



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 november 2018
EMA/852835/2018
EMA/H/C/WS1278

Positief advies over de wijziging van de handelsvergunning voor Opdivo (nivolumab) en Yervoy (ipilimumab)

Uitkomst van heronderzoek

Op 15 november 2018 adviseerde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de vergunning voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen Opdivo (nivolumab) en Yervoy (ipilimumab) te wijzigen. De wijziging betrof het gelijktijdige gebruik van beide geneesmiddelen voor het behandelen van niercelcarcinoom (nierkanker). De firma die de aanvraag tot wijziging van de handelsvergunning indiende, is Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Op 26 juli 2018 had het CHMP aanvankelijk een negatief advies uitgebracht voor het gelijktijdig gebruik van Opdivo en Yervoy voor de behandeling van niercelcarcinoom. Op verzoek van de firma heeft het CHMP zijn advies opnieuw onderzocht. Na het heronderzoek heeft het CHMP op 15 november 2018 via een definitief positief advies geadviseerd de handelsvergunning voor Opdivo en Yervoy te wijzigen, maar heeft de firma ook verzocht een studie uit te voeren om meer gegevens te verzamelen.

Wat zijn Opdivo en Yervoy?

Opdivo en Yervoy zijn geneesmiddelen tegen kanker. Ze bevatten respectievelijk de werkzame stoffen nivolumab en ipilimumab.

Opdivo is toegelaten sinds juni 2015. Het wordt al gebruikt als monotherapie om niercelcarcinoom te behandelen bij patiënten die eerder behandeld zijn met andere geneesmiddelen tegen kanker. Het wordt ook gebruikt om de volgende vormen van kanker te behandelen: melanoom (een type huidkanker), niet-kleincellige longkanker, klassiek Hodgkinlymfoom (een type bloedkanker), plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en urotheelkanker (een type kanker van de blaas).

Yervoy is toegelaten sinds juli 2011. Het wordt gebruikt om volwassenen met gevorderd melanoom te behandelen.

Meer informatie over het actuele gebruik van [Opdivo](#) en [Yervoy](#) is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.



Voor welke behandeling waren Opdivo en Yervoy bedoeld?

Opdivo en Yervoy zijn bedoeld voor gebruik bij patiënten met tot dusver onbehandeld gevorderd niercelcarcinoom waarvan het risico op verergering matig tot hoog geacht wordt.

Hoe werken Opdivo en Yervoy?

De werkzame stoffen in beide geneesmiddelen, nivolumab respectievelijke ipilimumab, zijn monoklonale antilichamen. Een monoklonaal antilichaam is een soort eiwit dat is ontworpen om een specifieke structuur te herkennen en zich hieraan te hechten.

Nivolumab hecht zich aan de receptor PD-1, die voorkomt in bepaalde cellen van het immuunsysteem, de zogenoemde T-cellen. Kankercellen kunnen eiwitten (PD-L1 en PD-L2) produceren die zich hechten aan deze receptor en de activiteit van de T-cellen uitschakelen, waardoor die cellen de kanker niet meer kunnen aanvallen. Door zich te hechten aan de receptor, voorkomt nivolumab dat PD-L1 en PD-L2 de T-cellen uitschakelen, waardoor het vermogen van het immuunsysteem om kankercellen te vernietigen wordt verbeterd.

Ipilimumab hecht zich aan CTLA-4 (een eiwit dat de activiteit van T-cellen reguleert) en blokkeert de activiteit hiervan. Door CTLA-4 te blokkeren veroorzaakt ipilimumab activering en toename van T-cellen, die in tumoren binnendringen en de tumorcellen doden.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma heeft de resultaten ingediend van een studie onder 1 096 patiënten met voorheen onbehandeld gevorderd niercelcarcinoom. De studie vergeleek de behandeling met Opdivo en Yervoy met de behandeling met sunitinib, een ander kankergeneesmiddel. In de studie werd gekeken naar de respons op de behandeling en de tijdsduur dat de patiënten in leven bleven dan wel leefden zonder dat de ziekte verergerde.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP die geleid hebben tot het aanvankelijk negatieve advies?

Ook al waren er verbeteringen te zien bij voorheen onbehandelde patiënten die de combinatie Opdivo en Yervoy kregen, in vergelijking met sunitinib, was er geen bewijs waaruit bleek dat Yervoy had bijgedragen aan dit resultaat, en zo ja, in welke mate. Het is bekend dat Opdivo als monotherapie voordeel oplevert bij voorheen behandelde patiënten met niercelcarcinoom. Dit betekent dat het CHMP onmogelijk kon weten of het toevoegen van Yervoy aan Opdivo extra voordeel opleverde. Tegelijkertijd was het duidelijk dat de combinatie met Yervoy leidde tot meer bijwerkingen dan bij Opdivo als monotherapie.

Daarom was het CHMP op dat moment van mening dat de combinatie niet kon worden goedgekeurd vanwege een gebrek aan kennis over de bijdrage van Yervoy.

Wat gebeurde er tijdens het heronderzoek?

Tijdens het heronderzoek heeft het CHMP alle gegevens opnieuw bekeken en een groep kankerspecialisten alsook kankerpatiënten geraadpleegd. Het CHMP heeft ook de mogelijkheid besproken om te vragen verdere gegevens te verzamelen na het verlenen van een vergunning voor de combinatie.

Wat waren de conclusies van het CHMP na het heronderzoek?

Het CHMP was van mening dat de resultaten van de hoofdstudie waarin de combinatie Opdivo en Yervoy vergeleken werd met sunitinib een klinisch belangrijke verlenging van de overlevingsduur lieten zien met de combinatie, en dat de bijwerkingen aanvaardbaar geacht werden. Ook zonder duidelijkheid over de precieze bijdrage van Yervoy heeft het CHMP gegevens van andere niet-klinische en klinische studies opnieuw beoordeeld, waaronder studies naar de combinatie van beide geneesmiddelen bij relevante andere kankervormen, en geoordeeld dat het voordeel van Yervoy in de combinatie voldoende was aangetoond. Het CHMP was van mening dat de voordelen van de combinatie ruim opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde de wijziging van de handelsvergunning goed te keuren. De firma moet evenwel een studie uitvoeren om de precieze bijdrage van Yervoy in de combinatie vast te stellen en te bepalen of de risico's verder kunnen worden beperkt.