



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. November 2018  
EMA/852845/2018  
EMA/H/C/WS1278

## Befürwortendes Gutachten zur Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Opdivo (Nivolumab) und Yervoy (Ipilimumab) Ergebnis der erneuten Überprüfung

Am 15. November 2018 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), eine Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel Opdivo (Nivolumab) und Yervoy (Ipilimumab) zu genehmigen. Die Änderung betrifft die gleichzeitige Anwendung der beiden Arzneimittel zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms (Nierenkrebs). Das Unternehmen, das die Änderung der Zulassung beantragte, ist Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Am 26. Juli 2018 hatte der CHMP ursprünglich ein negatives Gutachten zur Anwendung von Opdivo und Yervoy zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms abgegeben. Auf Antrag des Unternehmens überprüfte der CHMP sein Gutachten erneut. Im Anschluss an die erneute Überprüfung gab der CHMP am 15. November 2018 ein abschließendes befürwortendes Gutachten ab, in dem er die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Opdivo und Yervoy empfahl und das Unternehmen aufforderte, eine Studie zur Erhebung weiterer Daten durchzuführen.

### Was sind Opdivo und Yervoy?

Opdivo und Yervoy sind Krebsarzneimittel. Sie enthalten die Wirkstoffe Nivolumab bzw. Ipilimumab.

Opdivo ist seit Juni 2015 zugelassen. Es wird bereits als Alleintherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms bei Patienten angewendet, die zuvor schon mit anderen Krebsarzneimitteln behandelt wurden. Ebenso wird es zur Behandlung folgender anderer Krebsarten angewendet: Melanom (ein Hautkrebs), nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom (ein Blutkrebs), Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich und Urothelkarzinom (Blasenkrebs).

Yervoy ist seit Juli 2011 zugelassen. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom angewendet.

Weitere Informationen zu den derzeitigen Anwendungsgebieten von [Opdivo](#) und [Yervoy](#) finden Sie auf der Website der Agentur.



## Wofür sollten Opdivo und Yervoy angewendet werden?

Opdivo und Yervoy sind zusammen bei Patienten mit zuvor nicht behandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom anzuwenden, bei dem ein mittleres oder hohes Risiko der Verschlechterung besteht.

## Wie wirken Opdivo und Yervoy?

Die Wirkstoffe in beiden Arzneimitteln, Nivolumab und Ipilimumab, sind monoklonale Antikörper, eine Art von Protein, das speziell entwickelt wurde, um ein bestimmtes Ziel zu erkennen und daran zu binden.

Nivolumab bindet an einen Rezeptor, den sogenannten PD-1, der auf bestimmten Zellen des Immunsystems, den sogenannten T-Zellen, zu finden ist. Krebszellen können Proteine (PD-L1 und PD-L2) erzeugen, die an diesen Rezeptor binden und die Aktivität der T-Zellen ausschalten und sie so daran hindern, den Krebs anzugreifen. Durch das Binden an den Rezeptor hindert Nivolumab PD-L1 und PD-L2 daran, die T-Zellen auszuschalten, und steigert somit die Fähigkeit des Immunsystems, Krebszellen abzutöten.

Ipilimumab bindet an CTLA-4, ein Protein, das die Aktivität der T-Zellen reguliert, und hemmt dessen Wirkung. Durch die Hemmung von CTLA-4 führt Ipilimumab zu einer Aktivierung und Vermehrung von T-Zellen, die in die Tumoren eindringen und die Krebszellen zerstören.

## Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte die Ergebnisse einer Hauptstudie mit 1 096 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom vor. In der Studie wurde die Behandlung mit Opdivo und Yervoy mit derjenigen mit einem anderen Krebsarzneimittel, Sunitinib, verglichen. Es wurde untersucht, wie die Patienten auf die Behandlung ansprachen und wie lange sie lebten bzw. lebten, ohne dass sich ihre Krankheit verschlimmerte.

## Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP, die zu dem ursprünglichen negativen Gutachten führten?

Obwohl Verbesserungen des Überlebens bei zuvor unbehandelten Patienten zu beobachten waren, die die Kombination von Opdivo und Yervoy anstelle von Sunitinib erhielten, wurde nicht nachgewiesen, ob Yervoy zu diesen Ergebnissen beitrug, und falls ja, in welchem Maße. Es ist bekannt, dass Opdivo als Alleintherapie einen Nutzen bei zuvor behandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom erbringt. Dies bedeutet, dass der CHMP nicht wissen konnte, ob die Hinzufügung von Yervoy zu Opdivo einen zusätzlichen Nutzen erbringen würde. Gleichzeitig herrschte Klarheit darüber, dass die Kombination mit Yervoy zu mehr Nebenwirkungen als eine Behandlung mit Opdivo allein führen würde.

Daher war der CHMP zu dem Zeitpunkt der Auffassung, dass die Kombination nicht zugelassen werden konnte, da Unklarheit über den Beitrag von Yervoy herrschte.

## Was geschah während der erneuten Überprüfung?

Während der erneuten Überprüfung untersuchte der CHMP erneut alle Daten und konsultierte eine Gruppe von Krebsexperten und Patienten mit Krebs. Der CHMP erörterte auch die Möglichkeit, die Erhebung weiterer Daten nach der Zulassung der Kombination anzufordern.

## Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP nach der erneuten Überprüfung?

Der CHMP war der Ansicht, dass die Ergebnisse der Hauptstudie, in der Opdivo und Yervoy mit Sunitinib verglichen wurden, eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Überlebens von Patienten mit der Kombination zeigte, und die Nebenwirkungen wurden als akzeptabel erachtet. Obwohl der genaue Beitrag von Yervoy unklar war, überprüfte der CHMP Daten aus anderen nichtklinischen und klinischen Studien erneut, einschließlich solcher mit der Kombination bei anderen relevanten Krebsarten, und gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Yervoy in der Kombination hinreichend nachgewiesen wurde. Der CHMP war daher der Ansicht, dass der Nutzen der Kombination gegenüber den Risiken bei Weitem überwiegt, und empfahl, die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu genehmigen. Allerdings muss das Unternehmen eine Studie durchführen, um den genauen Beitrag von Yervoy zu der Kombination sowie die Möglichkeit einer weiteren Minimierung der Nebenwirkungen zu ermitteln.