



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. Februar 2020  
EMA/92336/2020  
EMA/H/C/WS/1372

## Rücknahme des Antrags auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Opdivo (Nivolumab) und Yervoy (Ipilimumab)

Das Unternehmen Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG hat seinen Antrag für die Anwendung von Opdivo und Yervoy zur Behandlung des zuvor unbehandelten metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zurückgenommen.

Das Unternehmen nahm den Antrag am 30. Januar 2020 zurück.

### Was sind Opdivo und Yervoy und wofür werden sie angewendet?

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

Opdivo ist in der Europäischen Union (EU) seit Juni 2015 zugelassen. Es wird bereits als Alleintherapie zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten angewendet, die zuvor bereits mit anderen Krebsarzneimitteln behandelt wurden. Ebenso wird es zur Behandlung folgender anderer Krebsarten angewendet: Melanom (ein Hautkrebs), Nierenzellkarzinom (ein Nierenkrebs), Hodgkin-Lymphom (ein Blutkrebs), Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich und Urothelkarzinom (Blasenkrebs).

Yervoy ist in der Europäischen Union (EU) seit Juli 2011 zugelassen. Es wird zur Behandlung von Melanomen und Nierenzellkarzinomen angewendet.

Weitere Informationen zu den aktuellen Anwendungen von Opdivo und Yervoy finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo) und [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yervoy](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yervoy).

### Welche Änderung hatte das Unternehmen beantragt?

Das Unternehmen beantragte eine Erweiterung der Indikation, um die Anwendung von Opdivo und Yervoy in Kombination bei Patienten mit zuvor unbehandeltem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, das sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (metastasiert ist) und bei dem die Krebserkrankung keine Mutationen (Veränderungen) der Gene mit der Bezeichnung EGFR und ALK aufweist, hinzuzufügen.

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



## **Wie wirken Opdivo und Yervoy?**

Es wird davon ausgegangen, dass Opdivo und Yervoy beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom auf gleiche Weise wirken wie bei ihren bestehenden Anwendungen.

Die Wirkstoffe in diesen Arzneimitteln, Nivolumab und Ipilimumab, sind monoklonale Antikörper, eine Art von Protein, das speziell entwickelt wurde, um bestimmte Ziele im Körper zu erkennen und daran zu binden.

Nivolumab bindet an einen Rezeptor (ein Ziel), den sogenannten PD-1, der auf Zellen des Immunsystems, die T-Zellen genannt werden, 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 von T-Zellen, die die Krebszellen zerstören.

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

Das Unternehmen legte die Ergebnisse einer Studie mit 1 739 Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom vor. In der Studie wurden die Behandlung mit der Kombination aus Opdivo und Yervoy, die Behandlung mit einer Kombination aus zwei platinbasierten Krebsarzneimitteln und die Behandlung mit den zwei platinbasierten Arzneimitteln plus Opdivo verglichen. Die Studie untersuchte, wie lange Patienten überlebten und wie lange Patienten lebten, bis eine Verschlechterung der Erkrankung eintrat.

## **In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?**

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem die Europäische Arzneimittel-Agentur die anfänglich von dem Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und eine Liste von Fragen formuliert hatte. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

## **Wie lautete die Empfehlung der Agentur zu diesem Zeitpunkt?**

Auf Grundlage der geprüften Daten und der Antwort des Unternehmens auf die Fragen der Agentur bestanden seitens der Agentur zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Diese war der vorläufigen Ansicht, dass die Behandlung mit Opdivo und Yervoy in Kombination für die Behandlung von zuvor unbehandeltem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom nicht hätte zugelassen werden können.

Das Design der Studie wurde während ihrer Durchführung mehrmals auf wesentliche Weise geändert, und es bestanden Bedenken darüber, wie das Unternehmen mit den Daten umging. Darüber hinaus bestanden Inkonsistenzen bei den Studienergebnissen verschiedener Patientengruppen. Zum Zeitpunkt der Rücknahme war die Agentur daher der Auffassung, dass es nicht möglich sei, zuverlässige Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit zu ziehen; daher konnte die Agentur nicht zu dem Schluss gelangen, dass der Nutzen von Opdivo und Yervoy in Kombination bei der Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms gegenüber den Risiken überwiegt.

## **Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?**

In dem [Schreiben](#), in dem das Unternehmen die Agentur über die Rücknahme des Antrags informiert, erklärte es, dass die Rücknahme auf der Tatsache beruhe, dass die Agentur nicht zu dem Schluss gelangen konnte, dass für die Arzneimittel zur Behandlung des zuvor unbehandelten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt.

## **Hat die Rücknahme Konsequenzen für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?**

Das Unternehmen teilte der Agentur mit, dass sich keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die derzeit an klinischen Studien mit Opdivo und Yervoy teilnehmen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt.

## **Was geschieht mit Opdivo und Yervoy für die Behandlung anderer Krankheiten?**

Für keines der Arzneimittel ergeben sich Konsequenzen für die Anwendung in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten.