



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 Νοεμβρίου 2018
EMA/852846/2018
EMA/H/C/WS1278

Θετική γνώμη για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας για το Opdivo (νιβολουμάμμη) και το Yervoy (ιπιλιμουμάμμη)

Αποτέλεσμα της επανεξέτασης

Στις 15 Νοεμβρίου 2018, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας στα φαρμακευτικά προϊόντα Opdivo (νιβολουμάμμη) και Yervoy (ιπιλιμουμάμμη). Η τροποποίηση αφορά τη χρήση των δύο φαρμάκων μαζί για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (καρκίνος του νεφρού). Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας είναι η Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Στις 26 Ιουλίου 2018, η CHMP είχε αρχικά εκδώσει αρνητική γνώμη για τη χρήση του Opdivo και του Yervoy στη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Κατόπιν αιτήματος της εταιρείας, η CHMP επανεξέτασε τη γνώμη της. Μετά την επανεξέταση, η CHMP διατύπωσε οριστική θετική γνώμη στις 15 Νοεμβρίου 2018, εισηγούμενη την έγκριση της τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας για το Opdivo και το Yervoy, ζητώντας ωστόσο από την εταιρεία να διεξαγάγει μελέτη για τη συλλογή περισσότερων δεδομένων.

Τι είναι το Opdivo και το Yervoy;

Το Opdivo και το Yervoy είναι αντικαρκινικά φάρμακα. Περιέχουν τις δραστικές ουσίες νιβολουμάμμη και ιπιλιμουμάμμη αντιστοίχως.

Το Opdivo έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον Ιούνιο του 2015. Χορηγείται ήδη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίοι υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Χορηγείται επίσης για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων: μελάνωμα (καρκίνος του δέρματος), μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, κλασικό Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος του αίματος), καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και καρκίνος του ουροθηλίου (της ουροδόχου κύστης).

Το Yervoy έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον Ιούλιο του 2011. Χορηγείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο μελάνωμα.



Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα χρήση του [Opdivo](#) και του [Yervoy](#) διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού.

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Opdivo και το Yervoy;

Το Opdivo και το Yervoy χρησιμοποιούνται μαζί σε ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και θεωρείται ότι διατρέχουν μέτριο έως υψηλό κίνδυνο επιδείνωσης.

Πώς δρα το Opdivo και το Yervoy;

Η δραστική ουσία σε αμφότερα τα φάρμακα, η νιβολουμάμπη και η ιπιλιμουμάμπη, είναι μονοκλωνικά αντισώματα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Η νιβολουμάμπη προσκολλάται στον υποδοχέα PD-1 ο οποίος βρίσκεται σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζονται T κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παράγουν πρωτεΐνες (PD-L1 και PD-L2) οι οποίες προσκολλώνται σε αυτόν τον υποδοχέα και διακόπτουν τη δράση των T κυττάρων, εμποδίζοντάς τα να επιτεθούν στον καρκίνο. Προσκολλώμενη στον υποδοχέα, η νιβολουμάμπη εμποδίζει τις πρωτεΐνες PD-L1 και PD-L2 να διακόψουν τη δράση των T κυττάρων και ενισχύει με αυτόν τον τρόπο την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να εξοντώνει τα καρκινικά κύτταρα.

Η ιπιλιμουμάμπη προσκολλάται και αναστέλλει τη δραστηριότητα της CTLA-4, μιας πρωτεΐνης που ελέγχει τη δραστηριότητα των T-κυττάρων. Αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της CTLA-4, η ιπιλιμουμάμπη προκαλεί την ενεργοποίηση και την αύξηση των T-κυττάρων, τα οποία εισέρχονται στον όγκο και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Η εταιρεία παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας κύριας μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1 096 ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Η μελέτη συνέκρινε τη χορήγηση Opdivo και Yervoy έναντι της χορήγησης ενός άλλου αντικαρκινικού φαρμάκου, της σουνιτινίμπης. Στη μελέτη εξετάστηκε η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία και το διάστημα επιβίωσης των ασθενών, καθώς και το διάστημα επιβίωσης των ασθενών χωρίς επιδείνωση της νόσου.

Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην αρχική αρνητική γνώμη;

Παρόλο που οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός Opdivo και Yervoy εμφάνισαν βελτίωση ως προς την επιβίωση σε σύγκριση με τη σουνιτινίμπη, δεν υπήρχαν στοιχεία που να δείχνουν κατά πόσον το Yervoy συνέβαλε σε αυτά τα αποτελέσματα και, εάν ναι, σε ποιο βαθμό. Είναι γνωστό ότι το Opdivo ως μονοθεραπεία παράγει όφελος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτό σημαίνει ότι η CHMP δεν μπορούσε με κανένα τρόπο να γνωρίζει εάν η προσθήκη του Yervoy στο Opdivo παρήγαγε πρόσθετο όφελος. Ταυτόχρονα, ήταν σαφές ότι ο συνδυασμός με Yervoy είχε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με το Opdivo ως μονοθεραπεία.

Ως εκ τούτου, τη δεδομένη χρονική στιγμή, η CHMP έκρινε ότι ο συνδυασμός δεν μπορούσε να εγκριθεί λόγω έλλειψης γνώσεων σχετικά με τη συμβολή του Yervoy.

Τι συνέβη κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης;

Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η CHMP εξέτασε εκ νέου όλα τα στοιχεία και ζήτησε τη γνώμη μιας ομάδας εμπειρογνομόνων για τον καρκίνο και ασθενών με καρκίνο. Η CHMP συζήτησε επίσης τη δυνατότητα να ζητηθεί η συλλογή περαιτέρω στοιχείων μετά την έγκριση του συνδυασμού.

Ποια ήταν τα πορίσματα της CHMP μετά την επανεξέταση;

Η CHMP έκρινε ότι τα αποτελέσματα της βασικής μελέτης που συγκρίνει το Opdivo και το Yνoυ με σουνιτινίμη έδειξαν κλινικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με τον συγκεκριμένο συνδυασμό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν αποδεκτές. Παρά το γεγονός ότι η ακριβής συμβολή του Yερνου δεν ήταν σαφής, η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα από άλλες μη κλινικές και κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων μελετών με συνδυασμό άλλων τύπων καρκίνου, και έκρινε ότι το όφελος του Yερνου στον εν λόγω συνδυασμό έχει καταδειχθεί επαρκώς. Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη του συνδυασμού των δύο φαρμάκων υπερτερούν σε μεγάλο βαθμό των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας. Ωστόσο, η εταιρεία πρέπει να διενεργήσει μελέτη για τον προσδιορισμό της ακριβούς συμβολής του Yερνου στον εν λόγω συνδυασμό φαρμάκων και να εξετάσει τη δυνατότητα περαιτέρω ελαχιστοποίησης των κινδύνων.