



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55238/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*nivolumab*)

Aperçu d'Opdivo et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

Qu'est-ce qu'Opdivo et dans quel cas est-il utilisé?

Opdivo est un médicament anticancéreux utilisé pour traiter les personnes souffrant:

- d'un mélanome (un type de cancer de la peau). Opdivo est utilisé seul ou avec un autre médicament anticancéreux, l'ipilimumab, dans le traitement des adultes dont le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou ne peut pas être retiré par voie chirurgicale. Il est également utilisé seul chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour retirer un mélanome qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou ailleurs dans le corps;
- d'un cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui s'est propagé localement ou à d'autres parties du corps. Opdivo est utilisé seul chez des patients ayant été antérieurement traités par d'autres médicaments anticancéreux (chimiothérapie);
- d'un carcinome des cellules rénales (un cancer du rein) avancé. Opdivo est utilisé seul chez des patients ayant été antérieurement traités par d'autres médicaments anticancéreux; il est utilisé en association avec l'ipilimumab (un autre médicament anticancéreux) chez les patients atteints d'une maladie non traitée antérieurement et considérée comme présentant un risque modéré ou élevé d'aggravation.
- d'un lymphome de Hodgkin classique, un cancer des lymphocytes (un type de globule blanc), qui n'a pas régressé ou qui a récidivé après une autogreffe de cellules souches (procédure par laquelle la moelle osseuse est remplacée par les propres cellules souches du patient afin de constituer une nouvelle moelle osseuse qui produise des cellules sanguines saines). Opdivo est utilisé seul après un traitement par brentuximab védotine (un autre médicament anticancéreux);
- d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (SCCHN) qui a récidivé ou s'est propagé à d'autres parties du corps. Opdivo est utilisé seul chez des patients dont le cancer est en progression malgré un traitement par des médicaments anticancéreux à base de platine;
- d'un cancer urothélial (de la vessie et des voies urinaires) qui s'est propagé localement et ne peut pas être retiré par voie chirurgicale ou qui a atteint d'autres parties du corps. Il est utilisé seul lorsque le traitement par des médicaments anticancéreux à base de platine n'a pas fonctionné.



Opdivo contient la substance active nivolumab.

Comment Opdivo est-il utilisé?

Le traitement par Opdivo doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Opdivo est administré sous forme de perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. La dose à administrer et la fréquence d'administration dépendent de la maladie et de la façon dont il est utilisé, à savoir seul ou en association avec l'ipilimumab. Le médecin devra peut-être espacer les doses si certains effets indésirables se manifestent, ou arrêter complètement le traitement si les effets indésirables sont sévères.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation d'Opdivo, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.

Comment Opdivo agit-il?

La substance active d'Opdivo, le nivolumab, est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui a été conçu pour reconnaître et se fixer à un récepteur (cible), 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.

Quels sont les bénéfices d'Opdivo démontrés au cours des études?

Mélanome

Opdivo utilisé seul a été étudié dans le cadre de deux études principales menées auprès d'adultes souffrant d'un mélanome à un stade avancé et n'ayant pas subi de chirurgie. La première étude, qui portait sur 418 patients souffrant d'un mélanome avancé non traité antérieurement, a montré que les patients traités par Opdivo survivaient plus longtemps que ceux qui recevaient le médicament anticancéreux dacarbazine: une proportion de 73 % des patients traités par Opdivo était encore en vie au bout de 12 mois, contre 42 % des patients qui se voyaient administrer de la dacarbazine. La deuxième étude portait sur 405 patients atteints d'un mélanome avancé, dont la maladie avait empiré malgré un traitement antérieur par un médicament anticancéreux. Dans cette étude, lors de laquelle les patients ont été suivis pendant au moins 6 mois, environ 32 % (38 sur 120) des patients ayant reçu Opdivo ont répondu au traitement et ont présenté une réduction tumorale, contre environ 11 % (5 sur 47) des patients ayant reçu un traitement choisi par le chercheur (dacarbazine ou association de carboplatine et de paclitaxel).

Une troisième étude, portant sur 906 adultes atteints d'un mélanome et qui avaient subi une intervention chirurgicale et présentaient un risque élevé de récurrence du cancer, visait à comparer Opdivo à l'ipilimumab. Les patients traités par Opdivo ont vécu en moyenne 31 mois avant la récurrence du cancer, avant l'apparition d'un nouveau mélanome ou avant de décéder, contre 24 mois pour les patients traités par l'ipilimumab.

Une quatrième étude, incluant 945 patients adultes atteints d'un mélanome avancé et non traités antérieurement a porté sur les effets d'Opdivo utilisé en association avec l'ipilimumab, d'Opdivo utilisé seul, ou de l'ipilimumab utilisé seul. Les patients qui ont reçu Opdivo associé à l'ipilimumab ont vécu en moyenne 11,5 mois supplémentaires sans voir leur maladie s'aggraver, contre 6,9 mois pour les

patients traités uniquement par Opdivo. Les patients qui ont reçu uniquement de l'ipilimumab ont vécu en moyenne 2,9 mois sans voir leur maladie s'aggraver. La proportion de patients en vie après deux ans de traitement par Opdivo et ipilimumab était plus grande (64 %) qu'après deux ans de traitement par Opdivo seul (59 %) ou ipilimumab seul (45 %). L'étude portait à la fois sur des patients dont les cellules cancéreuses avaient produit des niveaux élevés de PD-L1 et sur des patients dont les cellules cancéreuses avaient produit de faibles niveaux de PD-L1. Des améliorations concernant la durée pendant laquelle les patients ont vécu sans aggravation de leur maladie en étant traités par Opdivo en association avec l'ipilimumab par rapport au traitement par Opdivo utilisé seul n'ont été constatées que chez les patients dont les cellules cancéreuses avaient produit de faibles niveaux de PD-L1.

CPNPC

Pour les CPNPC non squameux, une étude principale a été réalisée sur 582 adultes dont la maladie avait progressé malgré les traitements antérieurs. La durée moyenne de survie des patients traités par Opdivo était de 12,2 mois, contre 9,4 mois chez les patients sous docétaxel.

Dans les cas de CPNPC squameux, une étude portant sur 272 adultes a montré que les patients ayant reçu Opdivo avaient survécu 9,2 mois, contre 6,0 mois chez les patients ayant reçu du docétaxel. Des informations complémentaires provenant d'une autre étude ont également été fournies; elles indiquaient qu'Opdivo pouvait susciter une réponse chez les patients atteints de CPNPC squameux dont la maladie avait progressé malgré plusieurs traitements antérieurs.

Carcinome des cellules rénales avancé

Opdivo a été comparé à l'évérolimus (un autre médicament anticancéreux) dans une étude principale portant sur 821 patients atteints d'un carcinome des cellules rénales avancé dont la maladie avait progressé malgré de précédents traitements. Les patients qui ont reçu Opdivo ont survécu pendant 25,0 mois, contre 19,6 mois pour les patients ayant reçu de l'évérolimus.

Une étude principale portant sur 1 096 adultes atteints d'un carcinome des cellules rénales avancé précédemment non traité visait à comparer le traitement par Opdivo et l'ipilimumab au traitement par un autre médicament anticancéreux contre le carcinome des cellules rénales, le sunitinib. Les résultats ont montré que, parmi les patients présentant un risque modéré ou élevé de voir leur cancer s'aggraver, ceux auxquels l'association de médicaments avait été administrée ont vécu dans l'ensemble plus longtemps que ceux qui avaient reçu le sunitinib. Après 24 mois, 66,5 % des patients recevant l'association de médicaments étaient en vie, contre 52,9 % dans le groupe sunitinib. En outre, 41,6 % des patients (177 sur 423) ont répondu au traitement utilisant l'association de médicaments, contre 26,5 % (112 sur 416) des patients ayant reçu le sunitinib. La durée de vie des patients avant l'aggravation de leur maladie était de 11,6 mois chez les patients recevant l'association de médicaments, contre 8,4 chez les patients sous sunitinib.

Lymphome de Hodgkin classique

Opdivo a été étudié dans le cadre d'une étude principale et d'une étude justificative réalisées auprès de 95 adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique dont la maladie n'avait pas répondu ou était réapparue à la suite de l'autogreffe de cellules souches et du traitement par brentuximab védotine. Opdivo a été utilisé seul et n'a été comparé à aucun autre médicament. Après traitement, les cellules cancéreuses avaient partiellement ou complètement disparu chez près de 66 % des patients (63 sur 95).

SCCHN

Opdivo a été étudié dans le cadre d'une étude principale réalisée auprès de 361 adultes atteints de SCCHN dont le cancer avait progressé malgré un traitement antérieur par médicaments à base de platine. Opdivo a été utilisé seul et a été comparé à un autre médicament anticancéreux (cétuximab, méthotrexate ou docétaxel) choisi par le médecin traitant. Les patients qui ont reçu Opdivo ont survécu en moyenne 7,5 mois, contre 5,1 mois pour les patients ayant reçu d'autres traitements.

Cancer urothélial

Opdivo a été étudié dans le cadre d'une étude principale réalisée auprès de 270 adultes atteints de cancer urothélial dont la maladie avait progressé ou était réapparue malgré un traitement antérieur par médicaments à base de platine. Opdivo a été utilisé seul et n'a été comparé à aucun autre médicament. Dans cette étude, 20 % des patients (54 sur 270) ont répondu au traitement et ont vu la taille de leur tumeur se réduire.

Quels sont les risques associés à l'utilisation d'Opdivo?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Opdivo (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont les suivants: fatigue, diarrhée, nausées (sensation de malaise), éruptions cutanées et démangeaisons, douleurs articulaires, musculaires et osseuses, et hypothyroïdie (sous-activité de la glande thyroïde); la plupart d'entre eux sont légers à modérés en termes de sévérité. D'autres effets indésirables couramment observés sous Opdivo en association avec l'ipilimumab, pour la plupart également d'intensité légère ou modérée, sont les suivants: pyrexie (fièvre), troubles de la glande thyroïde, perte d'appétit, vomissements, colite (inflammation de l'intestin), douleurs abdominales (maux de ventre), maux de tête et difficultés respiratoires.

De même, Opdivo est généralement associé à des effets indésirables liés à l'activité du système immunitaire sur les organes du corps. La plupart de ces effets cesseront sous l'action d'un traitement approprié ou à l'arrêt d'Opdivo.

Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions associés à Opdivo, voir la notice.

Pourquoi Opdivo est-il autorisé?

L'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices d'Opdivo avaient été prouvés de façon convaincante chez les patients atteints de certains cancers avancés (mélanome, CPNPC, carcinome des cellules rénales ou SCCHN) étant donné qu'il accroît soit la durée de survie des patients, soit la durée pendant laquelle ceux-ci peuvent vivre sans voir leur maladie s'aggraver.

Dans les études portant sur le cancer urothélial pour lequel d'autres traitements avaient échoué, les patients ont répondu au traitement par Opdivo. Les études relatives au lymphome de Hodgkin classique portaient seulement sur un petit nombre de patients. Toutefois, des taux de réponse élevés ont été constatés chez ces patients, pour lesquels d'autres traitements avaient échoué ou qui ne disposaient que de peu d'autres solutions thérapeutiques.

Les effets indésirables d'Opdivo ont été jugés gérables au moyen de mesures appropriées et étaient moins importants que les bénéfices. L'Agence a donc estimé que les bénéfices d'Opdivo sont supérieurs à ses risques et a recommandé que l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE soit approuvée.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace d'Opdivo?

La société qui commercialise Opdivo fournira des kits pédagogiques aux médecins censés prescrire Opdivo. Ces kits contiendront des informations sur les modalités d'administration d'Opdivo, la gestion des effets indésirables, notamment ceux liés à l'activité du système immunitaire, et les risques possibles pour les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique qui subissent une transplantation allogénique de cellules souches (transplantation de cellules souches provenant d'un donneur). Elle fournira également une carte d'avertissement à l'intention des patients mentionnant les risques liés au médicament et indiquant quand contacter leur médecin s'ils ressentent des symptômes. La société fournira également des données complémentaires sur les bénéfices à long terme d'Opdivo et réalisera des études dans le but d'identifier les patients ayant le plus de chances de tirer un bénéfice du traitement par ce médicament.

Étant donné que l'on ne sait pas clairement dans quelle mesure l'ilimumab contribue aux bénéfices lorsqu'il est administré en association avec Opdivo chez les patients atteints d'un carcinome des cellules rénales avancé, la société doit réaliser une étude visant à déterminer la contribution précise d'ipilimumab et à établir si les risques associés à l'ipilimumab peuvent encore être davantage réduits.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace d'Opdivo ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation d'Opdivo sont surveillées en permanence. Les effets secondaires rapportés avec Opdivo sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

Autres informations relatives à Opdivo:

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE a été délivrée pour Opdivo, le 19 juin 2015.

Des informations sur Opdivo sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Dernière mise à jour du présent aperçu: 12-2018.