

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **OPDUALAG**<sup>MC</sup>

nivolumab et relatlimab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse,  
240 mg de nivolumab/20 mL (12 mg/mL) et 80 mg de relatlimab/20 mL (4 mg/mL) dans un flacon à  
usage unique

Antinéoplasique

(Code du Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique : L01XY03)

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de l'autorisation initiale :  
2023-09-13

Numéro de contrôle : 256629

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

## **TABLEAU DES MATIÈRES**

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>TABLEAU DES MATIÈRES</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Pédiatrie   | 4         |
| 1.2 Gériatrie   | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques   | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique   | 5         |
| 4.3 Reconstitution  | 9         |
| 4.4 Administration  | 9         |
| 4.5 Dose oubliée  | 10        |
| <b>5 SURDOSAGE</b>  | <b>10</b> |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>                                | <b>10</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>  | <b>11</b> |
| 7.1 Populations particulières   | 18        |
| 7.1.1 Femmes enceintes  | 18        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent  | 18        |
| 7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)   | 18        |
| 7.1.4 Personnes âgées   | 18        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>  | <b>18</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables  | 18        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques  | 19        |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents               | 25        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques                            | 26        |
| 8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents | 26        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 8.4       | Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 26        |
| 8.5       | Effets indésirables observés après la commercialisation .....  | 27        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>  | <b>27</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....   | 27        |
| 9.3       | Interactions médicament-comportement .....   | 27        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....   | 28        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....  | 28        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale .....  | 28        |
| 9.7       | Interactions médicament-examens de laboratoire .....   | 28        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>   | <b>28</b> |
| 10.1      | Mode d'action.....   | 28        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....  | 28        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....  | 29        |
| <b>11</b> | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>12</b> | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>   | <b>31</b> |
|           | <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>13</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>14</b> | <b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>   | <b>32</b> |
| 14.1      | Études cliniques par indication .....  | 33        |
| 14.3      | Immunogénicité .....   | 36        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>17</b> | <b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE .....</b>   | <b>37</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>   | <b>38</b> |

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

OPDUALAG (nivolumab et relatlimab) est indiqué pour :

#### **Mélanome non résecable ou métastatique :**

- Opdualag (nivolumab et relatlimab) est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur pour un mélanome non résecable ou métastatique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### **1.1 Pédiatrie**

##### **Pédiatrie (< 12 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été démontrées. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Gériatrie**

##### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Opdualag est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au nivolumab ou au relatlimab, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Opdualag peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, un œdème pulmonaire aigu et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions indésirables à médiation immunitaire](#)]. Des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles ont été observées avec le nivolumab, l'un des ingrédients d'Opdualag. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie d'Opdivo (nivolumab) avant d'instaurer un traitement par Opdualag.

Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications potentielles qui mettent la vie en danger. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe et symptôme évocateur de réactions indésirables à médiation immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour les directives de prise en charge de ces réactions indésirables). Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

La posologie recommandée d'Opdualag chez les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est la même que chez les adultes. La posologie recommandée n'a pas été établie pour les enfants âgés de 12 ans et plus, mais pesant moins de 40 kg.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

##### Dose recommandée

La posologie recommandée d'Opdualag est présentée au Tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée et fréquence d'administration

| Indication | Dose et fréquence recommandées | Durée du traitement |
|------------|--------------------------------|---------------------|
|------------|--------------------------------|---------------------|

| Indication                             | Dose et fréquence recommandées   | Durée du traitement   |
|--|--|---|
| Mélanome non résecable ou métastatique | Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg :<br>480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab toutes les 4 semaines<br>(perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable |

### Ajustement posologique recommandé

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose. Il peut être nécessaire de suspendre ou d'abandonner le traitement selon le profil d'innocuité et de tolérabilité observé chez chaque patient.

Les modifications apportées à la posologie en raison d'effets indésirables qui nécessitent une prise en charge différente de ces directives générales sont résumées au Tableau 2 (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Tableau 2 : Modifications recommandées du traitement par Opdualag**

| Organe/système cible       | Réaction indésirable <sup>a</sup>   | Modification du traitement   |
|----------------------------|---|--|
| Fonction pulmonaire        | Pneumonite de grade 2   | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes, la correction des anomalies radiologiques et la fin de la corticothérapie                                      |
|                            | Pneumonite de grade 3 ou 4  | Cesser définitivement le traitement  |
| Appareil gastro-intestinal | Diarrhée ou colite de grade 2 ou 3  | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et jusqu'à ce que la corticothérapie, s'il y a lieu, soit terminée  |
|                            | Diarrhée ou colite de grade 4   | Cesser définitivement le traitement  |
| Fonction hépatique         | Élévation des taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) [ $> 3$ à $5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN)]<br>ou<br>Élévation du taux de bilirubine totale ( $> 1,5$ à $3$ fois la LSN) | Interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres de laboratoire reviennent à leurs valeurs initiales et jusqu'à ce que la corticothérapie, s'il y a lieu, soit terminée |

| <b>Organe/système cible</b> | <b>Réaction indésirable<sup>a</sup></b>   | <b>Modification du traitement</b>  |
|-----------------------------|---|--|
|                             | <p>Élévation des taux d'AST ou d'ALT (&gt; 5 fois la LSN), quels que soient les taux initiaux</p> <p>ou</p> <p>Élévation du taux de bilirubine totale (&gt; 3 fois la LSN)</p> <p>ou</p> <p>Élévation des taux d'AST ou d'ALT &gt; 3 fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante &gt; 2 fois la LSN</p> | Cesser définitivement le traitement  |
| Fonction rénale             | Élévation de grade 2 ou 3 du taux de créatinine   | Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux de créatinine reviennent aux valeurs initiales et jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée  |
|                             | Élévation de grade 4 du taux de créatinine  | Cesser définitivement le traitement  |
| Système endocrinien         | Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite (cas symptomatiques) de grade 2 ou 3<br>Insuffisance surrénale de grade 2<br>Diabète de grade 3  | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et jusqu'à ce que la corticothérapie (si nécessaire pour le traitement des symptômes d'une inflammation aiguë) soit terminée. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui reçoivent une hormonothérapie substitutive <sup>a</sup> , et ce, tant qu'ils sont asymptomatiques |
|                             | Hypothyroïdie de grade 4<br>Hyperthyroïdie de grade 4<br>Hypophysite de grade 4<br>Insuffisance surrénale de grade 3 ou 4<br>Diabète de grade 4   | Cesser définitivement le traitement  |
| Peau                        | Éruption cutanée de grade 3   | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée  |
|                             | Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS) soupçonnés   | Interrompre le traitement  |
|                             | Éruption cutanée de grade 4   | Cesser définitivement le traitement  |

| Organe/système cible         | Réaction indésirable <sup>a</sup>   | Modification du traitement   |
|------------------------------|---|--|
|                              | SJS, NET ou DRESS confirmés   |  |
| Myocardite                   | Myocardite de grade 2, 3 ou 4   | Cesser définitivement le traitement  |
| Système nerveux              | Grade 2   | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et jusqu'à ce que la corticothérapie, s'il y a lieu, soit terminée  |
|                              | Grade 3 ou 4  | Cesser définitivement le traitement  |
| Réaction liée à la perfusion | Grade 1 ou 2  | Interrompre la perfusion ou ralentir le débit de la perfusion  |
|                              | Grade 3 ou 4  | Cesser définitivement le traitement  |
| Autre                        | Grade 3 (première manifestation)  | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition ou l'atténuation des symptômes et jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée |
|                              | Réaction de grade 4 ou réaction récurrente de grade 3; réaction de grade 2 ou 3 qui persiste malgré la modification du traitement; impossibilité de réduire la dose de corticostéroïde à 10 mg de prednisone ou l'équivalent par jour | Cesser définitivement le traitement  |

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute, version 5.0.

- **Insuffisance rénale :**

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie d'Opdualag n'est recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Insuffisance hépatique :**

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Personnes âgées :**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :**



L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants de moins de 12 ans ou chez les enfants de 12 ans et plus pesant moins de 40 kg n'ont pas été démontrées; par conséquent, aucune posologie n'est recommandée (voir [7.1.3 Enfants et adolescents \(< 18 ans\)](#)).

L'emploi d'Opdualag chez les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg s'appuie sur les valeurs estimées d'exposition au médicament à la dose recommandée, lesquelles devraient donner lieu à une innocuité et à une efficacité comparables à celles qui sont observées chez les adultes.

### 4.3 Reconstitution

Opdualag est offert en flacon à usage unique renfermant une solution pour perfusion intraveineuse limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)). Pour des renseignements sur l'administration et les instructions de préparation et d'utilisation, voir [4.4 Administration](#).

#### Incompatibilités :

Comme aucune étude de compatibilité n'a été menée, Opdualag ne doit pas être mélangé avec d'autres agents. Opdualag ne doit pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents.

### 4.4 Administration

**Opdualag est une association à dose fixe de nivolumab et de relatlimab.**

Opdualag doit être administré par voie intraveineuse uniquement.

Opdualag est offert en flacon à usage unique et ne contient aucun agent de conservation.

#### Préparation

- Avant l'administration, il faut inspecter visuellement le concentré Opdualag afin de détecter toute particule ou tout changement de couleur. Opdualag est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente un changement de couleur ou si elle contient des particules étrangères autres que quelques particules translucides ou blanches. Ne pas agiter le flacon.
- Utiliser une méthode aseptique pour préparer Opdualag, car le produit ne contient aucun agent de conservation.
- Opdualag peut être administré non dilué ou après dilution.
- Prélever le volume requis de concentré Opdualag à l'aide d'une seringue stérile appropriée et le transférer dans un contenant stérile pour perfusion intraveineuse (copolymère d'acétate de vinyle-éthylène, polychlorure de vinyle [PVC] ou polyoléfine).
- Si Opdualag est dilué avant l'administration :
  - Diluer la solution Opdualag avec une solution injectable de chlorure de sodium (9 mg/mL [0,9 %]) ou de glucose (50 mg/mL [5 %]) afin d'obtenir une solution pour perfusion respectant les critères suivants :
    - La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 3 mg/mL et 12 mg/mL de nivolumab et entre 1 mg/mL et 4 mg/mL de relatlimab.
    - Le volume total de la solution pour perfusion ne doit pas dépasser 160 mL ou, chez les patients adultes pesant moins de 40 kg, 4 mL par kilogramme de poids corporel.

- Mélanger manuellement la solution de perfusion en effectuant doucement un mouvement de rotation. **Ne pas agiter.**

Après la préparation, conserver la solution diluée :

- à température ambiante et à la lumière ambiante pendant un maximum de 8 heures, soit la durée comprise entre la fin de la préparation et la fin de la perfusion. Jeter la solution préparée si elle n'est pas utilisée au cours des 8 heures suivant la préparation;

ou

- au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 24 heures à compter de la fin de la préparation, ce qui inclut le temps nécessaire pour que le sac de perfusion revienne à température ambiante et la durée de la perfusion. Jeter la solution préparée si elle n'est pas utilisée au cours des 24 heures suivant la préparation.

Ne pas congeler.

#### Administration

Opdualag doit être administré par perfusion intraveineuse et ne doit pas être administré par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus.

- Administrer la perfusion sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre).

La perfusion d'Opdualag est compatible avec les contenants en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène, PVC et polyoléfine, les dispositifs de perfusion en PVC et les filtres intégrés à membranes en polyéthersulfone (PES), en nylon et en polyfluorure de vinylidène (PVDF) [diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre].

- Opdualag ne doit pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents.
- Rincer la tubulure intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour injection à la fin de chaque perfusion.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose prévue d'Opdualag a été oubliée, la dose suivante doit être programmée dès que possible.

## **5 SURDOSAGE**

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec Opdualag.

En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables et entreprendre immédiatement le traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non

exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 3 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme pharmaceutique / teneur / composition</b>   | <b>Ingrédients non médicinaux</b>   |
|------------------------------|--|---|
| Perfusion intraveineuse      | Flacon à usage unique renfermant un concentré pour solution pour perfusion à 240 mg de nivolumab/20 mL (12 mg/mL) et 80 mg de relatlimab/20 mL (4 mg/mL) | Acide pentétique (acide diéthylènetriaminepentaacétique), chlorhydrate de L-histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, polysorbate 80 et sucrose |

Opdualag (nivolumab et relatlimab) pour injection intraveineuse est une association à dose fixe de nivolumab et de relatlimab.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal (AcM) de type IgG4 kappa dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée de type 1, PD-1, lequel provoque une régulation négative des lymphocytes T et est associé à l'épuisement de ces derniers. Le nivolumab a une masse moléculaire calculée de 146 kDa et est exprimé dans une lignée de cellules CHO recombinantes.

Le relatlimab est un AcM de type IgG4 kappa humain dirigé contre la protéine humaine LAG-3 (de l'anglais *lymphocyte activation gene 3*), un régulateur négatif des cellules T associé à l'épuisement de ces dernières. Le relatlimab a une masse moléculaire calculée de 148 kDa et est exprimé dans une lignée de cellules ovariennes recombinantes de hamster chinois (CHO).

Opdualag est une solution stérile, sans agent de conservation, apyrogène, claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, qui est essentiellement exempte de particules. Opdualag est offert en flacon à usage unique de 20 mL contenant 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab pour administration par voie intraveineuse. Chaque mL de solution Opdualag contient 12 mg de nivolumab, 4 mg de relatlimab et de l'histidine (1,1 mg), du chlorhydrate de L-histidine monohydraté (2,7 mg), du sucrose (85,6 mg), de l'acide pentétique (0,008 mg), du polysorbate 80 (0,5 mg) et de l'eau pour injection, USP.

Conserver Opdualag au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Garder Opdualag à l'abri de la lumière en le conservant dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation. Ne pas congeler ni agiter.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Opdualag doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.**

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été menée à ce jour pour évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène du nivolumab et du relatlimab.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il se peut qu'Opdualag réduise la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. En raison d'effets indésirables potentiels tels que la fatigue, il faut conseiller aux patients de faire preuve de

prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'Opdualag ne nuit pas à leur capacité de se livrer à ces activités sans danger.

## **Hématologique**

### **Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)**

Des cas de LHH ont été signalés avec l'utilisation du nivolumab en monothérapie ou en association avec le relatlimab ou avec d'autres agents, y compris un cas mortel parmi les 355 patients (0,3 %) traités par Opdualag. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Si une LHH est soupçonnée, le traitement par Opdualag doit être interrompu. Si la LHH est confirmée, le traitement associant le nivolumab et le relatlimab doit être cessé définitivement et un traitement de la LHH doit être instauré (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Immunitaire**

#### Réactions indésirables à médiation immunitaire

Des réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) potentiellement graves, voire fatales, peuvent survenir avec Opdualag. Des RIMI touchant plus d'un système organique peuvent se produire simultanément.

La détection et la prise en charge rapides des RIMI sont essentielles pour réduire au minimum le risque de complications menaçant le pronostic vital. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue (pendant au moins 5 mois après la dernière dose), car un effet indésirable associé à Opdualag peut survenir à tout moment pendant ou après le traitement.

Dans le cas de RIMI soupçonnées, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écartier d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec Opdualag et d'instaurer une corticothérapie. Si un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes est utilisé pour traiter un effet indésirable, la dose doit être graduellement réduite sur une période d'au moins 1 mois une fois que l'état du patient s'est amélioré. Une réduction rapide de la dose peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable. L'administration de médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes doit être envisagée en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des signes malgré l'administration de corticostéroïdes.

Il ne faut pas reprendre l'administration d'Opdualag pendant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une antibioprophylaxie devrait être employée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire mettant en jeu le pronostic vital (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

Des cas graves de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont un cas mortel, ont été observés avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Faire le suivi des patients afin de déceler les signes ou les symptômes de pneumonite, comme des anomalies radiographiques (p. ex., opacités focales en verre dépoli, infiltrations en plaques), une dyspnée et une hypoxie. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie.

En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence d'une pneumonite de grade 2 (symptomatique), interrompre le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Une fois les symptômes résorbés, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, porter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdualag.

### Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire

De graves cas de diarrhée ou de colite ont été observés avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Faire le suivi des patients pour déceler les cas de diarrhée et les autres symptômes de colite, comme les douleurs abdominales ou la présence de mucus ou de sang dans les selles. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Des cas d'infection par le cytomégalovirus (CMV)/de réactivation du virus ont été signalés chez des patients présentant une colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes. Il convient d'exclure les causes liées à une infection ou à une maladie; par conséquent des tests de laboratoire appropriés ainsi que d'autres examens doivent être réalisés. Si le diagnostic de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes est confirmé, l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes ou le remplacement de la corticothérapie doit être envisagé.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 4, cesser définitivement le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 3, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Une fois les symptômes résorbés, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, cesser définitivement le traitement par Opdualag.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par Opdualag. En présence de diarrhée ou de colite persistante, instaurer une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Une fois les symptômes résorbés, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, porter la dose à 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdualag.

Il faut envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur à la corticothérapie ou le remplacement de la corticothérapie dans les cas de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes si d'autres causes ont été exclues (dont infection par le CMV/réactivation du virus [diagnostiquées au moyen d'une épreuve PCR réalisée sur une biopsie] et autres causes virales, bactériennes et parasitaires).

### Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire

De graves cas d'hépatite ont été observés avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité, tels qu'une augmentation des taux de transaminases et de bilirubine totale. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie.

En présence d'une augmentation des taux d'AST ou d'ALT (> 5 fois la LSN), quels que soient les taux initiaux, d'une augmentation du taux de bilirubine totale (> 3 fois la LSN), ou d'une hausse du taux d'AST ou d'ALT (> 3 fois la LSN) avec une hausse concomitante du taux de bilirubine totale (> 2 fois la LSN) cesser définitivement le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone.

En présence d'une élévation des taux d'AST/ALT (> 3 à 5 fois la LSN) ou d'une augmentation de la bilirubine totale de plus de 1,5 et jusqu'à 3 fois la LSN, le traitement par Opdualag doit être interrompu. L'élévation persistante de ces valeurs de laboratoire doit être prise en charge par l'administration de corticostéroïdes à raison de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone. Une fois ces paramètres revenus à leurs valeurs initiales, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, porter la dose à 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdualag.

### Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire

De graves cas de néphrite et d'insuffisance rénale ont été observés avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de néphrite ou d'insuffisance rénale. La plupart des patients présentent une élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique. Exclure les causes liées à une maladie.

En présence d'une augmentation de grade 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone.

En présence d'une augmentation de grade 2 ou 3 du taux de créatinine sérique, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone. Une fois le taux de créatinine revenu à sa valeur initiale, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, porter la dose à 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdualag.

### Endocrinopathies à médiation immunitaire

Opdualag peut causer des cas d'endocrinopathies graves, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénale (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire), d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme) et de diabète sucré. Des cas d'acidocétose diabétique ont été observés avec le nivolumab en monothérapie et pourraient survenir avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Faire le suivi des patients afin de déceler les signes et symptômes cliniques d'endocrinopathies, toute hyperglycémie et tout changement de leur fonction thyroïdienne (au début du traitement, sur une base

périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique). Les patients peuvent présenter ce qui suit : une fatigue, des céphalées, une altération de l'état mental, des douleurs abdominales, une activité intestinale inhabituelle et une hypotension, ou encore des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à ceux d'autres affections, comme des métastases au cerveau, ou une maladie sous-jacente. À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes ou les symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme étant d'origine immunitaire.

En présence d'une hypothyroïdie symptomatique, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer un traitement substitutif des hormones thyroïdiennes si nécessaire. En présence d'une hyperthyroïdie symptomatique, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer un traitement antithyroïdien, au besoin. Envisager également l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone si l'on soupçonne une inflammation aiguë de la thyroïde. Une fois les symptômes résorbés, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate. En cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie menaçant le pronostic vital (grade 4), cesser définitivement le traitement par Opdualag.

Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas d'insuffisance surrénale grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4). En cas d'insuffisance surrénale symptomatique de grade 2, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer, au besoin, une corticothérapie à la dose physiologique de remplacement. La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que la corticothérapie substitutive est adéquate.

Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas d'hypophysite menaçant le pronostic vital (grade 4). En cas d'hypophysite symptomatique de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer une hormonothérapie substitutive si nécessaire. L'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone doit également être envisagée si l'on soupçonne une inflammation aiguë de l'hypophyse. Une fois les symptômes résorbés, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. La surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate.

En cas de diabète symptomatique, interrompre le traitement par Opdualag et instaurer une insulinothérapie substitutive au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insuline de substitution utilisée est adéquate. Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas de diabète mettant en jeu le pronostic vital (grade 4).

#### Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire

Des éruptions cutanées graves ont été observées avec Opdualag (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas d'éruption cutanée de grade 3, interrompre le traitement par Opdualag jusqu'à la disparition des symptômes et la fin du traitement par des corticostéroïdes. Cesser définitivement l'administration d'Opdualag en cas d'éruption cutanée de grade 4. Les éruptions cutanées graves doivent être traitées au moyen d'un corticostéroïde à dose élevée, à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

De rares cas de SJS et de NET, certains d'issue fatale, ont été observés avec le nivolumab en monothérapie et pourraient survenir avec Opdualag. Interrompre le traitement par Opdualag si la présence de symptômes ou de signes de SJS ou de NET est soupçonnée, et orienter le patient vers un

service spécialisé à des fins d'évaluation et de traitement. Si le SJS ou la NET sont confirmés, il est recommandé de cesser définitivement le traitement par Opdualag.

Il convient d'user de prudence lorsqu'on envisage d'utiliser Opdualag chez un patient qui a déjà présenté une réaction cutanée indésirable grave ou menaçant le pronostic vital lors d'un traitement antérieur avec d'autres antinéoplasiques immunostimulants.

#### Myocardite à médiation immunitaire

De graves cas de myocardite à médiation immunitaire ont été observés avec Opdualag et des cas de myocardite d'issue fatale ont été observés avec le nivolumab.

Un indice de suspicion clinique élevé est nécessaire pour poser un diagnostic de myocardite. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour écarter la possibilité de myocardite. Si l'on soupçonne la présence d'une myocardite, on doit instaurer rapidement une corticothérapie à dose élevée (prednisone ou méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour) et consulter rapidement un cardiologue pour un bilan diagnostique, conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur. Une fois le diagnostic de myocardite établi, il faut mettre fin définitivement au traitement par Opdualag, comme cela est décrit ci-dessous.

En présence d'une myocardite de grade 2, 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Opdualag et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisone en cas de myocardite de grade 2 ou à une dose de 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone en cas de myocardite de grade 3 ou 4.

#### Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

Les réactions indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique suivantes ont été signalées chez des patients recevant Opdualag : uvéite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, myosite/rhabdomyolyse, encéphalite, anémie hémolytique et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Les autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique suivants ont été signalés avec le nivolumab en monothérapie ou le nivolumab en association avec d'autres agents : démyélinisation, neuropathie auto-immune (y compris une parésie des nerfs faciaux et du nerf moteur oculaire externe), myasthénie gravis, syndrome myasthénique, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite et hypoparathyroïdie.

Dans les cas où l'on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire, il faut effectuer une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou exclure d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec Opdualag et d'instaurer une corticothérapie. Une fois que l'état du patient s'est amélioré, le traitement par Opdualag peut être repris après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par Opdualag en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de réaction indésirable à médiation immunitaire mettant en jeu le pronostic vital, quelles qu'elles soient.

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la commercialisation du médicament chez des patients traités par des inhibiteurs du PD-1/PD-L1. Le traitement par Opdualag peut augmenter le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bienfaits du traitement par Opdualag et le risque de rejet d'organe chez ces patients.



Des cas graves de maladie du greffon contre l'hôte d'apparition rapide, certains d'issue fatale, ont été signalés chez des patients qui ont été traités par le nivolumab avant ou après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Le traitement par le nivolumab en association avec le relatlimab peut accroître le risque d'une forme grave de maladie du greffon contre l'hôte et de décès chez les patients qui ont déjà reçu une ACSH, principalement chez ceux ayant des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bienfaits du traitement par Opdualag et le risque chez ces patients.

### **Réactions liées à la perfusion**

Opdualag peut causer des réactions graves liées à la perfusion. En présence d'une réaction à la perfusion grave ou mettant en jeu le pronostic vital, cesser le traitement par Opdualag. Interrompre la perfusion ou en diminuer le débit chez les patients présentant des réactions légères ou modérées à la perfusion (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Les fonctions hépatique et thyroïdienne ainsi que la glycémie et les électrolytes doivent être évalués avant le traitement et périodiquement pendant le traitement. Pendant le traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris, sans s'y limiter, les suivants : dyspnée, hypoxie, augmentation de la fréquence des selles, diarrhée, élévation des taux de transaminases et de bilirubine, élévation du taux de créatinine, éruptions cutanées, prurit, céphalées, fatigue, hypotension, altération de l'état mental, troubles visuels, douleur ou faiblesse musculaire et paresthésie.

### **Rénal**

#### Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Aucune étude visant à évaluer l'effet du nivolumab et/ou du relatlimab sur la fertilité n'a été réalisée. Par conséquent, l'effet du nivolumab et/ou du relatlimab sur la fertilité de l'homme et de la femme est inconnu.

#### Test de grossesse

Vérifier s'il y a possibilité que la patiente en âge de procréer soit enceinte avant d'initier le traitement par Opdualag (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

#### Contraception

Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Opdualag et pendant au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose du médicament (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Risque tératogène**

En raison du mode d'action d'Opdualag, l'administration de ce médicament pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

En raison du mode d'action d'Opdualag et des constatations effectuées chez l'animal, l'administration de ce médicament pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus. Les études menées chez des animaux ayant reçu du nivolumab ont mis en évidence une toxicité embryofœtale. Dans les études sur la reproduction chez les animaux, l'administration du nivolumab à des singes *Cynomolgus* dès le début de l'organogenèse jusqu'à la mise bas s'est traduite par une augmentation du nombre d'avortements et de la mortalité chez les petits prématurés. Le nivolumab et le relatlimab sont des anticorps IgG4 et on sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire; par conséquent, le nivolumab et le relatlimab pourraient être transmis de la mère au fœtus. Aucune étude visant à évaluer le risque associé à l'utilisation d'Opdualag n'a été menée chez les femmes enceintes. L'administration d'Opdualag n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Opdualag et pendant une période d'au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose d'Opdualag (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

L'excrétion du nivolumab et du relatlimab dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait des mères qui allaitent n'ont pas été étudiés. Puisqu'il est possible que le nivolumab et le relatlimab soient excrétés dans le lait maternel humain et que des effets indésirables graves surviennent chez l'enfant allaité, il faut aviser les patientes de ne pas allaiter pendant le traitement par Opdualag et pendant une période d'au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

### 7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'emploi d'Opdualag chez les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg s'appuie sur les valeurs estimées d'exposition au médicament à la dose recommandée, lesquelles devraient donner lieu à une innocuité et à une efficacité comparables à celles qui sont observées chez les adultes.

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans ni chez les enfants de 12 ans et plus pesant moins de 40 kg.

### 7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 355 patients traités par Opdualag dans l'étude RELATIVITY-047, 47 % étaient âgés de 65 ans et plus et 19 %, de 75 ans et plus. Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients plus jeunes ( $< 65$  ans).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### *Mélanome non résecable ou métastatique :*

L'innocuité d'Opdualag a été évaluée dans l'étude RELATIVITY-047, une étude à répartition aléatoire (1:1) et à double insu menée auprès de patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable n'ayant jamais été traités (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu Opdualag (480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab) par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (n = 355) ou 480 mg de

nivolumab par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines (n = 359). Les patients ont été traités par Opdualag ou le nivolumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

La durée médiane du traitement était de 8,3 mois (intervalle : de 0 à 38,8 mois) pour Opdualag et de 6,5 mois (intervalle : de 0 à 40,5 mois) pour le nivolumab : 54,9 % des patients du groupe Opdualag ont reçu le médicament pendant au moins 6 mois et 38,0 %, pendant au moins 1 an. Le nombre médian de doses d'Opdualag reçues s'élevait à 10 (intervalle : de 1 à 43 doses).

Des effets indésirables causant la mort sont survenus chez 4 (1,1 %) patients traités par Opdualag; il s'agissait d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire, d'un œdème pulmonaire aigu, d'une pneumonite et d'une défaillance de plusieurs organes.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 34 % des patients traités par Opdualag et chez 28 % des patients traités par le nivolumab. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez ≥ 1 % des patients traités par Opdualag, étaient l'insuffisance surrénale, l'anémie, la myocardite, la colite, la diarrhée, la pneumonie, l'infection des voies urinaires et la dorsalgie.

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude ont été signalés chez 19,2 % des patients traités par Opdualag et chez 11,7 % des patients traités par le nivolumab. Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ayant conduit à l'arrêt du traitement par Opdualag ont été la pneumonite et la myocardite. Dans le groupe Opdualag, l'administration d'au moins une dose a été suspendue chez 49,3 % des patients en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez ≥ 15 % des patients traités par Opdualag, étaient les suivants : fatigue, douleurs musculosquelettiques, éruptions cutanées, prurit, arthralgie, diarrhée, céphalées, nausées, hypothyroïdie, toux et diminution de l'appétit.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **Mélanome non résecable ou métastatique :**

#### **ÉTUDE RELATIVITY-047 :**

Le Tableau 4 énumère les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par Opdualag dans l'étude RELATIVITY-047 (suivi médian de 19,9 mois).

**Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude RELATIVITY-047**

| Classe de système organique<br>Terme privilégié     | Opdualag<br>(n = 355)                    |               | Nivolumab<br>(n = 359) |               |
|---|--|---------------|------------------------|---------------|
|   | Tous les grades                          | Grades 3 et 4 | Tous les grades        | Grades 3 et 4 |
|   | Pourcentage (%) de patients <sup>a</sup> |               |                        |               |
| Affections hématologiques et du système lymphatique |  |               |                        |               |

| Classe de système organique<br>Terme privilégié                | Opdualag<br>(n = 355)                    |               | Nivolumab<br>(n = 359) |               |
|--|--|---------------|------------------------|---------------|
|  | Tous les grades                          | Grades 3 et 4 | Tous les grades        | Grades 3 et 4 |
|  | Pourcentage (%) de patients <sup>a</sup> |               |                        |               |
| Éosinophilie <sup>b</sup>                                      | 2,5                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| <b>Affections cardiaques</b>                                   |  |               |                        |               |
| Myocardite   | 1,4                                      | 0,6           | 0,6                    | 0             |
| <b>Affections endocriniennes</b>                               |  |               |                        |               |
| Hypothyroïdie <sup>c</sup>                                     | 16,3                                     | 0             | 12,8                   | 0             |
| Hyperthyroïdie   | 6,5                                      | 0             | 7,8                    | 0             |
| Insuffisance surrénale   | 4,5                                      | 1,4           | 1,1                    | 0             |
| Thyroïdite <sup>d</sup>  | 2,5                                      | 0             | 1,7                    | 0             |
| Hypophysite  | 1,4                                      | 0,6           | 0,8                    | 0,3           |
| <b>Affections oculaires</b>                                    |  |               |                        |               |
| Uvéite <sup>e</sup>  | 1,4                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| Déficiences visuelle   | 1,7                                      | 0             | 0,3                    | 0             |
| Sécheresse oculaire <sup>f</sup>                               | 2,0                                      | 0             | 1,4                    | 0             |
| Augmentation du larmolement                                    | 1,4                                      | 0             | 0,6                    | 0             |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |  |               |                        |               |
| Diarrhée   | 25,6                                     | 1,7           | 18,7                   | 1,4           |
| Nausées  | 19,4                                     | 0,6           | 15,0                   | 0             |
| Douleur abdominale <sup>g</sup>                                | 13,5                                     | 0,3           | 12,5                   | 0,8           |
| Constipation   | 11,3                                     | 0,6           | 6,4                    | 0             |
| Vomissements   | 10,1                                     | 0,6           | 6,4                    | 0,3           |
| Sécheresse de la bouche  | 8,5                                      | 0             | 5,0                    | 0             |
| Colite   | 3,1                                      | 1,1           | 0,6                    | 0             |
| Stomatite <sup>h</sup>   | 2,8                                      | 0             | 1,7                    | 0             |
| Gastrite   | 2,5                                      | 0,8           | 1,1                    | 0,3           |
| Dysphagie  | 2,0                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| Pancréatite <sup>i</sup>                                       | 1,4                                      | 0             | 0,6                    | 0             |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |  |               |                        |               |
| Fatigue <sup>j</sup>   | 40,8                                     | 2,0           | 30,1                   | 0,6           |

| Classe de système organique<br>Terme privilégié                | Opdualag<br>(n = 355)                    |               | Nivolumab<br>(n = 359) |               |
|--|--|---------------|------------------------|---------------|
|  | Tous les grades                          | Grades 3 et 4 | Tous les grades        | Grades 3 et 4 |
|  | Pourcentage (%) de patients <sup>a</sup> |               |                        |               |
| Pyrexie <sup>k</sup>   | 12,1                                     | 0             | 10,0                   | 0,3           |
| Œdème <sup>l</sup>   | 8,7                                      | 0,3           | 5,8                    | 0,3           |
| Syndrome pseudogrippal   | 5,4                                      | 0             | 4,5                    | 0             |
| Frissons   | 3,7                                      | 0             | 3,9                    | 0             |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                              |  |               |                        |               |
| Hépatite <sup>m</sup>  | 1,1                                      | 1,1           | 1,1                    | 0,6           |
| <b>Infections et infestations</b>                              |  |               |                        |               |
| Infection des voies urinaires                                  | 11,3                                     | 1,1           | 8,9                    | 0,6           |
| Infection des voies respiratoires supérieures <sup>n</sup>     | 9,3                                      | 0             | 9,7                    | 0,3           |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> |  |               |                        |               |
| Réaction liée à la perfusion                                   | 6,2                                      | 0             | 3,6                    | 0,3           |
| <b>Investigations</b>  |  |               |                        |               |
| Perte de poids   | 8,5                                      | 1,4           | 3,6                    | 0             |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>              |  |               |                        |               |
| Diminution de l'appétit  | 15,5                                     | 0,6           | 7,5                    | 0,3           |
| Hyperuricémie  | 3,4                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| Hypoalbuminémie <sup>o</sup>                                   | 2,0                                      | 0             | 2,2                    | 0             |
| Diabète sucré <sup>p</sup>                                     | 1,1                                      | 0,6           | 1,4                    | 0,8           |
| Déshydratation   | 1,1                                      | 0,6           | 0,8                    | 0,3           |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>  |  |               |                        |               |
| Douleur musculosquelettique <sup>q</sup>                       | 32,1                                     | 2,3           | 22,3                   | 1,1           |
| Arthralgie   | 25,6                                     | 1,7           | 17,3                   | 0,6           |
| Arthrite <sup>r</sup>  | 5,6                                      | 0,8           | 1,1                    | 0,3           |
| Spasmes musculaires <sup>s</sup>                               | 2,8                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| Faiblesse musculaire   | 2,8                                      | 0,3           | 2,2                    | 0,8           |
| <b>Affections du système nerveux</b>                           |  |               |                        |               |

| Classe de système organique<br>Terme privilégié               | Opdualag<br>(n = 355)                    |               | Nivolumab<br>(n = 359) |               |
|---|--|---------------|------------------------|---------------|
|   | Tous les grades                          | Grades 3 et 4 | Tous les grades        | Grades 3 et 4 |
|   | Pourcentage (%) de patients <sup>a</sup> |               |                        |               |
| Maux de tête  | 19,7                                     | 0,3           | 12,0                   | 0,3           |
| Étourdissements <sup>t</sup>                                  | 9,9                                      | 0             | 8,4                    | 0             |
| Neuropathie périphérique <sup>u</sup>                         | 6,2                                      | 0             | 2,8                    | 0,6           |
| Dysgueusie  | 2,0                                      | 0             | 0,3                    | 0             |
| <b>Affections psychiatriques</b>                              |  |               |                        |               |
| État confusionnel <sup>v</sup>                                | 1,7                                      | 0,6           | 0,3                    | 0             |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |  |               |                        |               |
| Insuffisance rénale <sup>w</sup>                              | 2,0                                      | 1,1           | 1,7                    | 0,3           |
| Protéinurie   | 1,4                                      | 0             | 0,8                    | 0             |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |  |               |                        |               |
| Toux <sup>x</sup>   | 15,8                                     | 0,3           | 12,0                   | 0             |
| Dyspnée <sup>y</sup>  | 10,4                                     | 1,4           | 6,7                    | 0,3           |
| Pneumonite <sup>z</sup>                                       | 5,1                                      | 0,8           | 2,8                    | 0,3           |
| Congestion nasale   | 2,8                                      | 0             | 1,1                    | 0             |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |  |               |                        |               |
| Éruption cutanée <sup>aa</sup>                                | 28,7                                     | 1,7           | 21,2                   | 1,4           |
| Prurit  | 26,2                                     | 0             | 17,8                   | 0,6           |
| Vitiligo  | 13,2                                     | 0             | 12,0                   | 0             |
| Sécheresse de la peau   | 3,9                                      | 0             | 2,5                    | 0             |
| Alopécie  | 1,7                                      | 0             | 0,8                    | 0             |
| Kératose lichénoïde   | 1,1                                      | 0             | 0,3                    | 0             |
| Photosensibilité  | 1,4                                      | 0             | 0,3                    | 0             |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |  |               |                        |               |
| Phlébite  | 1,1                                      | 0             | 0,3                    | 0             |

<sup>a</sup> Les données relatives à la fréquence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables apparus en cours de traitement.

<sup>b</sup> Inclut : éosinophilie, élévation des éosinophiles.

<sup>c</sup> Inclut : hypothyroïdie, hypothyroïdie auto-immune.

<sup>d</sup> Inclut : thyroïdite, thyroïdite auto-immune.

- e Inluc : uvéite, iridocyclite.
- f Inluc : sécheresse oculaire, xérophtalmie.
- g Inluc : douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible.
- h Inluc : stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, inflammation muqueuse.
- i Inluc : pancréatite, pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë, pancréatite chronique.
- j Inluc : fatigue, asthénie.
- k Inluc : pyrexie, élévation de la température corporelle, fièvre liée à la tumeur.
- l Inluc : œdème, œdème généralisé, œdème périphérique, enflure périphérique.
- m Inluc : hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique.
- n Inluc : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite.
- o Inluc : hypoalbuminémie, diminution de l'albuminémie.
- p Inluc : diabète sucré, diabète de type 1, diabète de type 2.
- q Inluc : douleur musculosquelettique, dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur dans les extrémités, douleur rachidienne.
- r Inluc : arthrite, arthrite auto-immune, arthrose, arthrite séronégative.
- s Inluc : spasmes musculaires, contractions musculaires.
- t Inluc : étourdissements, vertiges.
- u Inluc : neuropathie périphérique, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie semimotrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive.
- v Inluc : état confusionnel, apathie.
- w Inluc : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.
- x Inluc : toux, toux productive.
- y Inluc : dyspnée, dyspnée à l'effort.
- z Inluc : pneumonite, pneumopathie interstitielle.
- aa Inluc : éruption cutanée, éruption pustuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite bulleuse, dermatite psoriasiforme, éruption d'origine médicamenteuse, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse.

### **Description des réactions indésirables à médiation immunitaire :**

Les lignes directrices de prise en charge de ces réactions indésirables sont décrites au Tableau 2 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire :**

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle et d'infiltration pulmonaire, était de 5,1 % (18/355). Des événements de grades 3 et 4 ont été signalés chez 0,8 % (3/355) des patients. Une pneumonite d'issue fatale a été signalée chez un patient traité par Opdualag.

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 28 semaines (intervalle : de 3,6 à 94,4). Six patients (1,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement par Opdualag. Dix patients (55,6 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 15 patients (83,3 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 12,0 semaines (intervalle : de 2,1 à 29,7+) [le symbole « + » indique qu'une observation a été censurée].

### **Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire :**

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas de diarrhée, de colite ou de selles fréquentes était de 15,8 % (56/355). Des événements de grades 3 et 4 ont été signalés chez 2,0 % (7/355) des patients.

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 14 semaines (intervalle : de 0,1 à 95,6). Sept patients (2,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Dix-neuf patients (33,9 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 51 patients (92,7 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 3,9 semaines (intervalle : de 0,1 à 136,9+).

#### ***Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire :***

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas d'hépatite et des anomalies aux tests de la fonction hépatique était de 13,2 % (47/355). Des événements de grades 3 et 4 ont été signalés chez 3,9 % (14/355) des patients.

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 11 semaines (intervalle : de 2,0 à 144,9). Sept patients (2,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Dix-huit patients (38,3 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 37 patients (78,7 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 1,0 à 88,1+).

#### ***Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire :***

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 4,5 % (16/355). Des événements de grades 3 et 4 ont été signalés chez 1,4 % (5/355) des patients.

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 21 semaines (intervalle : de 1,9 à 127,9). Quatre patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Quatre patients (25,0 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 13 patients (81,3 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 8,1 semaines (intervalle : de 0,9 à 91,6+).

#### ***Endocrinopathies à médiation immunitaire :***

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas d'endocrinopathies était de 26,5 % (94/355). Des troubles thyroïdiens, dont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, sont survenus chez 20,8 % (74/355) des patients. Aucun cas de troubles thyroïdiens de grade 3 ou 4 n'a été signalé. Une insuffisance surrénale (y compris une insuffisance corticosurrénale aiguë) a été observée chez 4,8 % (17/355) des patients. Des cas d'insuffisance surrénale de grades 3 et 4 ont été observés chez 1,4 % (5/355) des patients. Des troubles hypophysaires, y compris des cas d'hypophysite, sont survenus chez 2,5 % (9/355) des patients. Un patient (0,3 %) a présenté une hypophysite de grade 3 ou 4. Un diabète sucré (dont le diabète de type 1) a été observé chez 0,3 % des patients. Un diabète sucré de grade 3 ou 4 a été observé chez 1 patient (0,3 %).

Le temps médian écoulé avant l'apparition de ces endocrinopathies était de 13 semaines (intervalle : de 1,0 à 73,0). Quatre patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Sept patients (7,4 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution



est survenue chez 26 patients (27,7 %); le temps écoulé avant la résolution oscillait entre 0,4 et 176,0+ semaines.

#### **Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire :**

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas d'éruption cutanée, y compris de prurit et de vitiligo, était de 45,1 % (160/355). Des événements de grades 3 et 4 ont été signalés chez 1,4 % (5/355) des patients.

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 8 semaines (intervalle : de 0,1 à 116,4). Un patient (0,3 %) a dû cesser définitivement le traitement. Six patients (3,8 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 76 patients (47,5 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 64,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 166,9+).

#### **Myocardite à médiation immunitaire :**

Chez les patients atteints de mélanome recevant Opdualag, la fréquence des cas de myocardite était de 1,4 % (5/355). La fréquence des événements de grades 3 et 4 était de 0,6 % (2/355).

Le temps médian écoulé avant l'apparition des symptômes était de 4,1 semaines (intervalle : de 2,1 à 6,3). Cinq patients (1,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Cinq patients (100 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent). Une résolution est survenue chez 5 patients (100 %); le temps médian écoulé avant la résolution était de 3 semaines (intervalle : de 1,9 à 14,0).

#### **Réactions liées à la perfusion :**

Chez les patients traités par Opdualag, la fréquence des réactions d'hypersensibilité/à la perfusion était de 6,8 % (24/355). Tous les événements étaient de grade 1 ou 2.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Aucun enfant n'a été recruté dans l'étude RELATIVITY-047.

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique ont été établies chez les enfants âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, d'après une analyse pharmacocinétique de population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou âgés de 12 ans et plus, mais pesant moins de 40 kg n'ont pas été établies (voir [1.1 Pédiatrie](#), [4.1 Considérations posologiques](#), [7.1.3 Enfants et adolescents \(< 18 ans\)](#)).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Tableau 5 : Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

| Étude OPDIVO  | Classe de système organique  |
|---|--|
| <b>Mélanome non résecable ou métastatique : (jamais traité)</b><br>RELATIVITY-047 | <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> : anémie hémolytique<br><u>Affections cardiaques</u> : épanchement péricardique<br><u>Affections endocriniennes</u> : hypopituitarisme, hypogonadisme<br><u>Affections oculaires</u> : maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, hyperémie oculaire<br><u>Affections gastro-intestinales</u> : œsophagite<br><u>Affections hépatobiliaires</u> : cholangite<br><u>Infections et infestations</u> : folliculite<br><u>Investigations</u> : augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire<br><u>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</u> : myosite, syndrome de Sjögren, pseudopolyarthrite rhizomélique, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé<br><u>Affections du système nerveux</u> : encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique<br><u>Affections du rein et des voies urinaires</u> : néphrite<br><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> : azoospermie<br><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> : asthme<br><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : pemphigoïde, psoriasis, urticaire |

#### 8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques –enfants et adolescents

Aucun enfant n'a été recruté dans l'étude RELATIVITY-047.

### 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### Conclusions de l'essai clinique

La fréquence des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire dont le grade s'est détérioré dans le cadre de l'étude RELATIVITY-047 est présentée au Tableau 6.

Tableau 6 : Anomalies des constantes biologiques s'aggravant par rapport aux valeurs initiales<sup>a</sup> et survenant chez au moins 10 % des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique et traités par Opdualag (RELATIVITY-047)

| Anomalie                               | Opdualag              |                        | Nivolumab             |                        |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|  | Grades 1 à 4<br>n (%) | Grades 3 et 4<br>n (%) | Grades 1 à 4<br>n (%) | Grades 3 et 4<br>n (%) |
| <b>Biochimie</b>                       |                       |                        |                       |                        |
| Hausse du taux d'AST                   | 117 (34,1)            | 10 (2,9)               | 87 (25,2)             | 5 (1,4)                |
| Hausse du taux d'ALT                   | 101 (29,4)            | 12 (3,5)               | 98 (28,4)             | 8 (2,3)                |
| Hyponatrémie                           | 92 (27,0)             | 5 (1,5)                | 80 (23,2)             | 4 (1,2)                |
| Hyperkaliémie                          | 56 (16,4)             | 6 (1,8)                | 61 (17,7)             | 3 (0,9)                |
| Hypocalcémie                           | 57 (17,0)             | 2 (0,6)                | 51 (15,2)             | 1 (0,3)                |
| Hypomagnésémie                         | 52 (15,6)             | 2 (0,6)                | 47 (13,7)             | 0                      |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 75 (22,1)             | 2 (0,6)                | 62 (18,0)             | 3 (0,9)                |
| Hausse du taux de créatinine           | 81 (23,8)             | 3 (0,9)                | 64 (18,6)             | 3 (0,9)                |
| Hypercalcémie                          | 39 (11,6)             | 3 (0,9)                | 46 (13,7)             | 3 (0,9)                |
| Hypokaliémie                           | 35 (10,3)             | 1 (0,3)                | 36 (10,4)             | 1 (0,3)                |
| <b>Hématologie</b>                     |                       |                        |                       |                        |
| Anémie                                 | 139 (41,1)            | 12 (3,6)               | 119 (34,7)            | 12 (3,5)               |
| Lymphopénie                            | 118 (35,2)            | 11 (3,3)               | 105 (30,7)            | 11 (3,2)               |
| Neutropénie                            | 45 (13,4)             | 0                      | 28 (8,2)              | 1 (0,3)                |
| Leucopénie                             | 44 (13,0)             | 0                      | 49 (14,3)             | 0                      |

<sup>a</sup> Chaque donnée sur la fréquence est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe Opdualag (intervalle : de 35 à 343 patients) et groupe nivolumab (intervalle : de 70 à 345 patients).

## Conclusions après la mise sur le marché

Aucune.

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucun.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Opdualag chez l'humain. Le nivolumab et le relatlimab sont tous deux des anticorps monoclonaux, de sorte qu'ils ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments; par conséquent, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par des médicaments administrés conjointement ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du nivolumab ou du relatlimab.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### *Traitement immunosuppresseur à action générale*

Il faut éviter d'utiliser des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à action générale avant d'amorcer un traitement par Opdualag, car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique. Cependant, les corticostéroïdes et les autres immunosuppresseurs à action générale peuvent être utilisés après le début du traitement par Opdualag pour traiter les réactions indésirables à médiation immunitaire.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La liaison des ligands de PD-1, soit PD-L1 et PD-L2, au récepteur PD-1 se trouvant à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Une régulation positive des ligands du récepteur PD-1 survient en présence de certaines tumeurs, et cette voie de signalisation peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des tumeurs par les lymphocytes T. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de la famille des immunoglobulines G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, réduisant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire, y compris de la réponse immunitaire antitumorale, produite par la voie PD-1. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs.

Le relatlimab est un anticorps monoclonal IgG4 humain qui se lie au récepteur LAG-3 présent à la surface des lymphocytes T, bloque son interaction avec les ligands, y compris avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et réduit l'inhibition de la réponse immunitaire produite par la voie LAG-3. L'inhibition de cette voie favorise la prolifération des lymphocytes T et la sécrétion de cytokines.

L'association du nivolumab (anti-PD-1) et du relatlimab (anti-LAG-3) se traduit par une augmentation de l'activation des lymphocytes T comparativement à l'activité de l'un ou l'autre de ces deux anticorps utilisés seuls. Dans des modèles syngéniques de tumeurs murines, le blocage de LAG-3 potentialise l'activité antitumorale du blocage de PD-1, inhibant la croissance de la tumeur et favorisant sa régression.

## 10.2 Pharmacodynamie

La relation exposition-réponse et la chronologie de la réponse pharmacodynamique, au regard de l'innocuité et de l'efficacité d'Opdualag, n'ont pas été pleinement caractérisées.

### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du relatlimab après l'administration d'Opdualag a été déterminée chez des patients atteints de divers cancers qui ont reçu le relatlimab administré à raison de 20 à 800 mg toutes les 2 semaines et de 160 à 1 440 mg toutes les 4 semaines, soit en monothérapie, soit en association avec le nivolumab, administré à raison de 80 ou 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines.

Les concentrations à l'état d'équilibre du relatlimab ont été atteintes en 16 semaines avec une prise toutes les 4 semaines et l'indice d'accumulation générale était de 1,9. La concentration moyenne ( $C_{moy}$ ) de relatlimab après la première dose a augmenté proportionnellement à la dose après l'administration de 160 mg ou plus du produit toutes les 4 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques du nivolumab et du relatlimab chez les adultes sont résumés au Tableau 7.

**Tableau 7 : Moyenne géométrique (CV en %) des expositions à l'état d'équilibre du nivolumab et du relatlimab après l'administration de 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab, sous forme d'association à dose fixe, toutes les 4 semaines**

|            | $C_{max}$ (µg/mL) | $C_{min}$ (µg/mL) | $C_{moy}$ (µg/mL) |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Nivolumab  | 187 (32,9 %)      | 59,7 (58,6 %)     | 94,4 (43,3 %)     |
| Relatlimab | 62,2 (30,1 %)     | 15,3 (64,3 %)     | 28,8 (44,8 %)     |

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'association à dose fixe Opdualag, qu'elle soit perfusée sur une période de 30 minutes ou de 60 minutes, produirait des expositions semblables (écart < 1 %) au nivolumab et au relatlimab.

Dans l'étude RELATIVITY-047, la moyenne géométrique de la  $C_{min}$  du nivolumab à l'état d'équilibre dans le groupe Opdualag était comparable à celle observée dans le groupe nivolumab, le rapport de moyenne géométrique étant de 0,931 (IC à 95 % : 0,855 à 1,013).

#### Distribution :

La moyenne géométrique (CV en %) du volume de distribution du nivolumab à l'état d'équilibre est de 6,65 L (19,2 %) et celle du relatlimab est de 6,65 L (19,8 %).

#### Métabolisme :

Puisque le nivolumab et le relatlimab sont des anticorps monoclonaux IgG4 thérapeutiques, on s'attend à ce qu'ils soient fractionnés en peptides, en acides aminés et en glucides de petite taille par les lysosomes ou lors de l'endocytose induite par les récepteurs.

#### Élimination

La clairance du nivolumab est 21,1 % plus faible (moyenne géométrique [CV en %], 7,57 mL/h [40 %]) à l'état d'équilibre qu'après la première dose (9,59 mL/h [40,3 %]) et la demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) est de 26,5 jours (36,4 %).

La clairance du relatlimab est 9,7 % plus faible (moyenne géométrique [CV en %], 5,48 mL/h [41,3 %]) à l'état d'équilibre qu'après la première dose (6,06 mL/h [38,9 %]). Après le traitement par Opdualag (480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab administrés toutes les 4 semaines), la moyenne géométrique (CV en %) de la demi-vie effective ( $t_{1/2}$ ) du relatlimab est de 26,2 jours (37 %).

## Populations et états pathologiques particuliers

- Une analyse pharmacocinétique de population donne à penser que les facteurs suivants n'ont aucun effet cliniquement important sur la clairance du nivolumab et du relatlimab : âge (intervalle : de 17 à 92 ans), sexe et origine ethnique (caucasienne, asiatique et noire/afro-américaine). Le poids corporel (intervalle : de 37 à 170 kg) était une covariable significative pour la pharmacocinétique du nivolumab et du relatlimab; cependant, selon l'analyse exposition-réponse, aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé.
- **Insuffisance hépatique** : Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, il a été observé qu'une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'AST supérieur à la LSN ou taux de bilirubine totale supérieur à 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) ou modérée (taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 à 3 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) n'avait aucun effet cliniquement important sur la clairance du nivolumab et du relatlimab. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du nivolumab et du relatlimab est inconnu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Insuffisance rénale** : Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, il a été observé qu'une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 30 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'avait aucun effet cliniquement important sur la clairance du nivolumab et du relatlimab. L'effet d'une insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique du nivolumab et du relatlimab est inconnu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Enfants et adolescents (12 à < 18 ans)** : L'utilisation d'Opdualag est soutenue par les données d'une étude adéquate et bien contrôlée menée auprès d'adultes et par d'autres analyses de données qui laissent présumer que les expositions au nivolumab et au relatlimab chez les enfants âgés de 12 ans et pesant au moins 40 kg devraient être associées à une innocuité et à une efficacité comparables à celles observées chez les adultes. La pharmacocinétique des anticorps monoclonaux et l'évolution du mélanome non résecable ou métastatique sont suffisamment similaires chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus pour permettre l'extrapolation des données des patients adultes aux enfants âgés de 12 ans ou plus (qui pèsent au moins 40 kg). L'innocuité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants de moins de 12 ans et chez les enfants de 12 ans ou plus pesant moins de 40 kg n'ont pas été établies.

La clairance et le volume de distribution du nivolumab chez les enfants atteints de tumeurs solides étaient respectivement inférieurs de 36 % et de 16 % à ceux des patients adultes de référence. On s'attend également à ce que la clairance et le volume de distribution du relatlimab soient plus faibles chez les adolescents que chez les adultes, le relatlimab étant, comme le nivolumab, un anticorps monoclonal IgG4 thérapeutique. Cependant, aucune différence significative sur le plan clinique quant à l'exposition au nivolumab et au relatlimab n'est attendue entre les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, à la même dose recommandée.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Opdualag (nivolumab et relatlimab) pour usage intraveineux est offert en flacon à usage unique contenant 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab par 20 mL (12 mg et 4 mg par mL) par boîte.

Conserver Opdualag au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Garder Opdualag à l'abri de la lumière en le conservant dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation. Ne pas congeler ni agiter.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

*Nom propre* : nivolumab et relatlimab.

*Formule moléculaire et masse moléculaire* :

La formule moléculaire du produit prédominant du nivolumab est  $C_{6462}H_{9990}N_{1714}O_{2074}S_{42}$  (pyroglutamate à l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde, sans lysine à l'extrémité C-terminale et glycoforme G0F/G0F) et sa masse moléculaire calculée est de 146 221 Da.

La formule moléculaire du produit prédominant du relatlimab est  $C_{6584}H_{10106}N_{1718}O_{2102}S_{38}$  (pyroglutamate à l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde, sans lysine à l'extrémité C-terminale et glycoforme G0F/G0F) et sa masse moléculaire calculée est de 148 178 Da.

*Formule de structure* :

Le nivolumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la classe des IgG4 comportant quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques de 440 acides aminés et deux chaînes légères kappa identiques de 214 acides aminés, qui sont liées par des ponts disulfures interchaînes.

Le relatlimab est un anticorps monoclonal humain de la classe des immunoglobulines G4 (IgG4) comportant quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques d'acides aminés qui sont dirigés contre le gène humain d'activation lymphocytaire 3 (LAG-3, de l'anglais *lymphocyte activation gene 3*).

*Propriétés physicochimiques* :

OPDUALAG est un liquide stérile, sans agent de conservation, apyrogène, clair à opalescent, incolore à légèrement jaune, pour perfusion intraveineuse, qui est exempt de particules.

La solution a un pH d'environ 5,8 et une osmolalité d'environ 310 mOsm/kg.

#### Caractéristiques du produit :

Le nivolumab, un anti-PD-1 (*programmed death-1* ou mort cellulaire programmée 1), et le relatlimab, un anti-LAG-3 (lymphocyte activation gene-3 ou gène 3 d'activation des lymphocytes) sont des anticorps monoclonaux IgG4 humains qui bloquent spécifiquement PD-1 et LAG-3, respectivement. Le nivolumab et le relatlimab sont tous deux produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Tableau 8 : Résumé des essais cliniques sur Opdualag

| Indication                             | Essai                               |
|--|-------------------------------------|
| Mélanome non résecable ou métastatique | RELATIVITY-047 (première intention) |



## 14.1 Études cliniques par indication

### Mélanome non résecable ou métastatique

#### Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome et n'ayant jamais été traités : RELATIVITY-047

L'étude RELATIVITY-047 était une étude à répartition aléatoire (1:1) et à double insu menée auprès de 714 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable de stade III ou IV n'ayant jamais été traités. Les patients pouvaient avoir déjà reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant pour leur mélanome : les traitements anti-PD-1 et anti-CTLA-4 ou les inhibiteurs du gène BRAF/de la protéine MEK étaient autorisés si au moins 6 mois s'étaient écoulés entre l'administration de la dernière dose du traitement et la date de la récurrence; le traitement par un interféron était autorisé si la dernière dose avait été administrée au moins 6 semaines avant la répartition aléatoire.

Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive, ayant des antécédents de myocardite, atteints de troubles médicaux nécessitant un traitement à action générale par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à dose modérée ou élevée, atteints d'un mélanome uvéal et présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées évolutives ou non traitées, des taux de troponine élevés (> 2 fois la LSN) et un indice de performance ECOG  $\geq$  2 ont été exclus de l'étude. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir Opdualag (480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab) en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines (n = 355) ou 480 mg de nivolumab en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines (n = 359) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 ( $\geq$  1 % vs < 1), déterminée au moyen d'un test d'immunohistochimie (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx), de l'expression de LAG-3 ( $\geq$  1 % vs < 1), déterminée par un test d'immunohistochimie validé sur le plan analytique et conçu aux fins de l'étude clinique, du statut mutationnel du gène *BRAF* (présence d'une mutation V600 vs type sauvage) et du stade métastatique (stade M) selon le système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), version 8 (M0/M1 tout [0] vs M1 tout [1]).

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), obtenu au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), version 1.1. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO), établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu et conformément aux critères RECIST 1.1. L'évaluation de la tumeur était effectuée 12 semaines après la répartition aléatoire et s'est poursuivie toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 52, puis toutes les 12 semaines par la suite.

L'âge médian de la population de l'étude était de 63 ans (intervalle : de 20 à 94 ans) dont 47 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 19 %, de 75 ans ou plus. La majorité était de sexe masculin (58 %) et de race blanche (97 %). L'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (67 %) ou 1 (33 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : expression de PD-L1  $\geq$  1 % (41 %), expression de LAG-3  $\geq$  1 % (75 %), maladie de stade IV (92 %), M1c (39 %) et M1d (2,4 %) selon l'AJCC, taux de LDH élevé (36 %) et présence d'une mutation V600 du gène *BRAF* (39 %).

Lors de l'analyse primaire de la SSP, réalisée après une durée médiane de suivi de 13,2 mois, une amélioration statistiquement significative de la SSP a été démontrée chez les patients répartis au hasard dans le groupe Opdualag, comparativement au groupe nivolumab. Les résultats de l'analyse finale de la SG, réalisée après une durée médiane de suivi de 19,9 mois, n'étaient pas statistiquement significatifs.

Les résultats de l'efficacité sont présentés au Tableau 9 et à la Figure 1.

**Tableau 9 : Résultats relatifs à l'efficacité – RELATIVITY-047**

|  | <b>Opdualag<br/>(n = 355)</b> | <b>Nivolumab<br/>(n = 359)</b> |
|--|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>Survie sans progression<sup>a,b</sup></b>                           |                               |                                |
| Progression de la maladie ou décès (%)                                 | 180 (50,7)                    | 211 (58,8)                     |
| Médiane en mois <sup>e</sup><br>(IC à 95 %)                            | 10,1<br>(6,4, 15,7)           | 4,6<br>(3,4, 5,6)              |
| Rapport de risque <sup>c</sup><br>(IC à 95 %)                          | 0,75<br>(0,62, 0,92)          |                                |
| Valeur de p <sup>d</sup>   | 0,0055                        |                                |
| <b>Survie globale<sup>f</sup></b>                                      |                               |                                |
| Décès (%)  | 137 (39)                      | 160 (45)                       |
| Médiane en mois <sup>e</sup><br>(IC à 95 %)                            | NA<br>(34,2, NA)              | 34,1<br>(25,2, NA)             |
| Rapport de risque <sup>c</sup><br>(IC à 95 %)                          | 0,80<br>(0,64, 1,01)          |                                |
| Valeur de p <sup>d</sup>   | NS <sup>g</sup>               |                                |
| <b>Taux de réponse objective<sup>a,f,h</sup>, n (%)</b><br>(IC à 95 %) | 153 (43)<br>(38, 48)          | 117 (33)<br>(28, 38)           |
| Réponse complète, n (%)  | 58 (16)                       | 51 (14)                        |
| Réponse partielle, n (%)   | 95 (27)                       | 66 (18)                        |

Abréviation : IC = intervalle de confiance, NA = non atteint, NS = non significatif

<sup>a</sup> Établi(e) au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu.

<sup>b</sup> Analyse définitive de la SSP; suivi médian de 13,2 mois.

<sup>c</sup> Selon le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

<sup>d</sup> D'après le test logarithmique par rangs stratifié.

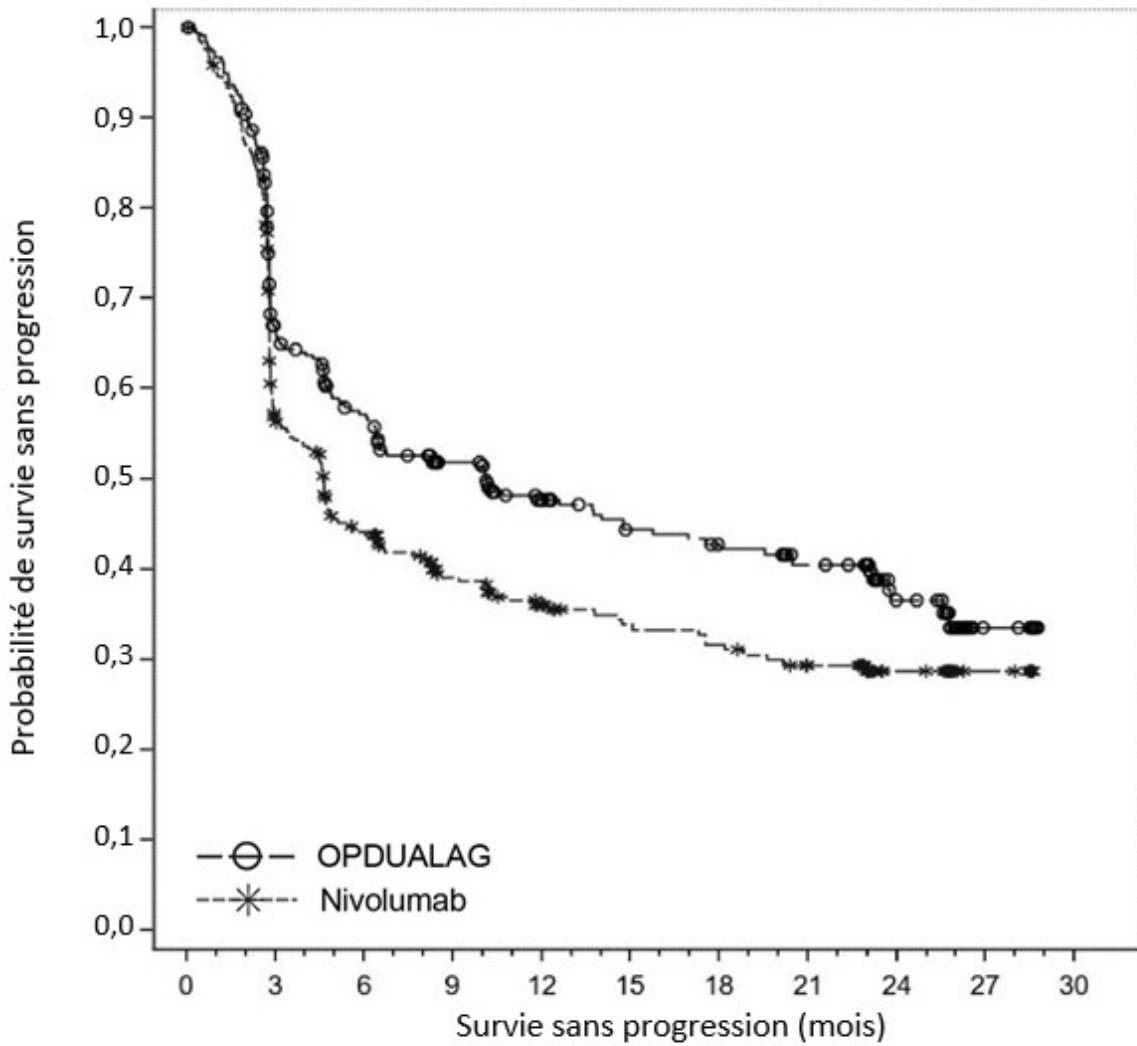
<sup>e</sup> Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier.

<sup>f</sup> Au moment de l'analyse définitive de la SG, qui était dictée par les événements et a eu lieu après l'analyse définitive de la SSP; suivi médian de 19,9 mois.

<sup>g</sup> Non significative au seuil alpha attribué de 0,04302 pour cette analyse.

<sup>h</sup> Non analysé formellement selon la hiérarchie des tests.

Figure 1 : Survie sans progression – RELATIVITY-047



Nombre de sujets à risque

OPDUALAG

355 201 163 132 99 81 75 67 30 6

Nivolumab

359 174 124 94 72 61 57 49 27 6

Au cours d'une analyse exploratoire de la SSP menée sur les sous-groupes définis selon le facteur de stratification de statut PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ), les rapports de risque étaient de 0,95 (IC à 95 % : 0,68, 1,33) et de 0,66 (IC à 95 % : 0,51, 0,84) respectivement.

### 14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, Opdualag est susceptible de provoquer une réponse immunitaire.

L'incidence des anticorps anti-nivolumab et des anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab apparus pendant le traitement dans le groupe Opdualag était de 3,8 % (11/288) et de 0,3 % (1/288), respectivement, des résultats similaires, donc, à ceux observés dans le groupe nivolumab (incidence de 5,9 % [16/272] et de 0,4 % [1/272], respectivement).

Dans l'étude RELATIVITY-047, l'incidence des anticorps anti-relatlimab et des anticorps neutralisants dirigés contre le relatlimab apparus en cours de traitement dans le groupe Opdualag était de 5,6 % (16/286) et de 0,3 % (1/286), respectivement.

En raison de la faible incidence de ces anticorps anti-médicament, les effets de ces anticorps sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité d'Opdualag sont inconnus.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, la fréquence observée de la positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie de l'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps anti-Opdualag et anti-nivolumab et l'incidence d'anticorps observée dans d'autres essais ou dirigés contre d'autres produits.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Opdualag contient du nivolumab et du relatlimab.

### Toxicologie générale :

Aucune étude n'a été menée chez l'animal avec le nivolumab en association au relatlimab pour évaluer le pouvoir cancérigène et génotoxique ainsi que la toxicité pour la reproduction et le développement.

L'inhibition de PD-1 et de LAG-3 entraîne une auto-immunité dans des modèles précliniques. Les souris qui présentent une carence en PD-1 et LAG-3 développent une auto-immunité systémique létale qui comprend la myocardite.

Dans une étude d'un mois menée chez le singe, un animal mâle ayant reçu du nivolumab et du relatlimab a présenté une inflammation du système nerveux central (SNC) [plexus choroïdes, système vasculaire, méninges, moelle épinière] et de l'appareil reproducteur (épididyme, vésicules séminales et testicules) associée à des signes cliniques commandant l'euthanasie. L'inflammation du SNC a été observée chez d'autres singes mais n'était pas associée à des signes cliniques. Bien que les marges d'innocuité n'aient pas été établies pour ces effets observés avec l'association, ceux-ci sont survenus à des doses impliquant des niveaux d'exposition nettement supérieurs à ceux atteints en clinique (13 fois supérieurs pour le nivolumab et 97 fois supérieurs pour le relatlimab).

**Cancérogénicité :** Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérigène du nivolumab ou du relatlimab.

**Génotoxicité** : Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir génotoxique du nivolumab ou du relatlimab.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du nivolumab ou du relatlimab sur la fertilité. Dans les études de toxicologie de 1 mois et de 3 mois sur l'administration de doses répétées de nivolumab, aucun effet notable sur les organes reproducteurs des singes n'a été constaté; la plupart des animaux de ces études n'avaient cependant pas atteint la maturité sexuelle. Dans l'étude de toxicologie de 3 mois sur l'administration de doses répétées de relatlimab et au cours de laquelle la plupart des singes avaient atteint la maturité sexuelle, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté. Dans l'étude de 1 mois ayant porté sur l'administration du nivolumab en association avec le relatlimab, et dans le cadre de laquelle la plupart des singes n'avaient pas atteint la maturité sexuelle, une inflammation de l'appareil reproducteur a été observée chez un singe mâle.

Nivolumab :

L'une des fonctions de la voie PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse par le maintien de la tolérance immunitaire envers le fœtus. Les effets du nivolumab sur le développement prénatal et postnatal ont été évalués chez des guenons ayant reçu du nivolumab deux fois par semaine dès le début de l'organogenèse jusqu'à la mise bas, à des niveaux d'exposition 9 à 42 fois supérieurs à ceux observés à la dose clinique de 3 mg/kg (d'après l'aire sous la courbe [ASC]). L'administration de nivolumab a entraîné une augmentation non liée à la dose des avortements spontanés et une augmentation des décès néonataux, sans effet toxique pour la mère. Chez les petits qui sont nés de singes cynomolgus traités par le nivolumab et qui ont survécu (18 sur 32 contre 11 sur 16 exposés à l'excipient), il n'y a pas eu de malformations apparentes ni d'effets sur les paramètres de pathologie neurocomportementale, immunologique ou clinique au cours de la période postnatale de 6 mois.

Relatlimab :

Nous ne disposons d'aucune donnée sur les effets du relatlimab sur la gestation et la reproduction chez les animaux. Cependant, les effets des anticorps anti-LAG-3 murins ont été évalués chez la souris à l'aide de modèles de reproduction syngéniques et allogéniques. Aucun effet sur la mère ou le développement n'a été observé. Cependant, au vu de son mode d'action (inhibition de LAG-3), le relatlimab pourrait avoir des effets négatifs sur la grossesse comparables à ceux du nivolumab.

**Toxicologie particulière** : Dans les modèles animaux, l'inhibition de la voie de signalisation de PD-1 a augmenté la gravité de certaines infections et amplifié les réactions inflammatoires. Les souris knock-out dont le récepteur PD-1 avait été inactivé et qui avaient été infectées par *M. tuberculosis* ont présenté une baisse marquée de la survie comparativement aux témoins non mutés de type sauvage. Cette baisse était en corrélation avec une augmentation de la prolifération bactérienne et des réactions inflammatoires chez ces animaux. Les souris knockout PD-1 ont également présenté une diminution de la survie après avoir été infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

**Toxicité juvénile** : Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir de toxicité sur les jeunes du nivolumab ou du relatlimab.

## 17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. OPDIVO (perfusion intraveineuse, 10 mg nivolumab/mL), numéro de contrôle de la présentation : 270857, monographie de produit, La Société Bristol-Myers Squibb Canada (22 mars 2023).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrOPDUALAG<sup>MC</sup>

(op-du-a-lag)

**nivolumab et relatlimab pour injection**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OPDUALAG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Opdualag**.

### Mises en garde et précautions importantes

Opdualag agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Ces effets pourraient entraîner de graves lésions dans votre corps et certaines affections inflammatoires peuvent mettre votre vie en danger.

Opdualag peut provoquer des effets secondaires graves dans certaines parties de votre corps, ce qui peut entraîner la mort. Ces effets secondaires graves peuvent comprendre les suivants : une inflammation des poumons (pneumonite), un gonflement aigu des poumons causé par une accumulation trop grande de liquide (œdème) et une maladie rare au cours de laquelle votre système immunitaire produit trop de cellules (par ailleurs normales) combattant les infections appelées histiocytes et lymphocytes (lymphohistiocytose hémophagocytaire). Vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires graves ou pouvant mettre la vie en danger avec Opdualag (voir *Effets secondaires graves et mesures à prendre*).

Ces effets secondaires sont plus susceptibles de survenir pendant le traitement; toutefois, les effets secondaires peuvent apparaître plusieurs mois après votre dernière perfusion. Il est important d'informer votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez un des symptômes énumérés dans les sections *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Opdualag?* et *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Si vous recevez Opdualag, il est important que vous lisiez également le feuillet d'information sur Opdivo (nivolumab), puisque l'ingrédient médicamenteux d'Opdivo est l'un des composants d'Opdualag et des effets secondaires graves ou pouvant mettre la vie en danger ont été observés avec le nivolumab.

### Pourquoi utilise-t-on Opdualag?

- Opdualag est un médicament utilisé afin de traiter les adultes et les enfants âgés d'au moins 12 ans atteints d'un mélanome (un type de cancer de la peau) qui s'est propagé à d'autres parties du corps ou qui ne peut pas être retiré chirurgicalement.

### Comment Opdualag agit-il?

Opdualag contient deux substances actives : le nivolumab et le relatlimab, qui sont des anticorps monoclonaux. Ils sont conçus pour reconnaître une substance cible dans l'organisme et s'y fixer.

Le nivolumab se fixe à une protéine cible appelée PD-1 (*programmed death-1 receptor* ou récepteur de mort cellulaire programmée-1). Le relatlimab se fixe quant à lui à une protéine cible appelée LAG-3 (*lymphocyte activation gene-3* ou gène d'activation des lymphocytes 3). Ces protéines peuvent

interrompre l'activité des lymphocytes T (un type de globules blancs qui fait partie du système immunitaire, la défense naturelle de l'organisme). En se liant à PD-1 et à LAG-3, le nivolumab et le relatlimab les empêchent d'agir et d'inhiber les lymphocytes T, lesquels peuvent ainsi mieux combattre les cellules cancéreuses (mélanome).

### Quels sont les ingrédients d'Opdualag?

Ingrédients médicinaux : nivolumab et relatlimab.

Ingrédients non médicinaux : acide pentétique, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, polysorbate 80 et sucrose.

### Opdualag se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Un flacon de 20 mL contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab. Chaque mL de concentré de solution pour perfusion (concentré stérile) contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab.

Opdualag est un liquide clair à opalescent, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempt de particules.

Il est disponible dans des boîtes contenant chacune un flacon de verre.

### N'utilisez pas Opdualag dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au nivolumab, au relatlimab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- vous avez moins de 12 ans ou vous avez 12 ans ou plus et pesez moins de 40 kg.

### Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Opdualag, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- **vous avez des problèmes touchant les poumons**, notamment difficulté respiratoire ou toux. Peuvent être le signe d'une inflammation des poumons (pneumonite ou pneumopathie interstitielle).
- **vous avez de la diarrhée** (selles liquides ou molles) ou tout symptôme d'**inflammation intestinale** (colite), notamment douleur abdominale ou présence de mucus ou de sang dans les selles.
- **vous présentez une inflammation du foie (hépatite)**. Signes et symptômes possibles : résultats anormaux aux tests de la fonction du foie, jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen ou fatigue.
- **vous présentez une inflammation des reins ou des troubles rénaux**. Signes et symptômes possibles : résultats anormaux aux tests de la fonction rénale ou réduction du volume des urines.
- **vous avez des problèmes touchant les glandes assurant la production d'hormones** (notamment l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales) qui peuvent nuire au fonctionnement de ces glandes. Signes et symptômes possibles d'un mauvais fonctionnement de ces glandes : fatigue extrême, variations de poids, maux de tête et troubles de la vue.
- **vous souffrez de diabète**, notamment en cas d'**acidocétose diabétique**, une complication grave, parfois mortelle, du diabète et qui consiste en une accumulation d'acide dans le sang; les symptômes possibles sont une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus souvent, une perte de poids, une sensation de fatigue ou des difficultés à

penser clairement, une haleine qui sent le sucré ou le fruité, un goût sucré ou métallique dans la bouche, une odeur différente de l'urine ou de la sueur, des nausées ou des vomissements, des douleurs à l'estomac et une respiration profonde ou rapide.

- **vous présentez une inflammation de la peau** pouvant entraîner de graves réactions cutanées (appelées nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson). Les signes et symptômes des réactions cutanées graves peuvent comprendre une éruption, des démangeaisons et une desquamation (peau qui pèle) pouvant entraîner le décès.
- **vous présentez une inflammation au cœur (muscle cardiaque)** appelée myocardite. Les signes et symptômes peuvent comprendre une douleur à la poitrine, des battements du cœur irréguliers et/ou rapides, de la fatigue, un gonflement des chevilles ou un essoufflement.
- **vous présentez un rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein.**
- **vous présentez une lymphohistiocytose hémophagocytaire.** Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par la production par le système immunitaire d'un trop grand nombre de cellules (par ailleurs normales) appelées histiocytes et lymphocytes, dont la fonction consiste à lutter contre les infections. Les symptômes possibles sont une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses (bleus), des anomalies rénales et des problèmes cardiaques.
- **vous présentez une réaction du greffon contre l'hôte** à la suite d'une greffe de cellules souches du sang (où les cellules greffées d'un donneur attaquent vos propres cellules). Si vous avez reçu l'une de ces greffes, votre professionnel de la santé déterminera si le traitement par Opdualag vous convient. Une réaction du greffon contre l'hôte peut être grave, voire mortelle.
- **vous avez des réactions à la perfusion** pouvant inclure un essoufflement, des démangeaisons ou une éruption cutanée, des étourdissements ou de la fièvre.

**Informez immédiatement votre professionnel de la santé** si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes ou si vos symptômes s'aggravent. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes en prenant d'autres médicaments.** Votre professionnel de la santé pourra :

- vous donner d'autres médicaments afin d'éviter les complications et d'atténuer vos symptômes,
- omettre d'administrer la prochaine dose d'Opdualag, ou
- arrêter complètement votre traitement par Opdualag.

Ces signes et symptômes **se manifestent parfois à retardement** et peuvent apparaître plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Avant l'administration du traitement, votre professionnel de la santé vérifiera votre état de santé général. Vous subirez également des **analyses sanguines** pendant votre traitement.

**Consultez votre professionnel de la santé ou l'infirmière avant de recevoir Opdualag si :**

- vous êtes atteint d'une **maladie auto-immune** évolutive (au cours de laquelle l'organisme attaque ses propres cellules);
- vous êtes atteint d'un **mélanome oculaire**;
- on vous a dit que le **cancer s'est propagé à votre cerveau**;
- vous avez pris des **médicaments qui inhibent votre système immunitaire.**

**Autres mises en garde**

**Grossesse et allaitement**



**Avant de commencer le traitement par Opdualag, informez votre professionnel de la santé** si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez une grossesse, ou encore si vous allaitez.

Opdualag pourrait être nocif voire mortel pour l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement avec Opdualag et pendant une période d'au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose d'Opdualag.

Opdualag pourrait passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Opdualag et pendant une période d'au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose d'Opdualag.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il se peut qu'Opdualag réduise votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie; en conséquence, faites preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez une machine jusqu'à ce que vous soyez certain qu'Opdualag ne nuit pas à votre capacité de vous livrer à ces activités sans danger.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec Opdualag :**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec Opdualag.

**Avant de recevoir Opdualag, informez votre professionnel de la santé** si vous prenez des médicaments qui inhibent votre système immunitaire, comme les corticostéroïdes, car ces médicaments peuvent entraver l'effet d'Opdualag. Cependant, une fois que vous serez traité par Opdualag, votre professionnel de la santé pourra vous donner des corticostéroïdes pour réduire les effets secondaires que vous pourriez avoir pendant votre traitement.

**Informez votre professionnel de la santé** si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments. **Ne prenez pas d'autres médicaments** pendant votre traitement sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.

### **Comment utiliser Opdualag?**

- Opdualag vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique, sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté.
- Il vous sera administré par perfusion (injection du médicament directement dans une veine) sur une période de 30 minutes.
- Opdualag est généralement administré toutes les 4 semaines. Votre professionnel de la santé décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.
- Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier si vous avez des effets secondaires.
- Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour fixer un autre rendez-vous.

### **Dose habituelle**

La dose recommandée pour les adultes et pour les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est la suivante :

- Opdualag (480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab) toutes les 4 semaines.

En fonction de votre dose, la quantité appropriée d'Opdualag peut être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %) avant utilisation. Plus d'un flacon d'Opdualag peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Opdualag, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Si vous arrêtez de prendre Opdualag :**

L'interruption du traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas votre traitement par Opdualag à moins d'en avoir discuté avec votre professionnel de la santé.

Si vous avez des questions à propos de l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Dose oubliée**

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous pour l'administration d'Opdualag. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé pour fixer la date d'administration de la prochaine dose.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Opdualag?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Opdualag**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

**Soyez conscient des symptômes importants liés à une inflammation.** Opdualag agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une inflammation dans certaines parties de votre organisme. Ces effets pourraient entraîner de graves lésions dans votre organisme et certaines affections inflammatoires peuvent mettre votre vie en danger et nécessiter un traitement ou l'arrêt d'Opdualag.

### **Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)**

- infection urinaire
- diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène) et de globules blancs (lymphocytes, neutrophiles, leucocytes) [qui sont importants pour combattre les infections]
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner une fatigue ou une prise de poids)
- diminution de l'appétit
- maux de tête
- difficulté à respirer, toux
- diarrhée (selles liquides ou molles), nausées, douleurs à l'estomac, constipation
- éruption cutanée, parfois accompagnée de vésicules, décoloration de la peau par plaques (vitiligo), démangeaisons

- douleur dans les muscles, les os et les articulations
- sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

Des changements dans les résultats des tests effectués par votre professionnel de la santé pourraient indiquer ce qui suit :

- anomalie de la fonction hépatique (élévation du taux sanguin des enzymes du foie : phosphatase alcaline, aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase)
- anomalie de la fonction rénale (augmentation du taux sanguin de créatinine)
- diminution du sodium, du magnésium et augmentation du potassium et diminution ou augmentation du calcium dans le sang.

**Effets secondaires courants (pouvant toucher plus d'une personne sur 100 et jusqu'à 1 personne sur 10)**

- infections des voies respiratoires supérieures
- diminution du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler), augmentation de certains globules blancs
- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), inflammation de l'hypophyse (glande située à la base du cerveau), hyperactivité de la glande thyroïde, inflammation de la glande thyroïde
- diabète, faible taux de sucre dans le sang, perte de poids, taux élevé d'acide urique dans le sang, diminution du taux d'albumine dans le sang, déshydratation
- état de confusion
- inflammation des nerfs (provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure dans les bras et les jambes), étourdissements, altération du goût
- inflammation de l'œil (qui provoque des douleurs et des rougeurs, des problèmes de vision ou une vision floue), problèmes de vision, sécheresse des yeux, production de larmes anormale ou excessive
- inflammation du cœur (muscle cardiaque)
- inflammation d'une veine pouvant provoquer une rougeur, une sensibilité et de l'enflure
- inflammation des poumons (pneumonite), caractérisée par une toux et une difficulté à respirer, congestion nasale
- inflammation des intestins (colite), inflammation du pancréas, inflammation de l'estomac (gastrite), difficulté à avaler, ulcères dans la bouche, feu sauvage, sécheresse de la bouche
- inflammation du foie (hépatite)
- perte inhabituelle des cheveux (alopécie), zone isolée de croissance de la peau qui devient rouge et qui démange (kératose lichénoïde), sensibilité à la lumière, peau sèche
- articulations douloureuses (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- insuffisance rénale, taux élevé de protéines dans l'urine
- œdème (enflure), symptômes pseudo-grippaux, frissons
- réactions liées à l'administration du médicament

Des changements dans les résultats des tests effectués par votre professionnel de la santé pourraient indiquer ce qui suit :

- une anomalie de la fonction du foie (augmentation du taux sanguin de bilirubine, un produit de dégradation, et de gamma-glutamyl-transférase, une enzyme hépatique)
- une augmentation du sodium et du magnésium

- une augmentation du taux de troponine (une protéine libérée dans le sang lorsque le cœur est endommagé)
- une augmentation du taux de l'enzyme qui décompose le glucose (sucre), de l'enzyme qui décompose les graisses, de l'enzyme qui décompose l'amidon

**Effets secondaires rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)**

- inflammation et infection des follicules pileux
- trouble dans lequel les globules rouges sont détruits plus vite qu'ils ne sont fabriqués
- hypoactivité de l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau, fonctionnement insuffisant des glandes produisant les hormones sexuelles
- inflammation du cerveau, qui peut se traduire par de la confusion, de la fièvre, des troubles de la mémoire ou des crises (encéphalite), une inflammation temporaire des nerfs qui provoque de la douleur, une faiblesse et une paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré), une inflammation du nerf optique qui peut entraîner une perte totale ou partielle de la vision
- trouble inflammatoire, très probablement d'origine auto-immune, affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), augmentation de la congestion sanguine dans l'œil
- liquide autour du cœur
- asthme
- inflammation de l'œsophage
- inflammation du canal cholédoque
- éruptions cutanées et vésicules sur les jambes, les bras et l'abdomen (pemphigoïde), maladie de la peau avec des plaques épaisses de peau rouge, souvent avec des écailles argentées (psoriasis), urticaire (éruption cutanée avec démangeaisons et bosses)
- inflammation des muscles provoquant faiblesse, enflure et douleur, maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes qui produisent l'humidité du corps, comme les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), inflammation des muscles provoquant douleur ou raideur, inflammation des articulations (maladie articulaire douloureuse), maladie dans laquelle le système immunitaire attaque ses propres tissus, provoquant une inflammation généralisée et des lésions tissulaires dans les organes touchés, comme les articulations, la peau, le cerveau, les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins (lupus érythémateux disséminé)
- inflammation des reins
- absence de spermatozoïdes dans le sperme

Des changements dans les résultats des tests effectués par votre professionnel de la santé pourraient indiquer ce qui suit :

- une augmentation anormale de la protéine C-réactive
- une augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges

Si vous avez des effets secondaires graves avec Opdualag, parlez-en à votre professionnel de la santé. Les effets secondaires peuvent être très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10), courants (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100), peu courants (pouvant toucher moins de 1 personne sur 100, mais plus de 1 personne sur 1 000) ou rares (pouvant toucher moins de 1 personne sur 1 000).

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <b>COURANT</b>  |   |                   |   |
| <b>Inflammation des intestins (colite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée (selles liquides ou molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même</li> <li>• sang ou mucus dans les selles, ou selles noirâtres, goudronneuses ou collantes</li> <li>• douleur à l'estomac (douleur abdominale) ou sensibilité abdominale</li> </ul> |   | √                 |   |
| <b>Inflammation du foie (hépatite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue extrême</li> <li>• jaunissement de la peau (jaunisse) ou du blanc des yeux</li> <li>• nausées ou vomissements graves</li> <li>• douleur du côté droit de l'estomac (abdomen)</li> <li>• tendance aux ecchymoses ou au saignement</li> </ul>   |   | √                 |   |
| <b>Inflammation des poumons (pneumonite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difficulté respiratoire, essoufflement</li> <li>• toux (d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave) avec ou sans mucus</li> <li>• douleur à la poitrine</li> </ul>  |   | √                 |   |
| <b>Inflammation de la peau (graves problèmes de peau)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• réactions ou éruptions cutanées graves</li> <li>• démangeaisons</li> <li>• cloques ou desquamation de la peau</li> <li>• ulcères dans la bouche ou le nez, la gorge ou la région génitale</li> <li>• bosses à la surface de la peau (nodules cutanés)</li> </ul>                           |   | √                 |   |
| <b>Inflammation de la thyroïde, des glandes surrénales ou de l'hypophyse</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maux de tête persistants ou inhabituels</li> <li>• fatigue inhabituelle ou somnolence</li> <li>• sensibilité des yeux à la lumière</li> <li>• problèmes oculaires</li> <li>• rythme cardiaque rapide</li> <li>• transpiration accrue</li> </ul>                         |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue extrême</li> <li>• faim ou soif excessive</li> <li>• besoin d'uriner plus souvent</li> <li>• perte de cheveux</li> <li>• sensation de froid</li> <li>• constipation</li> <li>• voix qui devient plus grave</li> <li>• variations de poids (gain ou perte de poids)</li> <li>• modifications de l'humeur ou du comportement, telles que baisse de libido, irritabilité, pertes de mémoire ou dépression</li> <li>• étourdissements ou évanouissement</li> </ul> |   |                   |   |
| <b>Inflammation du muscle cardiaque (myocardite)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur à la poitrine d'apparition récente ou s'aggravant</li> <li>• palpitations</li> <li>• essoufflement</li> <li>• fatigue</li> <li>• gonflement des chevilles</li> </ul>  |   | √                 |   |
| <b>Problèmes de glycémie (diabète ou acidocétose)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• faim ou soif excessive</li> <li>• besoin d'uriner plus souvent</li> <li>• augmentation de l'appétit avec perte de poids, ou perte d'appétit</li> <li>• faiblesse musculaire</li> <li>• envie de dormir ou somnolence</li> <li>• dépression</li> <li>• irritabilité</li> <li>• sensation de malaise général</li> </ul>  |   | √                 |   |
| <b>Inflammation des nerfs</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• faiblesse musculaire</li> <li>• raideur musculaire</li> <li>• engourdissement</li> <li>• perte de réflexes</li> <li>• mouvements non coordonnés</li> </ul>   |   | √                 |   |
| <b>Inflammation de l'œil</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• changements de la vision</li> <li>• douleur ou rougeur oculaires</li> <li>• vision trouble ou double ou autres problèmes de vision</li> </ul>   |   | √                 |   |
| <b>RARE</b>   |   |                   |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <b>Inflammation des reins (néphrite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• variations de la production d'urine (augmentation ou diminution)</li> <li>• présence de sang dans l'urine ou urine foncée (couleur thé)</li> <li>• gonflement des chevilles</li> <li>• perte d'appétit</li> </ul>   |   | √                 |   |
| <b>Inflammation du cerveau (encéphalite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maux de tête</li> <li>• fièvre</li> <li>• confusion</li> <li>• problèmes de mémoire</li> <li>• envie de dormir ou somnolence</li> <li>• hallucinations (voir des choses qui ne sont pas vraiment là)</li> <li>• convulsions (crises convulsives)</li> <li>• raideur du cou</li> </ul> |   | √                 |   |
| <b>Inflammation des muscles (myosite)</b><br><i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur, raideur ou faiblesse musculaire ou articulaire</li> </ul>   |   | √                 |   |

Autres effets secondaires graves :

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire.** Maladie rare caractérisée par la production par le système immunitaire d'un trop grand nombre de cellules (par ailleurs normales) appelées histiocytes et lymphocytes, dont la fonction consiste à lutter contre les infections. Les symptômes possibles sont une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses (bleus), des anomalies du rein et des problèmes cardiaques.

**De graves réactions à la perfusion** peuvent survenir (fréquentes : plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10). Les symptômes peuvent comprendre frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée (rash), bouffées de chaleur, difficulté à respirer, étourdissements, fièvre ou sensation d'évanouissement imminent.

**Complications liées à une greffe de cellules souches provenant d'un donneur (allogreffe) chez les patients traités par le nivolumab avant ou après la greffe.** Ces complications peuvent être graves et potentiellement mortelles. Votre professionnel de la santé surveillera les signes de complications si vous avez reçu une allogreffe de cellules souches. Si vous devez subir une greffe de cellules souches, informez le médecin chargé de réaliser la greffe que vous avez déjà reçu du nivolumab.

Si vous avez reçu une allogreffe de cellules souches avant le traitement par Opdualag, informez-en aussi votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Il est peu probable que l'on vous demande de conserver Opdualag chez vous. Il sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où il vous sera administré.

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

Ne pas utiliser Opdualag après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et sur la boîte, à côté de la mention EXP.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25 °C et à la lumière ambiante pour une période maximale de 72 heures.

Ne conserver aucune portion inutilisée de la solution de perfusion pour la réutiliser. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

#### **Pour en savoir plus sur Opdualag :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.bms.com/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-463-6267.



Le présent dépliant a été rédigé par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 2023-09-13