

- 07/2011** : AMM européenne dans le « mélanome avancé chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur ».
- 12/2011**: HAS-CT (\geq L2)/ **SMR important, ASMR IV.**
- 04/2012** : **Agrément aux collectivités** (uniquement si pas de mutation B-RAF) et inscription sur la **liste en sus.**
- 03/2013** : Parution du prix au JO.
- 10/2013** : **Extension d'AMM en L1.**
Recommandations INCA « mélanome cutané métastatique ».
- 11/2013** : Réévaluation HAS-CT ($L \geq 2$) / Avis inchangé : **SMR important, ASMR IV.**
- 03/2014** : Mention du risque de **réaction anaphylactique** (très rare).
- 06/2014** : NICE guidelines sur le traitement du mélanome **malin métastatique ou non résecable en 1^{ère} ligne.**
- 11/2014** : HAS- avis CT / **SMR modéré et ASMR V en L1.**
EMA/PRAC MAJ des effets indésirables.
- 08/2015** : EMA- MAJ EPAR suite au rapport d'évaluation du PRAC (revue des cas de **nécrolyse épidermique** toxique et de **DRESS** syndrome).
- 02/2016** : EMA-MAJ EPAR/ Risque de développer un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (panuvéite granulomateuse).
- 05/2016** : AMM miroir du **nivolumab** dans le « mélanome non résecable/métastatique en monothérapie ou 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 PD-L1.*
- 01/2017** : MAJ EPAR / mention d'une **surveillance renforcée.**
- 04/2017** : Baisse de prix / Yervoy 50mg/10ml : 3 573,50 → 2 930,27 €
Yervoy 200mg/40ml : 14 294,00 → 11 721,08 €
- 06/2017** : Réévaluation HAS-CT /
- **Chez les patients naïfs de traitement** (quel que soit le statut B-RAF) : **SMR insuffisant.**
 - **En 2^e ligne en présence de mutation B-RAF** : **SMR insuffisant.**
 - **En 2^e ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF** : **SMR important, ASMR V.**
 - **En 3^e ligne et plus en présence de mutation B-RAF** : **SMR important, ASMR V.**
- 10/2017** : MAJ EPAR / **Précaution si administration séquentielle avec le vémurafénib** : risque plus élevé d'EI cutanés de grade ≥ 3 par rapport à ipilimumab seul.
- 12/2017** : **INCA/ thésaurus** pour la prise en charge des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV.
- 01/2018** : MAJ EPAR / Risque d'**histiocytose hémato-phagique** et de **pemphigoïde** (fréquences indéterminées).
Extension d'AMM à la population pédiatrique.
- 02/2018** : **Revue Cochrane** évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.
- 03/2018** : **Radiation** de la liste en sus des GHS le **01/03/2018** (JO du 24/11/2017).

05/2018 : Extension d'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome avancé en association au nivolumab** (« AMM miroir » : le nivolumab avait déjà une AMM dans cette indication). Comparativement au nivolumab en monothérapie, une **amélioration de la survie sans progression et de la survie globale** est observée avec cette association uniquement chez les patients ayant une **faible expression de PD-L1**. A ce jour, seul le nivolumab fait l'objet d'une prise en charge en sus des GHS dans cette indication.

06/2018 : Avis HAS-CT/SMR **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge dans l'indication « **Mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) **chez les adolescents ≥ 12 ans en monothérapie** ».

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 au nivolumab ». 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.
- **EMA-MAJ EPAR/ MAJ** des données de survie globale (SG) pour 2 études observationnelles, rétrospectives évaluant l'ipilimumab en 1^{ère} ligne chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique :
 - CA184-332 : médiane de SG de 7 mois chez les patients présentant des métastases cérébrales et 14,1 mois chez les patients sans métastases cérébrales.
 - CA184-338 : médiane de SG de 6,3 mois chez les patients présentant des métastases cérébrales et 17,7 mois chez les patients sans métastases cérébrales.
- Avis HAS-CT dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome avancé en association au nivolumab** (« AMM miroir » : le nivolumab avait déjà une AMM dans cette indication) : même avis que pour le nivolumab = **SMR important, ASMR V uniquement en 1^{ère} ligne** chez les patients **ECOG 0 ou 1** dont la tumeur **B-RAF est non mutée**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une administration dans des **centres disposant d'une réanimation médicale** polyvalente ou équivalent.

11/2018 : **EMA-MAJ EPAR** /

- Des cas d'infection à CMV/réactivation du CMV ont été signalés chez des patients atteints de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticostéroïdes. Un bilan infectieux des selles doit être effectué en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite pour exclure une étiologie infectieuse ou autre.
- En cas de colite immunologique réfractaire aux corticoïdes : envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticoïdes si d'autres causes sont exclues (y compris l'infection à CMV/la réactivation du CMV évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, et toute autre étiologie virale, bactérienne et parasitaire).

01/2019 : Extension d'AMM dans le traitement de **1^{ère} ligne** du **carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en association au nivolumab.

- **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 au nivolumab** : **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 dans le **carcinome rénal** avancé en **1^{ère} ligne** chez l'adulte en **association au nivolumab uniquement** dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**.

04/2019 : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus (JO 30/04/2019 et rectificatif 24/05/2019) dans le mélanome avancé en association au nivolumab uniquement en **1^{ère} ligne** chez les patients **ECOG 0 ou 1** dont la tumeur **B-RAF est non mutée**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une administration dans des **centres disposant d'une réanimation médicale** polyvalente ou équivalent. Publication du prix (50mg/10ml : 2930,27 € / 200mg/40ml : 11721,08 TTC).

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 au nivolumab.**

03/2020 : Recommandations de la Société Française d'immunothérapie des cancers (FITC) et du groupe d'immuno-oncologie d'Unicancer (GIO) concernant le traitement par immunothérapie de patients atteints de cancer dans le contexte d'épidémie de **coronavirus SARS-CoV-2.**

06/2020 : **EMA-MAJ EPAR /**

- Précision de la conduite à tenir en cas de myocardite d'origine immunologique lors d'un traitement par ipilimumab + nivolumab :
 - Si symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires : évaluation pour une myocardite potentielle.
 - Si suspicion de myocardite : administration immédiate d'une dose élevée de stéroïdes et consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostique.
 - Si diagnostic de myocardite confirmé : grade 2=suspension jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ; grade 3 ou 4= arrêt du traitement par ipilimumab + nivolumab.
- Risque de décollement séreux de la rétine (EI rare) : administration de corticoïdes collyre.

08/2020 :

○ **EMA-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 ± nivolumab.
- Excipient à effet notoire : 23 mg de sodium par flacon de 10 ml et 92 mg de sodium par flacon de 40 ml. A prendre en compte lors du traitement des patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
- Mesures additionnelles de réduction du risque : suppression du "guide de gestion des effets indésirables destiné aux professionnels de santé"

○ **Recommandations ESMO dans le mélanome cutané.**

10/2020 : Octroi RTU en association au nivolumab 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**.
- ▶ **02/2022** : JO/Prise en charge de la RTU pour une **durée de 3 ans**.

11/2020 : **Extension d'AMM** dans le **CBNPC métastatique**, en association au **nivolumab** et à **2 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine**, en **1ère 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 dans le **CBNPC métastatique**, en association au nivolumab et à 2 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine, en 1ère ligne chez l'adulte dont la tumeur ne présente pas de mutation sensibilisante à l'EGFR ni de translocation ALK : **SMR modéré/ ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie.

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 d'AMM** dans cette indication.
- ▶ **09/2021** : **HAS-CT** : Avis favorable à l'**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 JO du 02/03/22**) et inscription sur la **liste en sus**.

02/2021 : **Recommandations ESMO**/ Prévention et gestion des **toxicités dermatologiques** liées aux anticancéreux.

06/2021 : **EMA /EPAR** :

- Augmentation du risque de rejet de greffe d'organe solide (fréquence indéterminée) chez patients traités par ipilimumab → évaluation bénéfique traitement par ipilimumab/risque de rejet.
- Risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH, fréquence indéterminée) : précautions lorsqu'ipilimumab est administré en monothérapie ou en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1. Interruption du traitement si LHH.

06/2021 : **Extension d'AMM** en association à nivolumab 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.

09/2021 : EMA/EPAR : risque de cystite non infectieuse (EI peu fréquent).

11/2021 : **Recommandations ESMO** / utilisation des immunothérapies aux stades précoce et avancé du **carcinome à cellules rénales**.

12/2021 :

- **Recommandations ESMO** / diagnostic, traitement et suivi d'un **mésothéliome pleural malin**.
- Mise à jour EPAR : Intégration de données pédiatriques (étude CA209908 dans les tumeurs primitives du SNC). Sécurité et efficacité en association au nivolumab chez <18 ans non établies (données limitées). Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

01/2022 : Mise à jour EPAR : Risque de myélite, de diabète de type 1/acidocétose diabétique et de pneumonie.

04/2022 : Mise à jour EPAR :

- **Extension d'AMM** pour le traitement de 1^{ère} ligne en association à nivolumab 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 $\geq 1\%$.
- **Modification des recommandations concernant la durée de perfusion** de l'ipilimumab pour le traitement du mélanome (90min → 30 min).
- Résultats de suivi à long terme (60 mois) de l'étude CA209214 dans le carcinome à cellules rénales.

10/2022 : Réévaluation HAS-CT dans le **CBNPC métastatique** en association au **nivolumab** et à **2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine** en 1^{ère} ligne chez les patients adultes dont les tumeurs ne présentent **pas de mutation sensibilisante de l'EGFR** et **ni la translocation ALK** : **SMR modéré** (inchangé) / **ASMR IV** (inchangée) par rapport à la chimiothérapie.

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