



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. studenoga 2018.
EMA/852829/2018
EMA/H/C/WS1278

Pozitivno mišljenje o izmjeni odobrenja za stavljanje u promet lijekova Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) Ishod preispitivanja

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) preporučio je 15. studenoga 2018. prihvaćanje izmjene odobrenja za stavljanje u promet lijekova Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab). Izmjena se odnosi na zajedničku uporabu lijekova za liječenje karcinoma bubrežnih stanica (raka bubrega). Zahtjev za izmjenu odobrenja podnijela je tvrtka Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

CHMP je 26. srpnja 2018. prvobitno donio negativno mišljenje o uporabi lijekova Opdivo i Yervoy za liječenje karcinoma bubrežnih stanica. Na zahtjev tvrtke, CHMP je ponovno razmotrio svoje mišljenje. Nakon ponovnog razmatranja, CHMP je donio pozitivno mišljenje 15. studenoga 2018. i preporučio prihvaćanje izmjene odobrenja za stavljanje u promet lijekova Opdivo i Yervoy, no od tvrtke je zatražio provođenje ispitivanja kako bi se prikupili dodatni podatci.

Što su lijekovi Opdivo i Yervoy?

Opdivo and Yervoy lijekovi su za liječenje raka. Sadržavaju djelatne tvari nivolumab, odnosno ipilimumab.

Lijek Opdivo odobren je od lipnja 2015. Opdivo se upotrebljava kao monoterapija za liječenje karcinoma bubrežnih stanica u bolesnika koji su prethodno bili liječeni drugim lijekovima protiv raka. Upotrebljava se i za liječenje sljedećih vrsta raka: melanoma (raka kože), raka pluća nemalih stanica, klasičnog Hodgkinovog limfoma (raka krvi), raka skvamoznih stanica glave i vrata te urotelnog raka (raka mokraćnog mjehura).

Lijek Yervoy odobren je od srpnja 2011. Primjenjuje se za liječenje odraslih osoba s uznepredovalim melanomom.

Dodatne informacije o trenutačnim primjenama lijekova [Opdivo](#) i [Yervoy](#) nalaze se na internetskim stranicama Agencije.



Za što se lijek Opdivo i Yervoy trebaju primjenjivati?

Lijekovi Opdivo i Yervoy trebaju se primjenjivati zajedno u bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koji se prethodno nisu liječili i izloženi su umjerenom ili velikom riziku od pogoršanja.

Kako djeluju lijekovi Opdivo i Yervoy?

Djelatne tvari u oba lijeka, nivolumab i ipilimumab, monoklonska su protutijela, vrsta bjelančevine namijenjena prepoznavanju i vezivanju na određeno ciljno mjesto.

Nivolumab se veže na receptor naziva PD-1 koji se nalazi na određenim stanicama imunskog sustava naziva T stanice. Stanice raka mogu proizvesti bjelančevine (PD-L1 i PD-L2) koje se vežu na taj receptor i gase aktivnost T stanica, tako ih sprječavajući da napadaju rak. Vezivanjem na receptor, nivolumab sprječava da PD-L1 i PD-L2 prekinu aktivnost T-stanica, čime se povećava sposobnost imunskog sustava da ubija stanice raka.

Ipilimumab se vezuje na CTLA-4, bjelančevinu koja upravlja aktivnošću T-stanica i blokira njegovo djelovanje. Blokirajući CTLA-4 ipilimumab uzrokuje aktiviranje i porast broja T-stanica, koje ulaze u tumore i uništavaju tumorske stanice.

Što je tvrtka dostavila u prilog svom zahtjevu?

Tvrtka je dostavila rezultate glavnog ispitivanja kojim je bilo obuhvaćeno 1 096 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koji nisu prethodno liječeni. U ispitivanju se usporedilo liječenje lijekovima Opdivo i Yervoy u odnosu na liječenje drugim lijekom protiv raka, sunitinibom. Promatrao se odgovor bolesnika na liječenje i koliko dugo su bolesnici živjeli, odnosno koliko dugo su živjeli bez pogoršanja bolesti.

Koji su bili glavni razlozi za zabrinutost CHMP-a koji su doveli do prvobitnog negativnog mišljenja?

Iako su opažena poboljšanja u preživljenju prethodno neliječenih bolesnika koji su uzimali kombinaciju lijekova Opdivo i Yervoy u usporedbi sa sunitinibom, nije bilo dokaza o tome je li lijek Yervoy pridonio tim rezultatima te ako jest, u kojoj mjeri. Poznato je da lijek Opdivo kao monoterapija stvara koristi za bolesnike s karcinomom bubrežnih stanica koji su prethodno bili liječeni. To znači da CHMP nije mogao znati proizvodi li se dodavanjem lijeka Yervoy lijeku Opdivo dodatna korist. Istodobno je bilo jasno da u kombinaciji s lijekom Yervoy nastaje više nuspojava u odnosu na one koje se pojavljuju pri primjeni lijeka Opdivo kao monoterapije.

Stoga je, u tom trenutku, CHMP smatrao da se zbog nedostatka saznanja o doprinosu lijeka Yervoy kombinacija ne može odobriti.

Što se dogodilo za vrijeme ponovnog razmatranja?

Za vrijeme ponovnog razmatranja CHMP je ponovno razmotrio sve podatke te se savjetovao sa skupinom stručnjaka za rak i bolesnicima oboljelim od raka. CHMP je također razgovarao o mogućnosti prikupljanja dodatnih podataka nakon izdavanja odobrenja za kombinaciju.

Koji su bili **zaključci** CHMP-a nakon ponovnog razmatranja?

CHMP je smatrao da su rezultati glavnog ispitivanja u kojem su lijekovi Opdivo i Yervoy uspoređeni s sunitinibom pokazali klinički značajno povećanje stope preživljenja bolesnika kad je riječ o kombinaciji, a nuspojave su se smatrale prihvatljivima. Iako **točan** doprinos lijeka Yervoy nije bio jasan, CHMP je ponovno ocijenio podatke drugih nekliničkih i kliničkih ispitivanja, uključujući ispitivanja kombinacija u relevantnim drugim vrstama raka, te je smatrao da je **utvrđena** dostatna korist od lijeka Yervoy u kombinaciji. Stoga je CHMP smatrao da koristi od kombinacije uvelike nadmašuju s njom povezane rizike te je **preporučio** izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. **Međutim**, tvrtka mora provesti ispitivanje kako bi utvrdila **točan** doprinos lijeka Yervoy u kombinaciji, kao i je li moguće dodatno smanjiti rizike.