

La Commission européenne approuve *Opdivo* (nivolumab) de Bristol-Myers Squibb dans le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, chez l'adulte

Opdivo est le premier et le seul traitement immuno-oncologique ayant obtenu un enregistrement européen pour le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, chez l'adulte

Il s'agit du premier enregistrement européen d'un traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou en plus de dix ans

Opdivo est approuvé par la CE dans sept indications pour cinq types de tumeurs différents

Bruxelles, le 29 mai 2017 – [Bristol-Myers Squibb](#) (NYSE : BMY) a annoncé que la Commission européenne (CE) a approuvé *Opdivo* (nivolumab) en monothérapie dans le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou chez les adultes dont le cancer progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. *Opdivo* est le premier et le seul traitement immuno-oncologique ayant prouvé, dans le cadre d'une étude de phase 3, qu'il améliore significativement la survie globale (SG) de ces patients.

« Les patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou et dont le cancer progresse sous ou après une chimiothérapie à base de platine se battent contre une maladie invalidante, difficile à traiter et associée à un très mauvais pronostic », déclare le professeur Kevin Harrington, spécialiste des traitements biologiques du cancer à l'*Institute of Cancer Research* à Londres et consultant en oncologie clinique au « Royal Marsden NHS Foundation Trust » à Londres. « En tant que cancérologue qui aide les patients à lutter contre cette terrible maladie, j'espère que le nivolumab sera dorénavant disponible aussi largement que possible, afin que ce groupe de patients puisse bénéficier d'une nouvelle option thérapeutique susceptible d'améliorer leur survie globale. »

Cette autorisation se base sur l'étude CheckMate -141 qui a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en octobre dernier. Cette étude de phase 3, randomisée, ouverte et menée au niveau mondial, compare *Opdivo* au traitement choisi par le médecin-investigateur chez des patients âgés de 18 ans ou plus, atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, récidivant ou métastatique, réfractaire aux sels de platine, et qui présentaient une progression de leur tumeur pendant ou au cours des six mois qui ont suivi l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante à base de sels de platine dans le cadre d'une tumeur primitive ou

métastatique. Les traitements choisis par les médecins-investigateurs étaient le méthotrexate, le docétaxel, ou le cétuximab. La survie globale (SG) était le principal critère de jugement de cette étude. Les critères de jugement secondaires incluaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO).

Comme le souligne Scott Cooke, Directeur Général Benelux de Bristol-Myers Squibb, « l'autorisation d'*Opdivo* par la Commission européenne signe la première nouvelle option thérapeutique dans le cancer de la tête et du cou des 10 dernières années. Il s'agit également du premier traitement immuno-oncologique du cancer épidermoïde de la tête et du cou ». Et d'ajouter : « Bristol-Myers Squibb s'engage à améliorer la survie des personnes atteintes d'un cancer. Et maintenant qu'*Opdivo* est approuvé en Europe, nous allons collaborer avec les instances européennes responsables de la santé pour veiller à ce que ces personnes puissent avoir accès le plus rapidement possible à ce traitement. »

L'analyse intermédiaire de cette étude « pivot » a montré qu'*Opdivo* améliore de façon statistiquement significative la survie globale (SG) avec une diminution de 30% du risque de mortalité (HR=0,70 [IC à 95% : 0,53-0,92 ; $p=0,0101$]) et un allongement de la SG médiane de 7,5 mois (IC à 95% : 5,5-9,1) dans le groupe « *Opdivo* » contre 5,1 mois (IC à 95% : 4,0-6,0) dans le groupe « traitement choisi par le médecin-investigateur ». Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement en termes de survie sans progression (SSP) (HR=0,89 ; IC à 95 % : 0,70-1,13) ou de taux de réponse objective (TRO) (respectivement 13,3% [IC à 95% : 9,3-18,3] versus 5,8% [IC à 95% : 2,4-11,6] pour « *Opdivo* » et « le traitement choisi par le médecin-investigateur »). L'autorisation de la CE s'est basée sur les résultats expérimentaux actualisés qui seront présentés à la 53^{ème} réunion annuelle de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

Les résultats rapportés par les patients (PRO pour '*patient reported outcomes*') ont été évalués à l'aide d'instruments de mesure de la qualité de vie élaborés par l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) : les questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 et 3-level EQ-5D. Les patients traités par *Opdivo* présentaient des PRO stables, alors que ceux recevant le traitement choisi par les médecins-investigateurs présentaient des diminutions significatives de leur état fonctionnel (par exemple, des activités physiques, sociales et pour assumer leur rôle) et de leur état de santé, ainsi que davantage de symptômes (tels que fatigue, dyspnée, inappétence, douleurs et problèmes sensoriels).

Le profil de tolérance d'*Opdivo* dans l'étude CheckMate -141 était en ligne avec celui observé dans les études précédentes sur des patients atteints d'un mélanome ou d'un cancer bronchique non-à-petites cellules. Des effets secondaires graves sont survenus chez 49 % des patients traités par *Opdivo*. Les effets secondaires graves les plus fréquents, observés chez au moins 2% des patients traités par *Opdivo*, étaient les suivants : pneumonie, dyspnée, pneumonie de fausse déglutition, insuffisance respiratoire, infection des voies respiratoires et sepsis.

Quelques mots sur le cancer de la tête et du cou ou «cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS)»

Les cancers de la tête et du cou, appelés aussi cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), se développent habituellement au départ des cellules des muqueuses de la tête et du cou, en particulier de la bouche, du nez et de la gorge. Avec 400 000 à 600 000 nouveaux cas par an et 223 000 à 300 000 décès par an, le cancer de la tête et du cou est le septième type de cancer le plus fréquent dans le monde. On estime que le taux de survie à cinq ans d'un cancer métastatique au stade IV est inférieur à 4 %. La plupart des cancers de la tête et du cou (environ 90%) sont des carcinomes épidermoïdes et l'on s'attend à une augmentation de 17% de leur incidence mondiale entre 2012 et 2022. Les facteurs responsables de l'apparition d'un cancer de la tête et du cou sont la consommation de tabac, d'alcool et l'infection par le papillomavirus humain (HPV). Le virus HPV est responsable d'une augmentation rapide des cancers de la tête et du cou dans la sphère bucco-pharyngée en Europe et en Amérique du Nord.

Quelques mots sur *Opdivo*

Opdivo est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PD-1 (*programmed death-1* ou mort cellulaire programmée 1) conçu pour exploiter de façon unique le système immunitaire de l'organisme pour restaurer l'immunité antitumorale. En exploitant le propre système immunitaire de l'organisme pour combattre le cancer, *Opdivo* est devenu une option thérapeutique majeure dans de nombreux cancers.

Le programme phare de développement mondial d'*Opdivo* s'appuie sur l'expertise scientifique de Bristol-Myers Squibb dans le domaine de l'immuno-oncologie et est composé d'un large éventail d'études cliniques à toutes les phases de développement, y compris des études de phase 3 dans plusieurs types de cancers. Actuellement, plus de 25 000 patients ont participé au

programme de développement clinique d'*Opdivo*. Les études sur *Opdivo* ont permis de mieux comprendre le rôle potentiel des biomarqueurs dans le traitement des patients, et plus précisément la façon dont *Opdivo* pourrait aider les patients selon l'expression de la protéine PD-L1.

En juillet 2014, *Opdivo* était le premier inhibiteur du point de contrôle immunitaire PD-1 ayant reçu une autorisation réglementaire de mise sur le marché au niveau mondial. *Opdivo* est actuellement autorisé dans plus de 60 pays, dont les États-Unis, l'Union européenne et le Japon. En octobre 2015, les instances réglementaires ont approuvé l'association immuno-oncologique d'*Opdivo* plus *Yervoy* (de la même firme) dans le traitement du mélanome métastatique. Cette association est actuellement approuvée dans plus de 50 pays, y compris aux États-Unis et dans l'Union européenne.

INDICATIONS D'OPDIVO® APPROUVÉES PAR LA FDA AMÉRICAINE

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Cette indication a été approuvée selon une procédure accélérée sur la base de la survie sans progression. Une approbation définitive dans cette indication est tributaire de la vérification et de la description du bénéfice clinique attesté dans les études de confirmation.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation du codon V600 du gène BRAF de type sauvage.

OPDIVO® (nivolumab) associé à YERVOY® (ipilimumab) est indiqué dans le traitement de patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique. Cette indication a été approuvée selon une procédure accélérée sur la base de la survie sans progression. Une approbation définitive dans cette indication est tributaire de la vérification et de la description du bénéfice clinique attesté dans les études de confirmation.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients porteurs d'aberrations tumorales génomiques touchant EGFR ou ALK doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations génomiques, approuvé par la FDA, avant l'administration d'OPDIVO®.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué dans le traitement de patients présentant un hypernéphrome à un stade avancé et qui ont déjà reçu un traitement anti-angiogénique.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué dans le traitement de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique qui a rechuté ou progressé après une autogreffe de cellules souches

hématopoïétiques et l'administration de brentuximab-vedotin après la greffe. Cette indication a été approuvée selon une procédure accélérée sur la base du taux de réponse globale. Une approbation définitive dans cette indication est tributaire de la vérification et de la description du bénéfice clinique attesté dans les études de confirmation.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué dans le traitement de patients présentant un cancer épidermoïde de la tête et du cou, récidivant ou métastatique, qui progresse sous ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

OPDIVO® (nivolumab) est indiqué dans le traitement de patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou dans les 12 mois qui suivent une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante contenant un sel de platine. Cette indication a été approuvée selon la procédure accélérée sur la base du taux de réponse tumorale et de la durée de la réponse. Une approbation définitive dans cette indication est tributaire de la vérification et de la description du bénéfice clinique dans les études de confirmation.

A propos de Bristol-Myers Squibb Belgique

Bristol-Myers Squibb Belgique est une filiale indirecte appartenant en propriété exclusive à la Société Bristol-Myers Squibb, une société biopharmaceutique d'envergure mondiale dont la mission est de découvrir, de mettre au point et de fournir des médicaments novateurs ayant pour but d'aider les patients à combattre des maladies graves. Pour de plus amples renseignements, visitez le site www.bms.be

Contacts presse

Ketchum

Samantha Lomonaco
Samantha.Lomonaco@ketchum.com
+32 (0)488/790.589

Bristol-Myers Squibb

Sabine de Beuf
Sabine.deBeuf@bms.com
Public Affairs Lead, Benelux
+32 (0)475 26 50 55

IMPORTANT SAFETY INFORMATION

WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated adverse reactions. These immune-mediated reactions may involve any organ system; however, the most common severe immune-mediated adverse reactions are enterocolitis, hepatitis, dermatitis (including toxic epidermal necrolysis), neuropathy, and endocrinopathy. The majority of these immune-mediated reactions initially manifested during treatment; however, a minority occurred weeks to months after discontinuation of YERVOY.

Assess patients for signs and symptoms of enterocolitis, dermatitis, neuropathy, and endocrinopathy and evaluate clinical chemistries including liver function tests (LFTs), adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, and thyroid function tests at baseline and before each dose.

Permanently discontinue YERVOY and initiate systemic high-dose corticosteroid therapy for severe immune-mediated reactions.

Immune-Mediated Pneumonitis

OPDIVO can cause immune-mediated pneumonitis. Fatal cases have been reported. Monitor patients for signs with radiographic imaging and for symptoms of pneumonitis. Administer corticosteroids for Grade 2 or more severe pneumonitis. Permanently discontinue for Grade 3 or 4 and withhold until resolution for Grade 2. In patients receiving OPDIVO monotherapy, fatal cases of immune-mediated pneumonitis have occurred. Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.1% (61/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, immune-mediated pneumonitis occurred in 6% (25/407) of patients.

In Checkmate 205 and 039, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 4.9% (13/263) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.4% (9/263) of patients receiving OPDIVO: Grade 3 (n=1) and Grade 2 (n=8).

Immune-Mediated Colitis

OPDIVO can cause immune-mediated colitis. Monitor patients for signs and symptoms of colitis. Administer corticosteroids for Grade 2 (of more than 5 days duration), 3, or 4 colitis. Withhold OPDIVO monotherapy for Grade 2 or 3 and permanently discontinue for Grade 4 or recurrent colitis upon re-initiation of OPDIVO. When administered with YERVOY, withhold OPDIVO and YERVOY for Grade 2 and permanently discontinue for Grade 3 or 4 or recurrent colitis. In patients receiving OPDIVO monotherapy, immune-mediated colitis occurred in 2.9% (58/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, immune-mediated colitis occurred in 26% (107/407) of patients including three fatal cases.

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, severe, life-threatening, or fatal (diarrhea of ≥ 7 stools above baseline, fever, ileus, peritoneal signs; Grade 3-5) immune-mediated enterocolitis occurred in 34 (7%) patients. Across all YERVOY-treated patients in that study (n=511), 5 (1%) developed intestinal perforation, 4 (0.8%) died as a result of complications, and 26 (5%) were hospitalized for severe enterocolitis.

Immune-Mediated Hepatitis

OPDIVO can cause immune-mediated hepatitis. Monitor patients for abnormal liver tests prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids for Grade 2 or greater transaminase elevations. Withhold for Grade 2 and permanently discontinue for Grade 3 or 4 immune-mediated hepatitis. In patients receiving OPDIVO monotherapy, immune-mediated hepatitis occurred in 1.8% (35/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, immune-mediated hepatitis occurred in 13% (51/407) of patients.

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, severe, life-threatening, or fatal hepatotoxicity (AST or ALT elevations $>5x$ the ULN or total bilirubin elevations $>3x$ the ULN; Grade 3-5) occurred in 8 (2%) patients, with fatal hepatic failure in 0.2% and hospitalization in 0.4%.

Immune-Mediated Neuropathies

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, 1 case of fatal Guillain-Barré syndrome and 1 case of severe (Grade 3) peripheral motor neuropathy were reported.

Immune-Mediated Endocrinopathies

OPDIVO can cause immune-mediated hypophysitis, immune-mediated adrenal insufficiency, autoimmune thyroid disorders, and Type 1 diabetes mellitus. Monitor patients for signs and symptoms of hypophysitis, signs and symptoms of adrenal insufficiency, thyroid function prior to and periodically during treatment, and hyperglycemia. Administer hormone replacement as clinically indicated and corticosteroids for Grade 2 or greater hypophysitis. Withhold for Grade 2 or 3 and permanently discontinue for Grade 4 hypophysitis. Administer corticosteroids for Grade 3 or 4 adrenal insufficiency. Withhold for Grade 2 and permanently discontinue for Grade 3 or 4 adrenal insufficiency. Administer hormone-replacement therapy for hypothyroidism. Initiate medical management for control of hyperthyroidism. Withhold OPDIVO for Grade 3 and permanently discontinue for Grade 4 hyperglycemia.

In patients receiving OPDIVO monotherapy, hypophysitis occurred in 0.6% (12/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, hypophysitis occurred in 9% (36/407) of patients. In patients receiving OPDIVO monotherapy, adrenal insufficiency occurred in 1% (20/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, adrenal insufficiency occurred in 5% (21/407) of patients. In patients receiving OPDIVO monotherapy, hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 9% (171/1994) of patients. Hyperthyroidism occurred in 2.7% (54/1994) of patients receiving OPDIVO monotherapy. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 22% (89/407) of patients. Hyperthyroidism occurred in 8% (34/407) of patients receiving OPDIVO with

YERVOY. In patients receiving OPDIVO monotherapy, diabetes occurred in 0.9% (17/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, diabetes occurred in 1.5% (6/407) of patients.

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, severe to life-threatening immune-mediated endocrinopathies (requiring hospitalization, urgent medical intervention, or interfering with activities of daily living; Grade 3-4) occurred in 9 (1.8%) patients. All 9 patients had hypopituitarism, and some had additional concomitant endocrinopathies such as adrenal insufficiency, hypogonadism, and hypothyroidism. 6 of the 9 patients were hospitalized for severe endocrinopathies.

Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

OPDIVO can cause immune-mediated nephritis. Monitor patients for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids for Grades 2-4 increased serum creatinine. Withhold OPDIVO for Grade 2 or 3 and permanently discontinue for Grade 4 increased serum creatinine. In patients receiving OPDIVO monotherapy, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 1.2% (23/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 2.2% (9/407) of patients.

Immune-Mediated Skin Adverse Reactions and Dermatitis

OPDIVO can cause immune-mediated rash, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some cases with fatal outcome. Administer corticosteroids for Grade 3 or 4 rash. Withhold for Grade 3 and permanently discontinue for Grade 4 rash. For symptoms or signs of SJS or TEN, withhold OPDIVO and refer the patient for specialized care for assessment and treatment; if confirmed, permanently discontinue. In patients receiving OPDIVO monotherapy, immune-mediated rash occurred in 9% (171/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, immune-mediated rash occurred in 22.6% (92/407) of patients.

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, severe, life-threatening, or fatal immune-mediated dermatitis (eg, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or rash complicated by full thickness dermal ulceration, or necrotic, bullous, or hemorrhagic manifestations; Grade 3-5) occurred in 13 (2.5%) patients. 1 (0.2%) patient died as a result of toxic epidermal necrolysis. 1 additional patient required hospitalization for severe dermatitis.

Immune-Mediated Encephalitis

OPDIVO can cause immune-mediated encephalitis. Evaluation of patients with neurologic symptoms may include, but not be limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture. Withhold OPDIVO in patients with new-onset moderate to severe neurologic signs or symptoms and evaluate to rule out other causes. If other etiologies are ruled out, administer corticosteroids and permanently discontinue OPDIVO for immune-mediated encephalitis. In patients receiving OPDIVO monotherapy, encephalitis occurred in 0.2% (3/1994) of patients. Fatal limbic encephalitis occurred in one patient after 7.2 months of exposure despite discontinuation of

OPDIVO and administration of corticosteroids. Encephalitis occurred in one patient receiving OPDIVO with YERVOY (0.2%) after 1.7 months of exposure.

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Based on the severity of adverse reaction, permanently discontinue or withhold treatment, administer high-dose corticosteroids, and, if appropriate, initiate hormone-replacement therapy. Across clinical trials of OPDIVO the following clinically significant immune-mediated adverse reactions occurred in <1.0% of patients receiving OPDIVO: uveitis, iritis, pancreatitis, facial and abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, systemic inflammatory response syndrome, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), myositis, myocarditis, rhabdomyolysis, motor dysfunction, vasculitis, and myasthenic syndrome.

Infusion Reactions

OPDIVO can cause severe infusion reactions, which have been reported in <1.0% of patients in clinical trials. Discontinue OPDIVO in patients with Grade 3 or 4 infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with Grade 1 or 2. In patients receiving OPDIVO monotherapy, infusion-related reactions occurred in 6.4% (127/1994) of patients. In patients receiving OPDIVO with YERVOY, infusion-related reactions occurred in 2.5% (10/407) of patients.

Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO

Complications, including fatal events, occurred in patients who received allogeneic HSCT after OPDIVO. Outcomes were evaluated in 17 patients from Checkmate 205 and 039, who underwent allogeneic HSCT after discontinuing OPDIVO (15 with reduced-intensity conditioning, 2 with myeloablative conditioning). Thirty-five percent (6/17) of patients died from complications of allogeneic HSCT after OPDIVO. Five deaths occurred in the setting of severe or refractory GVHD. Grade 3 or higher acute GVHD was reported in 29% (5/17) of patients. Hyperacute GVHD was reported in 20% (n=2) of patients. A steroid-requiring febrile syndrome, without an identified infectious cause, was reported in 35% (n=6) of patients. Two cases of encephalitis were reported: Grade 3 (n=1) lymphocytic encephalitis without an identified infectious cause, and Grade 3 (n=1) suspected viral encephalitis. Hepatic veno-occlusive disease (VOD) occurred in one patient, who received reduced-intensity conditioned allogeneic HSCT and died of GVHD and multi-organ failure. Other cases of hepatic VOD after reduced-intensity conditioned allogeneic HSCT have also been reported in patients with lymphoma who received a PD-1 receptor blocking antibody before transplantation. Cases of fatal hyperacute GVHD have also been reported. These complications may occur despite intervening therapy between PD-1 blockade and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for early evidence of transplant-related complications such as hyperacute GVHD, severe (Grade 3 to 4) acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic VOD, and other immune-mediated adverse reactions, and intervene promptly.

Embryo-Fetal Toxicity

Based on their mechanisms of action, OPDIVO and YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with an OPDIVO- or YERVOY- containing regimen and for at least 5 months after the last dose of OPDIVO.

Lactation

It is not known whether OPDIVO or YERVOY is present in human milk. Because many drugs, including antibodies, are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from an OPDIVO-containing regimen, advise women to discontinue breastfeeding during treatment. Advise women to discontinue nursing during treatment with YERVOY and for 3 months following the final dose.

Serious Adverse Reactions

In Checkmate 037, serious adverse reactions occurred in 41% of patients receiving OPDIVO (n=268). Grade 3 and 4 adverse reactions occurred in 42% of patients receiving OPDIVO. The most frequent Grade 3 and 4 adverse drug reactions reported in 2% to <5% of patients receiving OPDIVO were abdominal pain, hyponatremia, increased aspartate aminotransferase, and increased lipase. In Checkmate 066, serious adverse reactions occurred in 36% of patients receiving OPDIVO (n=206). Grade 3 and 4 adverse reactions occurred in 41% of patients receiving OPDIVO. The most frequent Grade 3 and 4 adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of patients receiving OPDIVO were gamma-glutamyltransferase increase (3.9%) and diarrhea (3.4%). In Checkmate 067, serious adverse reactions (73% and 37%), adverse reactions leading to permanent discontinuation (43% and 14%) or to dosing delays (55% and 28%), and Grade 3 or 4 adverse reactions (72% and 44%) all occurred more frequently in the OPDIVO plus YERVOY arm (n=313) relative to the OPDIVO arm (n=313). The most frequent ($\geq 10\%$) serious adverse reactions in the OPDIVO plus YERVOY arm and the OPDIVO arm, respectively, were diarrhea (13% and 2.6%), colitis (10% and 1.6%), and pyrexia (10% and 0.6%). In Checkmate 017 and 057, serious adverse reactions occurred in 46% of patients receiving OPDIVO (n=418). The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were pneumonia, pulmonary embolism, dyspnea, pyrexia, pleural effusion, pneumonitis, and respiratory failure. In Checkmate 025, serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving OPDIVO (n=406). The most frequent serious adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of patients were acute kidney injury, pleural effusion, pneumonia, diarrhea, and hypercalcemia. In Checkmate 205 and 039, among all patients (safety population [n=263]), adverse reactions leading to discontinuation (4.2%) or to dosing delays (23%) occurred. The most frequent serious adverse reactions reported in $\geq 1\%$ of patients were infusion-related reaction, pneumonia, pleural effusion, pyrexia, rash and pneumonitis. Ten patients died from causes other than disease progression, including 6 who died from complications of allogeneic HSCT. Serious adverse reactions occurred in 21% of patients in the safety population (n=263) and 27% of patients in the subset of patients evaluated for efficacy (efficacy population [n=95]). In Checkmate 141, serious adverse reactions occurred in 49% of patients receiving OPDIVO. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were pneumonia, dyspnea, respiratory failure, respiratory tract infections, and sepsis. In Checkmate 275, serious adverse reactions occurred in 54% of patients

receiving OPDIVO (n=270). The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were urinary tract infection, sepsis, diarrhea, small intestine obstruction, and general physical health deterioration.

Common Adverse Reactions

In Checkmate 037, the most common adverse reaction ($\geq 20\%$) reported with OPDIVO (n=268) was rash (21%). In Checkmate 066, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) reported with OPDIVO (n=206) vs dacarbazine (n=205) were fatigue (49% vs 39%), musculoskeletal pain (32% vs 25%), rash (28% vs 12%), and pruritus (23% vs 12%). In Checkmate 067, the most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in the OPDIVO plus YERVOY arm (n=313) were fatigue (59%), rash (53%), diarrhea (52%), nausea (40%), pyrexia (37%), vomiting (28%), and dyspnea (20%). The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in the OPDIVO (n=313) arm were fatigue (53%), rash (40%), diarrhea (31%), and nausea (28%). In Checkmate 017 and 057, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) in patients receiving OPDIVO (n=418) were fatigue, musculoskeletal pain, cough, dyspnea, and decreased appetite. In Checkmate 025, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) reported in patients receiving OPDIVO (n=406) vs everolimus (n=397) were asthenic conditions (56% vs 57%), cough (34% vs 38%), nausea (28% vs 29%), rash (28% vs 36%), dyspnea (27% vs 31%), diarrhea (25% vs 32%), constipation (23% vs 18%), decreased appetite (23% vs 30%), back pain (21% vs 16%), and arthralgia (20% vs 14%). In Checkmate 205 and 039, among all patients (safety population [n=263]) and the subset of patients in the efficacy population (n=95), respectively, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were fatigue (32% and 43%), upper respiratory tract infection (28% and 48%), pyrexia (24% and 35%), diarrhea (23% and 30%), and cough (22% and 35%). In the subset of patients in the efficacy population (n=95), the most common adverse reactions also included rash (31%), musculoskeletal pain (27%), pruritus (25%), nausea (23%), arthralgia (21%), and peripheral neuropathy (21%). In Checkmate 141, the most common adverse reactions ($\geq 10\%$) in patients receiving OPDIVO were cough and dyspnea at a higher incidence than investigator's choice. In Checkmate 275, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) reported in patients receiving OPDIVO (n=270) were fatigue (46%), musculoskeletal pain (30%), nausea (22%), and decreased appetite (22%).

In a separate Phase 3 study of YERVOY 3 mg/kg, the most common adverse reactions ($\geq 5\%$) in patients who received YERVOY at 3 mg/kg were fatigue (41%), diarrhea (32%), pruritus (31%), rash (29%), and colitis (8%).

Checkmate Trials and Patient Populations

Checkmate 067 - advanced melanoma alone or in combination with YERVOY; **Checkmate 037 and 066** - advanced melanoma; **Checkmate 017** - squamous non-small cell lung cancer (NSCLC); **Checkmate 057** - non-squamous NSCLC; **Checkmate 025** - renal cell carcinoma; **Checkmate 205/039** - classical Hodgkin lymphoma; **Checkmate 141** - squamous cell carcinoma of the head and neck; **Checkmate 275** - urothelial carcinoma.

Please see U.S. Full Prescribing Information for OPDIVO and YERVOY, including **Boxed WARNING regarding immune-mediated adverse reactions for YERVOY**.

About the Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Collaboration

In 2011, through a collaboration agreement with Ono Pharmaceutical Co., Ltd (Ono), Bristol-Myers Squibb expanded its territorial rights to develop and commercialize *Opdivo* globally except in Japan, South Korea and Taiwan, where Ono had retained all rights to the compound at the time. On July 23, 2014, Bristol-Myers Squibb and Ono further expanded the companies' strategic collaboration agreement to jointly develop and commercialize multiple immunotherapies – as single agents and combination regimens – for patients with cancer in Japan, South Korea and Taiwan.

About Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb is a global biopharmaceutical company whose mission is to discover, develop and deliver innovative medicines that help patients prevail over serious diseases. For more information about Bristol-Myers Squibb, visit us at BMS.com or follow us on [LinkedIn](#), [Twitter](#), [YouTube](#) and [Facebook](#).

Bristol-Myers Squibb Forward-Looking Statement

This press release contains "forward-looking statements" as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995 regarding the research, development and commercialization of pharmaceutical products. Such forward-looking statements are based on current expectations and involve inherent risks and uncertainties, including factors that could delay, divert or change any of them, and could cause actual outcomes and results to differ materially from current expectations. No forward-looking statement can be guaranteed. Forward-looking statements in this press release should be evaluated together with the many uncertainties that affect Bristol-Myers Squibb's business, particularly those identified in the cautionary factors discussion in Bristol-Myers Squibb's Annual Report on Form 10-K for the year ended December 31, 2016 in our Quarterly Reports on Form 10-Q and our Current Reports on Form 8-K. Bristol-Myers Squibb undertakes no obligation to publicly update any forward-looking statement, whether as a result of new information, future events or otherwise.