



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

NIVOLUMAB

Nom commercial

OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016

Révision : Août 2024

Historique des AMM/CPC, des avis HAS-CT et des inscriptions sur les listes

❖ Mélanome en monothérapie :

06/2015 : AMM européenne dans le **mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) en **monothérapie** chez l'adulte

↳ **01/2016:** Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III.**

Collège HAS/ Avis sur l'efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité Opdivo® dans le traitement du mélanome avancé.

↳ **12/2016 :** Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus des GHS dans cette indication.

↳ **12/2018 :** Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

05/2023 : Extension d'AMM dans le **mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) en **monothérapie** chez l'adolescent (≥ 12 ans)

↳ **11/2023 :** Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III** en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus.

❖ Mélanome en association :

05/2016 : Extension d'AMM dans le **mélanome** avancé (non résecable/métastatique) en **association** à l'**ipilimumab** chez les adultes.

La supériorité en termes de SSP de l'association à l'ipilimumab par rapport à la monothérapie n'a été observée que chez les patients avec un faible niveau d'expression de PDL-1.

↳ **05/2017 :** Avis HAS-CT dans le **mélanome avancé** de l'adulte **en association** à l'**ipilimumab** / **SMR important, ASMR V** uniquement en **1^{ère} ligne** chez les patients **ECOG 0 ou 1, B-RAF-, ne présentant pas de métastase cérébrale** active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. **SMR insuffisant** dans les autres cas.

↳ **12/2017 + rectificatif 01/02/2018 :** Agrément aux collectivités et inscription liste en sus uniquement en L1 chez l'adulte ayant un statut ECOG de 0 ou 1, dont la tumeur est **B-RAF non muté**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une **administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent**.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

NIVOLUMAB

Nom commercial

OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016

Révision : Août 2024

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT modification de la posologie à une dose fixe lors de la 2^{ème} phase de traitement / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

↳ **11/2023** : Ré-évaluation HAS-CT : **SMR important, ASMR V** pour nivolumab/ipilimumab en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active.

05/2023 : Extension d'AMM dans le **mélanome avancé en association à l'ipilimumab** chez l'adolescent (≥12 ans).

↳ **11/2023** : Avis HAS-CT dans le **mélanome avancé en association à l'ipilimumab** chez les **adolescents** :

- **SMR important, ASMR V uniquement** chez les patients ayant un ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active ;
- **SMR insuffisant** dans les autres situations de l'AMM.

❖ Mélanome en adjuvant :

07/2018 : Extension d'AMM dans le traitement **adjuvant** en monothérapie du **mélanome** de l'adulte avec **atteintes ganglionnaires** ou **maladie métastatique** après résection chirurgicale.

↳ ANSM/ RTU accordée le 30/07/2018 dans cette indication avec la mention « après résection chirurgicale **complète** ». Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.

↳ Avis positif du collège de la HAS en septembre 2018 pour une prise en charge dérogatoire dans le cadre cette RTU.

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III** dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.

↳ **07/2019** : **Agrément aux collectivités** et inscription sur la **liste en sus des GHS** dans cette indication.

↳ **02/2020** : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**.

Néanmoins, elle rappelle que la modification de la posologie d'Opdivo® repose sur une modélisation de la relation dose-exposition dans le traitement adjuvant du mélanome en monothérapie. En effet, aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de nivolumab à la posologie fixe n'est disponible dans cette indication où le nivolumab a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient. Dans ce contexte, la Commission questionne l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 240 mg toutes les 2 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

↳ **06/2021** : Réévaluation HAS-CT / **SMR important, ASMR III** (inchangés) par rapport à l'abstention thérapeutique, au même titre que pembrolizumab, et l'association dabrafenib/trametinib pour les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

05/2023 : Extension d'AMM dans le traitement **adjuvant** en monothérapie du **mélanome** de l'adolescent (≥ 12 ans) avec **atteintes ganglionnaires** ou **maladie métastatique** après résection complète.

↳ **11/2023 : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR III** dans le le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète en monothérapie.

08/2023 : Extension d'AMM dans le traitement **adjuvant** en monothérapie chez les adultes et adolescents ≥ 12 ans du **mélanome de stade IIB ou IIC** et après résection complète.

↳ **07/2023 : HAS-CT/ Refus Autorisation d'Accès Précoce (AAP)** dans le traitement **adjuvant en monothérapie** du **mélanome de stade IIB ou IIC** chez les patients adultes et adolescents (≥ 12 ans) ayant eu une résection complète.

↳ **12/2023: Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV** en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complete.

❖ CBNPC

07/2015 : AMM européenne dans le **CBNPC** de type **épidermoïde** localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (Nivolumab BMS®).

↳ **02/2016 : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR III** par rapport au docétaxel.

↳ **12/2016 : Agrément aux collectivités** et inscription sur la **liste en sus des GHS** dans cette indication.

↳ **09/2018 : Avis HAS-CT/ évaluation de 02/2016** non modifiée.

↳ **12/2018 : Avis HAS-CT** concernant la nouvelle posologie à dose fixe : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient

04/2016 : Extension d'AMM dans le **CBNPC de type non épidermoïde** localement avancé ou métastatique à partir de la 2^{ème} ligne.

↳ **01/2017 : Avis HAS-CT / SMR important uniquement** chez les patients en **bon état général** (ECOG 0 ou 1), **ASMR IV** par rapport au docétaxel.

↳ **03/2017 : Agrément aux collectivités** et inscription sur la **liste en sus uniquement** chez les patients en **bon état général** (ECOG 0 ou 1).



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

11/2020 : Extension d'AMM dans le **CBNPC métastatique**, en association à l'**ipilimumab** et à **2 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine**, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte dont la tumeur ne présente **pas de mutation sensibilisante à l'EGFR ni de translocation ALK**

↳ **06/2021** : Avis HAS-CT (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) : SMR modéré/ ASMR IV par rapport à la chimiothérapie.

↳ **03/2022** : Avis HAS-CT (fl. 12 ml) : SMR modéré, ASMR V (complément de gamme).

↳ **10/2022** : Réévaluation HAS-CT / SMR modéré (inchangé) ; ASMR IV (inchangé) par rapport à la chimiothérapie.

06/2023 : Extension d'AMM en association à une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement **néoadjuvant** du **CBNPC résécable à haut risque de récurrence** chez l'adulte dont les tumeurs expriment **PD-L1 \geq 1%**.

↳ **09/2023** : AAP octroyée dans cette indication avec un libellé plus restreint (tumeurs ne présentant pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue ni de translocation ALK connue).

↳ **10/2023** : Avis HAS-CT :

- SMR important, ASMR IV dans cette indication uniquement chez les patients dont les tumeurs ne présentent **pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue**.
- SMR insuffisant dans les autres cas (mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ou translocation ALK connue).

06/2024 : AAP refusée dans l'indication « **en association à une chimiothérapie à base de sels de platine** comme traitement **néoadjuvant**, suivi d'OPDIVO, en **monothérapie** comme traitement **adjuvant après résection chirurgicale**, dans le traitement des patients adultes atteints d'un **CBNPC résécable** ».

❖ Carcinome rénal :

04/2016 : Extension d'AMM dans le **carcinome rénal avancé** en monothérapie à partir de la 2^{ème} ligne.

↳ **11/2016** : Avis HAS-CT / SMR important et ASMR III par rapport à **évérolimus** uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

NIVOLUMAB

Nom commercial

OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016

Révision : Août 2024

↳ **12/2016** : Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus des GHS uniquement dans l'indication suivante : « **carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires** chez l'adulte, en monothérapie, après échec d'un **traitement par anti-VEGF** ».

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient

01/2019 : Extension d'AMM dans le **carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1^{ère} ligne**, en **association à l'ipilimumab**. (Pour rappel, un premier avis négatif avait été rendu par le CHMP le 27/07/2018 dans cette indication).

↳ **07/2018** : EMA-CHMP/ Avis négatif pour une extension d'AMM dans le « **carcinome rénal avancé ou métastatique** à risque modéré ou élevé de progression, en **L1**, en association à l'ipilimumab ». Bien que l'étude présentée ait montré une amélioration de la survie, le CHMP a estimé que le **gain lié à l'ajout de l'ipilimumab n'était pas clairement établi**. Davantage d'effets indésirables ont par ailleurs été observés par rapport au nivolumab en monothérapie. Un nouvel avis positif a été rendu le 15/11/2018.

↳ **07/2019** : Avis HAS-CT dans le **carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1^{ère} ligne**, en **association à l'ipilimumab / SMR important, ASMR III** par rapport au sunitinib uniquement dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

↳ **02/2020** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus uniquement dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

04/2021 : Extension d'AMM dans le **carcinome à cellules rénales** avancé, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte en association au cabozantinib.

↳ **09/2021** : Avis HAS-CT/ SMR important, ASMR III par rapport au sunitinib uniquement dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**. **SMR insuffisant** dans les autres types histologiques compte tenu de l'absence de données.

↳ **02/2022** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus (JO 15/02/22 et 11/05/22) uniquement dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

❖ Lymphome de Hodgkin :

11/2016 : Extension d'AMM dans le « **lymphome de Hodgkin classique** en rechute ou réfractaire chez l'adulte **après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin** ».

↳ **04/2017** : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR V. La CT souhaite que la mise en place du traitement par nivolumab soit décidée en **RCP**.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

↳ **11/2017** : Agrément aux collectivités dans le **lymphome de Hodgkin classique** en rechute ou réfractaire chez l'adulte après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

↳ **06/2019** : Réévaluation HAS-CT / Il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission (avis du 19/04/2019).

❖ Tête et cou :

04/2017 : **Extension d'AMM** dans le traitement en monothérapie chez l'adulte du « **cancer épidermoïde de la tête et du cou** en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine »

↳ **01/2018** : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV par rapport à une monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate.

↳ **06/2018** : Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus des GHS.

↳ **06/2018** : Avis CHMP positif pour l'ajout de la mention « **récurrent ou métastatique** » pour cette indication.

↳ **12/2018** : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

❖ Carcinome urothélial :

06/2017 : **Extension d'AMM** dans le traitement en monothérapie du **carcinome urothélial** localement avancé non résecable ou métastatique chez l'adulte, après **échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine**.

↳ **11/2017** : Retrait de la demande d'avis auprès de la HAS par le laboratoire suite à une évaluation défavorable (cf. projet d'avis du 25/10/2017).

12/2018 : Avis HAS-CT concernant la nouvelle posologie à dose fixe / La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

NIVOLUMAB

Nom commercial

OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016

Révision : Août 2024

cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

04/2022 : Extension d'AMM dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

↳ **07/2022 : AAP octroyée dans cette indication avec un libellé plus restreint** : patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante OU patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

↳ **10/2022 : Avis HAS-CT/ SMR important, ASMR IV UNIQUEMENT** chez les patients (indication restreinte ; correspond au champ de l'AAP) :

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- **ou** n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

SMR insuffisant dans le reste du champ de l'AMM.

↳ **03/2023 : Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus** UNIQUEMENT chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante

ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

07/2024 : Extension d'AMM en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique

❖ Carcinome épidermoïde de l'œsophage :

11/2020 : Extension d'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et sels de platine

↳ **07/2021 : Avis HAS-CT/ SMR insuffisant.**

04/2022 : Extension d'AMM en association à l'ipilimumab, dans le traitement en 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

↳ **10/2022 : Avis HAS-CT / Le laboratoire a informé la HAS de sa demande de non remboursement dans l'indication « OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ».**

04/2022 : Extension d'AMM en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

↳ **10/2022 : Avis HAS-CT/ SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.**

↳ **06/2023 : Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus.**



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

NIVOLUMAB

Nom commercial

OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016

Révision : Août 2024

❖ Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne :

07/2021 : Extension AMM dans le traitement adjuvant **en monothérapie** des patients adultes avec un cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne qui présentent **une maladie résiduelle** après une radiochimiothérapie néoadjuvante.

↳ **01/2022 : Autorisation d'accès précoce (AAP) octroyée dans cette indication avec un libellé plus restreint** «après une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines ».

↳ **02/2022 : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV uniquement** en cas de résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. **SMR insuffisant** dans les autres situations.

↳ **06/2022 : JO (flacons 4 ml, 10ml, 24ml) / Agrément aux collectivités et inscription liste en sus entrant en vigueur le 01/01/2023** (cf. JO du 28/06/22) dans l'indication AMM **uniquement** en cas de résection complète (R0 post-chirurgie).

↳ **02/2023 : JO (flacon 12 ml) / Agrément aux collectivités et inscription liste en sus** dans l'indication AMM **uniquement** en cas de résection complète (R0 post-chirurgie).

❖ Adénocarcinome gastrique, de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique :

10/2021 : Extension d'AMM dans le traitement chez l'adulte en **1^{ère} ligne** de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique, HER2-négatif et présentant une expression tumorale de PD-L1 avec un score combiné positif (CPS) ≥ 5 , **en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.**

↳ **02/2022 : AAP octroyée** dans cette indication.

↳ **03/2022 : Avis HAS-CT : SMR important, ASMR III.**

↳ **02/2023 : Renouvellement de l'AAP** octroyée dans cette indication.

↳ **03/2023 : Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus.**

❖ Mésothéliome pleural :

01/2021 : ANSM / ATUc d'extension pour l'association Opdivo-Yervoy, en **1^{ère} ligne**, dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mésothéliome pleural malin (MPM) non résecable.**

↳ **04/2021 : JO /Prise en charge** de l'ATUc EIT dans le MPM.

↳ **06/2021 : Extension AMM** dans cette indication.

↳ **09/2021 : HAS-CT / Avis favorable** à une **autorisation d'accès précoce** (autorisation valable pour une durée de **12 mois**) dans cette indication.

↳ **11/2021 : HAS-CT / SMR important, ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine.

↳ **02/2022 : Agrément aux collectivités** (+ rectificatif du 02/03/22) et inscription sur la **liste en sus.**

10/2020 : Octroi RTU/CPC en **monothérapie** ou en **association à l'ipilimumab** dans le **MPM en progression** après une **1^{ère} ligne** de traitement à base de pemetrexed-cisplatine.

↳ **07/2021 : Avis HAS favorable** pour une prise en charge de la **RTU/CPC.**

↳ **02/2022 : JO/Prise en charge de la RTU/CPC** pour une **durée de 3 ans.**



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

❖ Cancer colorectal métastatique

12/2017 : Retrait de la demande d'AMM par le laboratoire dans le **cancer colorectal métastatique** dMMR ou MSI-H chez l'adulte après un traitement à base de fluoropyrimidine.

06/2021 : Extension d'AMM en association avec l'ipilimumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) chez les patients adultes après traitement par une association de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

↳ **09/2021 : JO / Prise en charge de l'ATUc** dans cette indication avec un libellé plus restreint (patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1)

↳ **09/2021 : HAS/ Refus d'octroi d'une autorisation d'accès précoce** dans cette indication.

↳ **10/2021 : ANSM/Arrêt ATUc EIT et JO /Arrêt prise en charge ATUc EIT.**

↳ **11/2021 : HAS-CT/ SMR modéré, ASMR V** chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure. **SMR insuffisant** chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

↳ **12/2021 : Agrément aux collectivités uniquement** chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

❖ Autres :

09/2017 : Retrait de la demande d'AMM par le laboratoire dans le traitement du **carcinome hépatocellulaire avancé** chez les patients adultes précédemment traités par sorafenib. Résultats présentés par le laboratoire insuffisant pour déterminer le rapport bénéfice/risque : étude non comparative et détails des caractéristiques des patients insuffisants pour permettre une comparaison aux résultats d'autres études.

06/2018 : Retrait de la demande d'AMM par le laboratoire dans le traitement du **cancer gastrique et de la jonction gastroœsophagienne récurrent** non résecable ou ne pouvant être traité par un traitement standard. En l'absence de données supplémentaires, rapport bénéfice/risque non établi chez les patients d'origine européenne.

12/2018 : Avis HAS-CT nouveau dosage 240 mg/24 ml / SMR important, ASMRV. Complément de gamme.

04/2019 : Agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus et prix (2481,18 € TTC/UCD) pour la **nouvelle présentation 240mg/24ml**.

01/2020 : Retrait de la demande d'AMM par le laboratoire dans le **cancer bronchique non à petites cellules métastatique, EGFR- et ALK-, en 1^{ère} ligne en association à l'ipilimumab**.

03/2022 : Avis HAS-CT nouveau dosage 120mg/12ml (complément de gamme).

08/2022 : Agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus et prix (1240,59 € TTC/UCD) pour la **nouvelle présentation 120mg/12ml**.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

Autres historiques réglementaires

09/2015 :

- **Fin d'ATU de cohorte au 31/08/2015**
- **Avis du collège de la HAS** portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale (article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale). Cet avis annule et remplace les précédents avis publiés en juillet 2015.

12/2015 : MAJ EPAR/ Fusion des 2 versions de l'EPAR (Opdivo® (indication mélanome) et Nivolumab BMS® (indication CBNPC épidermoïde) en une version.

06/2016 : MAJ EPAR suite à l'extension d'AMM dans le mélanome en association à l'ipilimumab :
- Posologie, adaptations posologiques et type de surveillances à réaliser
- Intégration des données d'une phase 2 (CheckMate 069) et d'une phase 3 (CheckMate 067) en association à l'ipilimumab
- MAJ des effets indésirables

12/2016 : **Publication du prix :** 1347,34 € TTC pour la forme 100mg/10ml et 538,94 € TTC pour la forme 40mg/4ml.

03/2017 : MAJ EPAR/ risque de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse). Un arrêt définitif du traitement est recommandé en cas de NET, SJS ou myocardite de grade 3.

04/2017 : **Baisse de prix / Opdivo® 100mg/10 ml :** 1347,34 → 1169,05 € TTC/UCD
Opdivo® 40mg/4 ml : 538,94 → 467,62 € TTC/UCD

05/2017 :

- **Revue Cochrane** sur les immunothérapies dans le **cancer rénal métastatique** : chez les patients prétraités, le nivolumab réduit la mortalité, l'incidence des effets indésirables de grade ≥ 3 et améliore la qualité de vie (niveau de preuve modéré).
- **Recommandations ESMO** pour la **gestion de la toxicité des immunotherapies** (diagnostic, traitement et suivi).

06/2017 : MAJ EPAR / **Risque d'encéphalite** (EI rare à peu fréquent)

10/2017 : MAJ EPAR / Risque de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (fréquence indéterminée)

11/2017 : MAJ EPAR / MAJ des données d'efficacité (survie globale) et de tolérance dans le mélanome avancé en monothérapie et en association à l'ipilimumab (résultats finaux à 36 mois de l'étude CheckMate 067).

12/2017 : INCa/ **Thésaurus pour la prise en charge des patients atteints de mélanome** de stade III inopérable ou de stade IV.

01/2018 : **Baisse de prix** (-9,5% / JO du 22/12/2017) :

- Opdivo® 100mg/10 ml: 1169,05 € → 1057,69 € TTC
- Opdivo® 40mg/4 ml: 467,62 € → 423,08 € TTC.

02/2018 : **Revue Cochrane** évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

05/2018 : MAJ EPAR / Une **posologie fixe** est dorénavant recommandée :

- Pour les indications en **monothérapie** : 240 mg toutes les 2 semaines (toutes les indications) ou 480 mg toutes les 4 semaines (mélanome et carcinome à cellules rénales).
- Dans le mélanome en association à l'ipilimumab : posologie en poids/kg (1mg/kg) lors de la 1^{ère} phase (4 premiers cycles) suivie par une posologie fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines lors de la 2^{ème} phase de traitement.
- AMM pour une nouvelle présentation (240mg/24ml).
- Risque de syndrome de lyse tumorale (fréquence indéterminée).

07/2018 : Revue Cochrane évaluant le nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin, quel que soit le stade de la maladie.

MAJ EPAR/ risque de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD) sévère et de décès plus importants chez les patients traités par nivolumab après une greffe de cellules souches allogénique (GCSH), principalement chez ceux ayant un antécédent de GVHD (risque déjà identifié pour les patients traités par nivolumab avant GCSH) → évaluation bénéfique/risque avant instauration du traitement.

10/2018 : MAJ EPAR/ Risque d'affections du péricarde incluant péricardite, épanchement péricardique, tamponnade cardiaque et syndrome de Dressler (peu fréquent en monothérapie, fréquence indéterminée en association à l'ipilimumab).

04/2019 : MAJ EPAR/ Risque de **méningite aseptique** et de **sarcoïdose** (fréquence indéterminée).

05/2019 : **Baisse de prix** (-2,3% / JO du 24/04/2019) :

- Opdivo® 100mg/10 ml : 1057,69 → 1033,82 € TTC/UCD.
- Opdivo® 40mg/4 ml : 423,08 → 413,53 € TTC/UCD.

Commercialisation nouvelle présentation 240mg/24ml.

06/2019 : MAJ EPAR/ Intégration des données de deux études de phase 2 CA209171 (CBNPC épidermoïde) et CA209172 (mélanome).

08/2019 : MAJ EPAR/ Risque d'hypoparathyroïdie (fréquence indéterminée).

10/2019 : MAJ EPAR/ Une colite résistante au traitement après une exposition au nivolumab doit suggérer une infection par le CMV.

01/2020 : MAJ EPAR/ actualisation des données des études CA209017 (CBNPC épidermoïde) et CA209057 (CBNPC non épidermoïde) avec une durée de suivi de 62,6 mois (24,2 mois auparavant).

03/2020 :

- COVID-19 & **immunothérapie**/ Recommandations de la Société Française d'immunothérapie des cancers (FITC) et du groupe d'immuno-oncologie d'Unicancer (GIO).
- COVID-19 & **cancers thoraciques**/ Recommandations du Groupe Oncologie (GOLF) de la Société de Pneumologie Française (SPLF) et de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT).



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

- **Recommandations NCCN** pour la gestion de la toxicité immunomédiée des immunothérapies.

05/2020 : MAJ EPAR / Risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire (fréquence indéterminée).

08/2020 : MAJ EPAR :

- Mise à jour des données d'efficacité à long terme (suivi minimum de 60 mois) de l'étude CA209067/CheckMate 067 dans le mélanome avancé ± ipilimumab.
- Mise à jour des données de stabilité physicochimique après préparation de la perfusion.

08/2020 : **Recommandations ESMO** dans le mélanome cutané.

11/2020 :

- **Recommandations ESMO**/ Prévention et gestion des **toxicités dermatologiques** liées aux agents anticancéreux
- **Revue Cochrane** / **Cancer gastrique** et **adénocarcinome** avancé de la **jonction gastro-œsophagienne**.

12/2020 :

- **Revue Cochrane** comparant **immunothérapie** (seules ou en association) versus **chimiothérapie** (à base de platine avec ou sans bevacizumab) chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant
- **Recommandations EANO** relatives au diagnostic et au traitement des **gliomes** chez l'adulte.

09/2021 :

- MAJ EPAR : risque de cystite non infectieuse (EI rare à peu fréquent).
- **PNDS** « Xeroderma Pigmentosum » : Les anti-PD-1 « constituent de nouvelles approches thérapeutiques efficaces dans le traitement systémique et potentiellement dans la prévention des cancers épithéliaux et des mélanomes chez les patients atteints de XP. Cette thérapie est d'autant plus bénéfique qu'aucun effet secondaire qui compromettrait la poursuite du traitement n'a été observé avec son utilisation ».

11/2021 : **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi du **cancer de la vessie**.

12/2021 :

- **Recommandations ESMO** / Utilisation des immunothérapies dans le traitement du **carcinome à cellules rénales** précoce et avancé.
- MAJ EPAR (Rev 45) : Résultats de suivi à long terme de l'étude CA209-205 dans le lymphome de Hodgkin classique.
- MAJ EPAR (Rev 46) : Nouveau dosage 120mg/12ml ; données pédiatriques ; MAJ des données de stabilité de la solution diluée dans du G5%.

02/2022 : **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi du **mésothéliome pleural malin**.

04/2022 :

- MAJ EPAR / **Modification des recommandations concernant la durée de perfusion** de l'ipilimumab pour le traitement du mélanome (90min → 30 min).



VEILLE

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB

Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2024

Version : 69

Création : Octobre 2016
Révision : Août 2024

- Résultats de suivi à long terme (60 mois) de l'étude CA209214 dans le carcinome à cellules rénales.

07/2022 : MAJ recommandations SFNGE « cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique » et « cancer colorectal métastatique ».

09/2022 : Commercialisation nouvelle présentation 120mg/12ml.

08/2023 :

- **08/2023** : JAMA Oncol / Méta-analyse « Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab Alone in Advanced Cancers Other Than Melanoma »

10/2023 : MAJ EPAR : risque de syndrome de libération de cytokine (EI fréquent)

03/2024 :

- MAJ EPAR : risque de myélite (EI rare)
- **HAS / CEESP : Avis économique** en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

07/2024 : MAJ EPAR : Résultats de suivi de l'étude CA209-901 dans le carcinome urothélial non résecable ou métastatique + mise à jour du risque de diabète sucré (EI fréquent), risque d'hypophysite, de néphrite (EI peu fréquent), risque d'ulcère duodénal, insuffisance pancréatique exocrine, maladie cœliaque (EI rare).