



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 novembre 2018
EMA/852828/2018
EMA/H/C/WS1278

Avis favorable sur la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Opdivo (nivolumab) et Yervoy (ipilimumab)

Résultats du réexamen

Le 15 novembre 2018, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a recommandé l'octroi de la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments Opdivo (nivolumab) et Yervoy (ipilimumab). La modification concerne l'utilisation combinée des deux médicaments pour le traitement de l'hypernéphrome (cancer du rein). La société ayant fait la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché est Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Le 26 juillet 2018, le CHMP avait initialement adopté un avis défavorable quant à l'utilisation d'Opdivo et Yervoy pour le traitement de l'hypernéphrome. À la demande de la société, le CHMP a réexaminé cet avis. À la suite du réexamen, le CHMP a adopté un avis favorable définitif le 15 novembre 2018 recommandant l'octroi de la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Opdivo et Yervoy, mais a demandé à la société de réaliser une étude afin de recueillir davantage de données.

Qu'est-ce qu'Opdivo et Yervoy?

Opdivo et Yervoy sont des médicaments indiqués dans le traitement du cancer. Ils contiennent respectivement les substances actives nivolumab et ipilimumab.

Opdivo est autorisé depuis juin 2015. Il est déjà utilisé seul pour le traitement de l'hypernéphrome chez des patients qui ont été précédemment traités par d'autres médicaments anticancéreux. Il est également utilisé pour d'autres types de cancer, à savoir: le mélanome (un cancer de la peau), le cancer du poumon non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin classique (un cancer du sang), le carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou, et le cancer urothélial (de la vessie).

Yervoy est autorisé depuis juillet 2011. Il est également indiqué pour le traitement du mélanome avancé chez l'adulte.

De plus amples informations sur les utilisations actuelles d'[Opdivo](#) et de [Yervoy](#) sont disponibles sur le site web de l'Agence.



Dans quel cas Opdivo et Yervoy doivent-ils être utilisés?

Opdivo et Yervoy doivent être utilisés ensemble chez des patients atteints d'un hyperréphrome n'ayant jamais été traité, et considéré comme présentant un risque modéré à élevé d'aggravation.

Comment Opdivo et Yervoy agissent-ils?

Les substances actives des deux médicaments, le nivolumab et l'ipilimumab, sont des anticorps monoclonaux; ce type de protéine a été conçu pour reconnaître et se fixer sur une cible spécifique.

Le nivolumab se fixe sur un récepteur appelé PD-1 qui est présent sur certaines cellules du système immunitaire, appelées cellules «T». Les cellules cancéreuses peuvent produire des protéines (PD-L1 et PD-L2) qui se fixent sur ce récepteur et neutralisent l'activité des cellules T, les empêchant ainsi d'attaquer le cancer. En se fixant sur le récepteur, le nivolumab empêche les protéines PD-L1 et PD-L2 de rendre les cellules T inactives, et augmente ainsi la capacité du système immunitaire à tuer les cellules cancéreuses.

L'ipilimumab se fixe à une protéine appelée «CTLA-4» qui contrôle l'activité des cellules T, et bloque l'activité de cette protéine. En bloquant la CTLA-4, l'ipilimumab entraîne l'activation et l'augmentation des cellules T, qui pénètrent dans les tumeurs et tuent les cellules tumorales.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats d'une étude principale portant sur 1 096 patients atteints d'un hyperréphrome n'ayant pas fait l'objet d'un traitement antérieur. L'étude a comparé le traitement par Opdivo et Yervoy à un traitement par un autre médicament contre le cancer, le sunitinib. L'étude a permis d'analyser la réponse des patients au traitement et leur durée de vie, ou leur durée de vie sans aggravation de la maladie.

Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit à l'avis négatif initial?

Malgré les améliorations observées en termes de survie chez des patients naïfs de traitement auxquels l'association d'Opdivo et de Yervoy a été administrée par rapport au sunitinib, aucun élément n'a permis d'établir que Yervoy contribuait à ces résultats, et, si tel était le cas, dans quelle mesure. L'on sait qu'Opdivo seul produit des bénéfices chez des patients atteints d'un hyperréphrome ayant été précédemment traités. En d'autres termes, le CHMP n'avait aucun moyen de savoir si l'ajout de Yervoy à Opdivo pouvait produire un bénéfice supplémentaire. Parallèlement, l'association avec Yervoy a donné lieu à davantage d'effets indésirables que ceux observés sous Opdivo seul.

Dès lors, à ce stade, le CHMP considérait que l'association ne pouvait être approuvée en raison d'une connaissance incomplète quant à la contribution de Yervoy.

Que s'est-il passé durant le réexamen?

Au cours du réexamen, le CHMP a procédé à une nouvelle analyse de l'ensemble des données et a consulté un groupe de cancérologues et de patients atteints d'un cancer. Le CHMP a également étudié l'éventualité de demander la collecte de données supplémentaires à la suite de l'autorisation de l'association.

Quelles ont été les conclusions du CHMP à la suite du réexamen?

Le CHMP a considéré que les résultats de l'étude principale comparant Opdivo et Yervoy au sunitinib démontraient une augmentation cliniquement importante de la survie des patients ayant reçu cette association, et que les effets indésirables étaient considérés comme acceptables. Bien que la contribution exacte de Yervoy n'ait pas été clairement précisée, le CHMP a réévalué les données d'autres études cliniques et non cliniques, y compris des études portant sur l'association dans d'autres types de cancer pertinents, et a considéré que le bénéfice de Yervoy dans l'association avait été suffisamment démontré. Par conséquent, le CHMP a estimé que les bénéfices de l'association sont nettement supérieurs aux risques et a dès lors recommandé l'octroi de la modification de l'autorisation de mise sur le marché. Toutefois, la société doit réaliser une étude visant à déterminer, d'une part, la contribution exacte de Yervoy dans l'association et, d'autre part, si les risques pourraient être encore réduits.