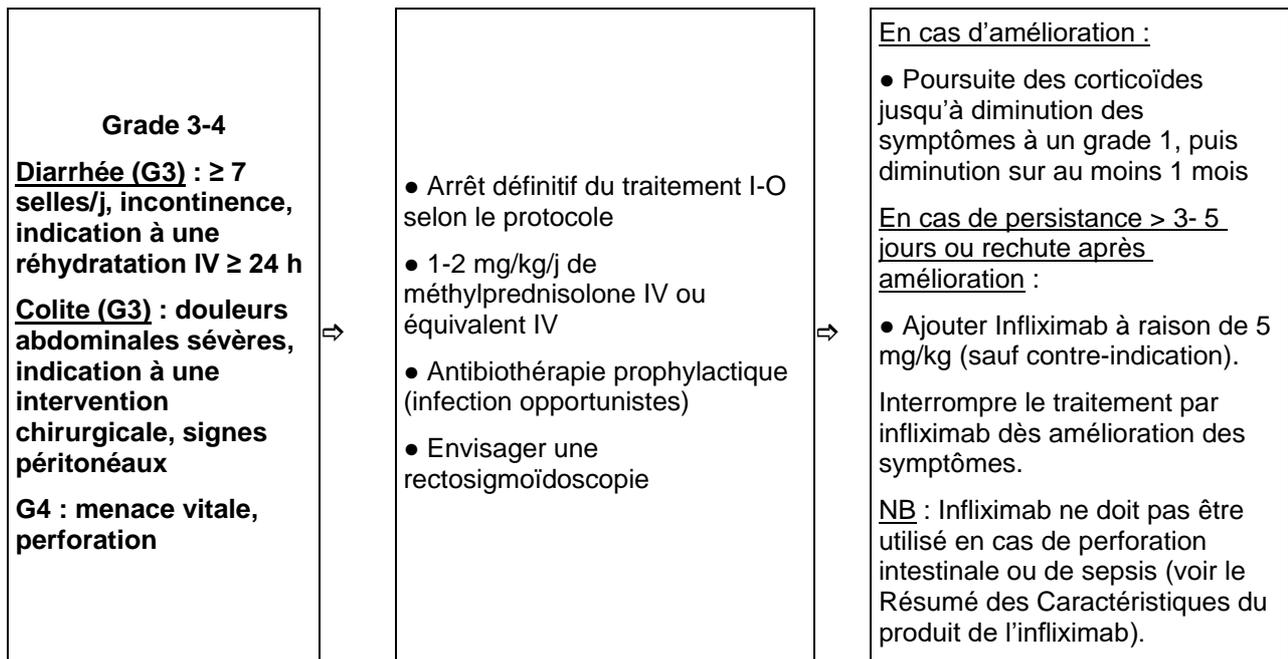
- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données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

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

ANNEXE VII : Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

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

Grade diarrhée/colite (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p>Grade 1 Diarrhée : < 4 selles/j Colite : asymptomatique</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Poursuivre le traitement I-O selon le protocole ● Traitement symptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Surveillance régulière de l'évolution des symptômes ● Eduquer le patient à signaler une aggravation immédiatement <p>⇒</p> <p><u>En cas d'aggravation</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p>Grade 2 Diarrhée : 4-6 selles/j, indication à une réhydratation IV < 24 h Colite : douleurs abdominales, présence de sang dans les selles</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Suspendre le traitement I-O selon le protocole ● Traitement symptomatique 	<p><u>En cas d'amélioration à un grade 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Reprendre le traitement I-O selon le protocole <p><u>En cas de persistance > 5-7 jours ou de récurrence</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent per os <p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> ● En cas d'amélioration des symptômes vers un grade 1, diminuer les corticoïdes sur au moins 1 mois, envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes), et reprendre le traitement I-O selon le protocole <p><u>En cas d'aggravation ou persistance > 3- 5 jours sous corticoïdes per os</u> :</p> <p>Traitement type grade 3-4</p>



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.

Conduite à tenir en cas d'effets indésirables rénaux

Grade d'élévation de la créatininémie (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p>Grade 1</p> <p>Créatinine > LSN et plus élevée qu'avant le début du traitement mais ≤ 1,5 x valeur initiale</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement I-O selon le protocole • Surveillance hebdomadaire de la créatininémie 	<p>⇒</p> <p><u>En cas d'amélioration à l'état initial :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reprendre la surveillance régulière de la fonction rénale <p><u>En cas d'aggravation :</u></p> <p>Traitement type grade 2 ou grade 3-4</p>
<p>Grade 2-3</p> <p>Créatinine > 1,5 x valeur avant traitement mais ≤ 6 x LSN</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement I-O selon le protocole • Mesure de la créatininémie tous les 2-3 jours • 0,5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os • Envisager une biopsie rénale et une consultation avec un néphrologue 	<p>⇒</p> <p><u>En cas d'amélioration à un grade 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois, envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes), reprendre une surveillance biologique de routine, et reprendre le traitement I-O <p><u>En cas de persistance > 7 jours ou d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement type grade 4
<p>Grade 4</p> <p>Créatinine > 6 x LSN</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt définitif du traitement I-O selon le protocole • Mesure quotidienne de la créatininémie • 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV • Consultation avec un néphrologue • Envisager une biopsie rénale 	<p>⇒</p> <p><u>En cas d'amélioration à un grade 1:</u> diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois, et ajout d'une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</p>

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.

Conduite à tenir en cas d'effets indésirables pulmonaires

Grade de pneumopathie (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p>Grade 1</p> <p>Uniquement signes radiographiques</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager de suspendre le traitement I-O • Surveillance des symptômes tous les 2-3 jours • Envisager la consultation d'un pneumologue 	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiographie pulmonaire toutes les 3 semaines minimum <p><u>En cas d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p>Grade 2</p> <p>Nouveaux symptômes légers à modérés</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre NIVOLUMAB • Avis du pneumologue • Surveillance des symptômes tous les jours, si besoin en milieu hospitalier • 1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os • Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire 	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiographie pulmonaire tous les 1-3 jours <p><u>En cas d'amélioration à l'état initial en moins de 5 jours :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorsque les symptômes reviennent à l'état initial, diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois, reprendre le traitement I-O selon le protocole, et envisager une antibiothérapie prophylactique <p><u>En l'absence d'amélioration après 2 semaines ou en cas d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement type grade 3-4
<p>Grade 3-4</p> <p>Nouveaux symptômes sévères, apparition ou aggravation de l'hypoxie, menace de défaillance respiratoire</p>	<p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt définitif du traitement I-O selon le protocole • Hospitalisation • Avis du pneumologue • 2-4 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV • Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire 	<p>⇒</p> <p><u>En cas d'amélioration à l'état initial :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des corticoïdes sur une période de 6 semaines minimum <p><u>En cas de non amélioration dans les 48 heures ou d'aggravation ::</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajouter 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.

Conduite à tenir en cas d'effets indésirables hépatiques

Grade de marqueurs hépatiques (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p>Grade 1</p> <p>ASAT ou ALAT > 1 à 3 x LSN <u>et/ou</u></p> <p>bilirubine totale >1 à 1,5 x LSN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Poursuivre le traitement I-O 	<ul style="list-style-type: none"> ● Poursuivre la surveillance régulière de la fonction hépatique <p><u>En cas d'aggravation</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p>Grade 2</p> <p>ASAT ou ALAT > 3 à 5 x LSN <u>et/ou</u></p> <p>bilirubine totale >1,5 à ≤ 3 x LSN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspendre le traitement I-O selon le protocole ● Rapprocher la surveillance biologique tous les 3 jours 	<p><u>En cas de retour à l'état initial</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Reprendre une surveillance biologique de routine, reprendre le traitement I-O <p><u>En cas de persistance > 5-7 jours ou d'aggravation</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent per os, et en cas d'amélioration des symptômes vers un grade 1 ou à l'état initial, diminuer les corticoïdes sur au moins 1 mois, envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes, et reprendre le traitement I-O selon le protocole
<p>Grade 3-4</p> <p>ASAT ou ALAT > 5 x LSN <u>et/ou</u></p> <p>bilirubine totale > 3 x LSN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Arrêt définitif du traitement I-O* ● Rapprocher la surveillance biologique tous les 1-2 jours ● 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV* ● Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) ● Consultation avec un gastroentérologue 	<p><u>En cas d'amélioration à un grade 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois <p><u>En cas de persistance > 3-5 jours ou d'aggravation ou de rechute après amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ajout de mycophénolate mofétil 1 g 2x par jour ● Si aucune réponse dans un délai de 3-5 jours supplémentaires, envisager d'autres agents immunosuppresseurs selon les recommandations locales

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

Conduite à tenir en cas d'effet indésirable endocrinien

<p>Variation asymptomatique de la TSH</p>	⇒	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement I-O selon le protocole • 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 à chaque cycle ultérieur • Consultation avec un endocrinologue 		
<p>Endocrinopathie symptomatique</p>	⇒	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer les fonctions endocrines <p><u>Symptomatique avec des anomalies biologiques ou au scanner :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement I-O selon le protocole • 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os • Hormonothérapie de substitution <p><u>Absence d'anomalie biologique et IRM cérébrale normale, mais persistance des symptômes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Répéter les examens biologiques à 1-3 semaines / IRM à 1 mois 	⇒	<p><u>En cas d'amélioration (avec ou sans substitution hormonale) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des corticoïdes sur 1 mois minimum, et envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Reprendre le traitement I-O selon le protocole <p><u>En cas d'insuffisance surrénale, la poursuite des minéralocorticoïdes peut être nécessaire</u></p>
<p>Suspicion d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation majeure, hypotension, état de choc hors de proportion avec la maladie)</p>	⇒	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt définitif ou suspension du traitement I-O selon le protocole • Prise en charge du choc septique • Haute dose de corticoïdes IV avec activité minéralocorticoïde • 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.

Conduite à tenir en cas d'effets indésirables cutanés

Grade du Rash (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p align="center">Grade 1 - 2</p> <p>Couvrant ≤ 30% de la surface corporelle (BSA)</p>	<p align="center">⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique (antihistaminiques, corticoïdes par voie topique) • Poursuivre le traitement I-O selon le protocole 	<p><u>En cas de persistance > 1-2 semaines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager une biopsie cutanée • Suspendre le traitement I-O selon le protocole • Envisager 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os. Après amélioration des symptômes, diminuer les corticoïdes sur au moins 1 mois, envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes), et reprendre le traitement I-O selon le protocole <p><u>En cas d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p align="center">Grade 3-4</p> <p>Couvrant > 30% de la surface corporelle (BSA) ; conséquences de menace vitale*^</p>	<p align="center">⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ou arrêter définitivement le traitement I-O selon le protocole • Envisager une biopsie cutanée • Consulter un dermatologue • 1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV 	<p><u>En cas d'amélioration à un grade 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois, et ajout d'une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) • Reprendre le traitement I-O selon le protocole

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.

* Cf NCI CTCAE v4 pour les critères de classement spécifiques au terme.

^ Si un SJS ou une NET sont suspectés, suspendre le traitement et orienter le patient vers des soins spécialisés pour évaluation et traitement. Si un SJS ou une NET sont diagnostiqués, arrêter définitivement le traitement par I-O.

Conduite à tenir en cas d'effets indésirables neurologiques :

Grade de toxicité neurologique (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p>Grade 1 Asymptomatique ou symptômes légers ; intervention non indiquée</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Poursuivre le traitement I-O selon le protocole 	<ul style="list-style-type: none"> ● Poursuivre la surveillance du patient <p><u>En cas d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p>Grade 2 Symptômes modérés ; limitation dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (ADL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspendre le traitement I-O selon le protocole ● Traiter les symptômes selon les recommandations locales ● Envisager 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent per os 	<p><u>En cas d'amélioration vers l'état initial :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Reprendre le traitement I-O selon le protocole quand l'amélioration est à l'état initial <p><u>En cas d'aggravation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Traitement type grade 2 ou grade 3-4
<p>Grade 3-4 Symptômes sévères ; limitation des soins personnels dans les activités de la vie quotidienne (ADL) ; Menace vitale</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Arrêt définitif du traitement I-O ● Obtenir une consultation en neurologie ● Traiter les symptômes selon les recommandations locales ● 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV ● Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes) 	<p><u>En cas d'amélioration à un grade 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois <p><u>En cas d'aggravation ou de présentation atypique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Envisager des Immunoglobulines en IV (IVIG) ou d'autres agents immunosuppresseurs selon les recommandations locales

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.

Conduite à tenir en cas de myocardites :

Grade de la myocardite (NCI CTCAE v4)	Conduite à tenir	Suivi
<p align="center">Grade 2</p> <p>Symptômes avec une activité ou un effort léger à modéré</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspendre le traitement I-O ; hospitalisation avec surveillance cardiaque ● Consultation en urgence en cardiologie pour l'évaluation et la prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> ○ Troponine et BNP ⇒ ○ ECG ± surveillance cardiaque continue ○ Echocardiogramme ○ IRM cardiaque ● Initiation rapide de 2mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> ● En cas d'aggravation, intensifier le traitement selon le grade ● Dès rétablissement, diminuer les corticoïdes sur au moins 1 mois, avec une surveillance étroite de la troponine et de BNP, ainsi que des nouveaux symptômes ● Répéter l'IRM cardiaque pour l'évaluation post-traitement et le suivi cardiologique ● Le retraitement peut être envisagé après rétablissement, et après la fin de la diminution des corticoïdes
<p>Grade 3 : sévère avec des symptômes au repos ou avec une activité ou un effort minimaux ; intervention indiquée</p> <p>Grade 4 : conséquences de menace vitale ; intervention urgente indiquée (traitement IV en continu ou support hémodynamique mécanique)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Arrêter définitivement le traitement I-O ● Hospitalisation pour surveillance cardiaque intensive <p>Evaluation cardiaque incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance Troponine et BNP ○ ECG ± surveillance cardiaque continue ○ Echocardiogramme ○ IRM cardiaque ○ Biopsie myocardique si possible ⇒ ● Initiation immédiate de 2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou 1 g en bolus IV ● Envisager l'ajout d'un second agent immunosuppresseur <p>En plus, pour un grade 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hospitalisation/transfert vers un établissement avec une expertise en surveillance cardiaque intensive <p>Envisager l'ATG* comme 2nd agent compte tenu de son effet immédiat</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● En cas de non amélioration, envisager une immunosuppression supplémentaire ⇒ ● Dès rétablissement, diminution des corticoïdes sur au moins 1 mois, avec surveillance étroite de la troponine du BNP, ainsi que des nouveaux symptômes ● Répéter l'IRM cardiaque pour l'évaluation post-traitement et le suivi cardiologique

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.

ATG : anti-thymocyte globulin = sérum anti-lymphocytaire (SAL) - BNP : peptide natriurétique de type B