



28 février 2020
EMA/92336/2020
EMEA/H/C/WS/1372

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

Bristol-Meyers Squibb Pharma EEIG a retiré sa demande d'utilisation d'Opdivo et de Yervoy pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique n'ayant pas fait l'objet d'un traitement antérieur.

La société a retiré sa demande le 30 janvier 2020.

Qu'est-ce qu'Opdivo et qu'est-ce que Yervoy et dans quel cas sont-ils utilisés?

Opdivo et Yervoy sont des médicaments anticancéreux. Ils contiennent respectivement les substances actives nivolumab et ipilimumab.

Opdivo est autorisé dans l'UE depuis juin 2015. Il est déjà utilisé seul dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez des patients qui ont été précédemment traités par d'autres médicaments anticancéreux. Il est également utilisé dans le traitement d'autres types de cancer, à savoir: le mélanome (un cancer de la peau), le carcinome des cellules rénales (un cancer du rein), le lymphome de Hodgkin (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 dans l'UE depuis juillet 2011. Il est utilisé dans le traitement du mélanome et du carcinome des cellules rénales.

Des informations complémentaires sur les utilisations actuelles d'Opdivo et de Yervoy sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo et ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yervoy.

Quelle modification la société avait-elle demandée?

La société a demandé que l'indication soit étendue de manière à ajouter l'utilisation combinée d'Opdivo et de Yervoy chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, non traité



antérieurement et s'étant propagé à d'autres parties du corps (métastatique), et dont le cancer ne présente pas de mutations (changements) des gènes appelés EGFR et ALK.

Comment Opdivo et Yervoy agissent-ils?

Dans le cas du cancer du poumon non à petites cellules métastatique, Opdivo et Yervoy devraient fonctionner de la même manière que dans leurs utilisations actuelles.

Les substances actives de ces médicaments, le nivolumab et l'ipilimumab, sont des anticorps monoclonaux; ce type de protéine a été conçu pour reconnaître des cibles spécifiques dans l'organisme et se fixer sur celles-ci.

Le nivolumab se fixe sur un récepteur (cible) appelé PD-1, qui est présent sur des 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 son activité. En bloquant la CTLA-4, l'ipilimumab entraîne l'activation des cellules T, qui 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 portant sur 1 739 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique n'ayant pas fait l'objet d'un traitement antérieur. L'étude a comparé le traitement combinant Opdivo et Yervoy, le traitement combinant deux médicaments anticancéreux à base de platine, et le traitement par les deux médicaments à base de platine et Opdivo. L'étude portait sur la durée de vie des patients et sur la durée de vie des patients avant que la maladie ne s'aggrave.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après que l'Agence européenne des médicaments eut évalué les informations initiales présentées par la société et préparé des questions à son intention. Après l'évaluation par l'Agence des réponses apportées par la société aux questions, certains aspects problématiques demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation de l'Agence à ce stade?

Sur la base de l'examen des informations et de la réponse de la société aux questions de l'Agence, au moment du retrait, l'Agence avait des réserves et estimait à ce stade que le traitement combinant Opdivo et Yervoy n'aurait pas pu être autorisé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules n'ayant pas fait l'objet d'un traitement antérieur.

Au cours de l'étude, la façon dont le traitement a été mis en place a considérablement changé à plusieurs reprises et des réserves ont été émises quant à la façon dont la société avait traité les données. En outre, les résultats de l'étude pour les différents groupes de patients étaient incohérents. Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis de l'Agence était qu'il n'était pas possible de parvenir à des conclusions fiables sur l'efficacité du traitement et, dès lors, l'Agence ne pouvait pas

conclure que les bénéfices de l'administration combinée d'Opdivo et de Yervoy pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules étaient supérieurs à ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa [lettre](#) notifiant à l'Agence le retrait de la demande, la société a indiqué que le retrait était fondé sur le fait que l'Agence ne pouvait pas conclure à un rapport bénéfice/risque positif des médicaments dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules n'ayant pas fait l'objet d'un traitement antérieur.

Ce retrait a-t-il des conséquences pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé l'Agence qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients inclus dans des essais cliniques utilisant Opdivo et Yervoy.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui dirige l'essai clinique.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Opdivo et de Yervoy pour le traitement d'autres maladies?

Il n'y a aucune conséquence sur l'utilisation de ces médicaments dans leurs utilisations déjà autorisées.