



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. listopadu 2018
EMA/852843/2018
EMA/H/C/WS1278

Kladné stanovisko ke změně registrace přípravků Opdivo (nivolumab) a Yervoy (ipilimumab)

Výsledek přezkoumání

Dne 15. listopadu 2018 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučil schválení změny registrace léčivých přípravků Opdivo (nivolumab) a Yervoy (ipilimumab). Změna se týká společného použití obou léčivých přípravků k léčbě renálního karcinomu (rakoviny ledvin). Žádost o změnu registrace podala společnost Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Výbor CHMP původně k použití přípravků Opdivo a Yervoy k léčbě renálního karcinomu přijal dne 26. července 2018 záporné stanovisko. Na žádost společnosti výbor CHMP své stanovisko přezkoumal. Na základě přezkoumání výbor CHMP přijal dne 15. listopadu 2018 konečné kladné stanovisko, v němž doporučil schválení změny registrace přípravků Opdivo a Yervoy, ale také požádal společnost o provedení studie za účelem shromáždění dalších údajů.

Co jsou **přípravky** Opdivo a Yervoy?

Přípravky Opdivo a Yervoy jsou protinádorové léčivé přípravky. Přípravek Opdivo obsahuje léčivou látku nivolumab a přípravek Yervoy léčivou látku ipilimumab.

Přípravek Opdivo je registrován od června 2015. Používá se již samostatně k léčbě renálního karcinomu u pacientů, kteří v minulosti podstoupili léčbu jinými protinádorovými léčivými přípravky. Používá se rovněž k léčbě těchto dalších nádorových onemocnění: melanom (rakovina kůže), nemalobuněčný karcinom plic, klasický Hodgkinův lymfom (rakovina krve), skvamózní karcinom hlavy a krku a uroteliální karcinom (rakovina močového měchýře).

Přípravek Yervoy je registrován od července 2011. Používá se k léčbě dospělých s pokročilým melanomem.

Další informace o stávajících použitích přípravků [Opdivo](#) a [Yervoy](#) naleznete na internetových stránkách agentury.



K čemu mají být **přípravky** Opdivo a Yervoy používány?

Přípravky Opdivo a Yervoy mají být používány společně u pacientů s dříve neléčeným pokročilým renálním karcinomem, u kterého se má za to, že existuje střední nebo vysoké riziko zhoršení.

Jak **přípravky** Opdivo a Yervoy **působí**?

Léčivé látky v obou přípravcích, nivolumab a ipilimumab, jsou monoklonální protilátky (typ bílkoviny), které byly vyvinuty tak, aby v těle rozpoznaly konkrétní cíl a navázaly se na něj.

Nivolumab se váže na receptor označovaný jako PD-1, který se nachází na určitých buňkách imunitního systému s názvem T buňky. Nádorové buňky mohou vytvářet bílkoviny (PD-L1 a PD-L2), které se na tento receptor navazují a blokují aktivitu T buněk, čímž jim zabraňují v napadání nádoru. Tím, že se nivolumab na receptor naváže, **zabraňuje** bílkovinám PD-L1 a PD-L2 v blokování T buněk a zlepšuje tak schopnost imunitního systému nádorové buňky hubit.

Ipilimumab se váže na CTLA-4, což je bílkovina, která kontroluje aktivitu T buněk, a blokuje její aktivitu. Zablokováním CTLA-4 vyvolá ipilimumab aktivaci a zvýšení počtu T buněk, které se dostávají do nádorů a hubí nádorové buňky.

Jakou dokumentaci **předložila společnost** na podporu své žádosti?

Společnost předložila výsledky hlavní studie, do které bylo zařazeno 1 096 pacientů s dříve neléčeným pokročilým renálním karcinomem. Studie porovnávala léčbu přípravky Opdivo a Yervoy s léčbou jiným protinádorovým léčivým přípravkem sunitinibem. Studie zkoumala odpověď pacientů na léčbu a dobu přežití pacientů či dobu, po kterou žili bez zhoršení onemocnění.

Jaké byly hlavní **důvody**, na jejichž **základě** výbor CHMP vydal **původní** záporné stanovisko?

Přestože v porovnání se sunitinibem bylo zaznamenáno prodloužení doby přežití u dříve neléčených pacientů, kterým byla podávána kombinace přípravků Opdivo a Yervoy, neexistovaly žádné důkazy, které by prokázaly, zda přípravek Yervoy k daným výsledkům přispěl, a pokud ano, v jakém rozsahu. Je známo, že samostatně podávaný přípravek Opdivo je pro dříve léčené pacienty s renálním karcinomem přínosný. Znamená to, že výbor CHMP nemohl v žádném případě zjistit, zda doplnění přípravku Yervoy k přípravku Opdivo vede k dalším přínosům. Současně bylo zřejmé, že kombinace s přípravkem Yervoy vykazuje více nežádoucích účinků, než bylo zaznamenáno u samostatně podávaného přípravku Opdivo.

Výbor CHMP tedy v dané době zastával názor, že kvůli nedostatku poznatků o přínosech přípravku Yervoy nelze uvedenou kombinaci přípravků schválit.

V čem **přezkoumání** spočívalo?

V rámci přezkoumání výbor CHMP znovu zkoumal veškeré údaje a konzultoval skupinu odborníků na nádorová onemocnění a pacienty s nádorovými onemocněními. Výbor CHMP rovněž projednal možnost vyžádat si shromáždění dalších údajů po schválení dané kombinace přípravků.

K jakým **závěrům** výbor CHMP po **přezkoumání** dospěl?

Výbor CHMP usoudil, že výsledky hlavní studie, která porovnávala kombinaci přípravků Opdivo a Yervoy se sunitinibem, prokázaly klinicky významné prodloužení doby přežití u pacientů léčených

kombinací těchto přípravků, přičemž nežádoucí účinky byly považovány za přijatelné. Přestože konkrétní přínosy přípravku Yervoy nebyly zřejmé, výbor CHMP znovu posoudil údaje z jiných neklinických i klinických studií, včetně studií dané kombinace přípravků používané k léčbě jiných relevantních druhů nádorových onemocnění, a usoudil, že přínosy přípravku Yervoy byly v rámci dané kombinace dostatečně prokázány. Výbor CHMP zastával názor, že přínosy této kombinace přípravků výrazně převyšují její rizika, a proto doporučil schválit změnu registrace. Společnost však musí provést studii, aby stanovila konkrétní přínosy přípravku Yervoy v dané kombinaci přípravků a zjistila, zda lze dále snížit rizika.