



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 november 2018
EMA/852841/2018
EMA/H/C/WS1278

Positivt yttrande om ändringen av godkännandet för försäljning för Opdivo (nivolumab) och Yervoy (ipilimumab)

Resultat av förnyad prövning

Den 15 november 2018 rekommenderade kommittén för humanläkemedel (CHMP) att en ändring av godkännandet för försäljning för läkemedlen Opdivo (nivolumab) och Yervoy (ipilimumab) kan beviljas. Ändringen gällde användningen av båda läkemedlen tillsammans för att behandla njurcellskarcinom (njurcancer). Företaget som ansökte om ändringen av godkännandet är Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Den 26 juli 2018 antog CHMP först ett negativt yttrande om användningen av Opdivo och Yervoy för behandling av njurcellskarcinom. På företagets begäran omprövade CHMP sitt yttrande. Efter omprövningen antog CHMP den 15 november 2018 ett slutligt positivt yttrande med rekommendationen att ändringen av godkännandet för försäljning av Opdivo och Yervoy kan beviljas, men begärde samtidigt att företaget skulle genomföra en studie för att samla in ytterligare data.

Vad är Opdivo och Yervoy?

Opdivo och Yervoy är cancerläkemedel. De innehåller de aktiva substanserna nivolumab och ipilimumab.

Opdivo har varit godkänt sedan juni 2015. Det ges redan som enda behandling för att behandla njurcellskarcinom hos patienter som tidigare fått andra cancerläkemedel. Det används också för att behandla följande cancersjukdomar: melanom (en hudcancer), icke-småcellig lungcancer, klassiskt Hodgkins lymfom (en blodcancer), skivepitelcancer i huvud och hals samt urotelial cancer (cancer i urinblåsan och urinvägarna).

Yervoy har varit godkänt sedan juli 2011. Det används för att behandla vuxna med avancerat melanom.

Mer information om de aktuella användningarna av [Opdivo](#) och [Yervoy](#) finns på myndighetens webbplats.



Vad ska Opdivo och Yervoy användas för?

Opdivo och Yervoy ska användas tillsammans och ges till patienter med tidigare obehandlat avancerat njurcellskarcinom som bedöms ha måttlig till stor risk att förvärras.

Hur verkar Opdivo och Yervoy?

Den aktiva substansen i både nivolumab och ipilimumab är en monoklonal antikropp, som är en typ av protein som har utformats för att känna igen och binda till en specifik struktur.

Nivolumab binds till en receptor som kallas PD-1 och som finns i en viss typ av celler i immunsystemet som kallas T-celler. Cancerceller kan producera proteiner (PD-L1 och PD-L2) som binder till denna receptor och stänger av aktiviteten hos T-cellerna så att de inte kan angripa canceren. Genom att binda till receptorn förhindrar nivolumab att PD-L1 och PD-L2 stänger av T-cellerna, vilket ökar immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

Ipilimumab binder till och blockerar aktiviteten hos CTLA-4, ett protein som kontrollerar T-cellernas aktivitet. När ipilimumab blockerar CTLA-4 aktiverar detta T-cellerna som då kan föröka sig och ta sig in i tumörer och döda tumörcellerna.

Vad lämnade företaget in som stöd för sin ansökan?

Företaget lade fram resultaten från en huvudstudie på 1 096 patienter med tidigare obehandlat avancerat njurcellskarcinom. Studien jämförde behandling med Opdivo plus Yervoy med behandling med sunitinib, ett annat cancerläkemedel. Man tittade på patienternas svar på behandlingen och hur länge de levde respektive levde utan att sjukdomen förvärrades.

Vad var det som främst fick CHMP att först avge ett negativt yttrande?

Även om förbättringar i överlevnaden kunde ses hos tidigare obehandlade patienter som fick kombinationen Opdivo och Yervoy jämfört med sunitinib fanns det inga belegg för att Yervoy bidrog till dessa resultat och i så fall i vilken grad. Det är känt att Opdivo ensamt har nytta för tidigare behandlade patienter med njurcellskarcinom. Detta betyder att CHMP inte kunde veta om tillägget av Yervoy till Opdivo gav ytterligare nytta. Samtidigt stod det klart att kombinationen med Yervoy resulterade i fler biverkningar än vad som sågs med Opdivo ensamt.

Vid den tidpunkten ansåg CHMP därför att kombinationen inte kunde godkännas eftersom det saknades kunskaper om vad Yervoy bidrog med.

Vad hände under omprövningen?

Under omprövningen gick CHMP igenom alla data igen och rådgjorde med en grupp cancerexperter och cancerpatienter. CHMP diskuterade även möjligheten att begära in ytterligare data efter att kombinationen godkänts.

Vilka var CHMP:s slutsatser efter omprövningen?

CHMP ansåg att resultaten från huvudstudien som jämförde Opdivo och Yervoy med sunitinib visade en kliniskt viktig ökning av patienternas överlevnad med kombinationen och att biverkningarna var acceptabla. Även om man inte visste exakt på vilket sätt Yervoy bidrog, omprövade CHMP data från andra icke-kliniska och kliniska studier, däribland studier med kombinationen vid relevanta andra cancertyper och ansåg att nyttan med Yervoy i kombinationen var tillräckligt visad. CHMP ansåg att

fördelarna med kombinationen till stor del övervägde riskerna och rekommenderade därför att ändringen av godkännandet för försäljning kan beviljas. Företaget måste dock genomföra en studie för att fastställa exakt hur Yervoy bidrar i kombinationen och utreda om riskerna kan minimeras ytterligare.