



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. gada 16. novembris
EMA/852833/2018
EMA/H/C/WS1278

Pozitīvs atzinums par izmaiņām *Opdivo* (nivolumabs) un *Yervoy* (ipilimumabs) reģistrācijas apliecībā

Atkārtotas pārskatīšanas iznākums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2018. gada 15. novembrī ieteica veikt izmaiņas *Opdivo* (nivolumabs) un *Yervoy* (ipilimumabs) reģistrācijas apliecībā. Izmaiņas attiecas uz abām zālēm kopā nieru šūnu karcinomas (nieru vēža) ārstēšanā. Uzņēmums, kas iesniedza reģistrācijas izmaiņu pieteikumu, ir *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*.

CHMP 2018. gada 26. jūlijā sākotnēji pieņēma negatīvu atzinumu par *Opdivo* un *Yervoy* lietošanu nieru šūnu karcinomas ārstēšanā. Pēc uzņēmuma pieprasījuma CHMP savu atzinumu pārskatīja. Pēc pārskatīšanas CHMP 2018. gada 15. novembrī pieņēma galīgo pozitīvo atzinumu, iesakot veikt izmaiņas *Opdivo* un *Yervoy* reģistrācijas apliecībā, taču pieprasīja uzņēmumam veikt pētījumu, lai vāktu papildu datus.

Kas ir *Opdivo* un *Yervoy*?

Opdivo un *Yervoy* ir pretvēža zāles. *Opdivo* satur aktīvo vielu nivolumabu, savukārt *Yervoy* — ipilimumabu.

Opdivo ir reģistrētas kopš 2015. gada jūnija. Tās jau tiek lietotas vienas pašas nieru šūnu karcinomas ārstēšanā pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar citām pretvēža zālēm. Tās arī lieto, lai ārstētu šādu citu veidu vēzi: melanomu (ādas vēzi), nesīkšūnu plaušu vēzi, klasisko Hodžkina limfomu (asins vēzi), galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kā arī urīnpūšļa un urīnceļu vēzi.

Yervoy ir reģistrētas kopš 2011. gada jūlija. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir progresējuši melanoma.

Sīkāka informācija par [Opdivo](#) un [Yervoy](#) pašreizējiem lietošanas veidiem ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē.

Kā lieto *Opdivo* un *Yervoy*?

Opdivo un *Yervoy* lieto kopā pacientiem ar iepriekš neārstētu progresējušu nieru šūnu karcinomu, kuras pasliktināšanās risks ir uzskatāms par vidēju vai augstu.



Kā *Opdivo* un *Yervoy* darbojas?

Abās zālēs esošās aktīvās vielas nivolumabs un ipilimumabs ir monoklonālas antivielas — olbaltumvielas veids, kas izstrādāta tā, lai atpazītu kādu konkrētu mērķi un tam piesaistītos.

Nivolumabs piesaistās pie receptora, ko dēvē par PD-1 un ko atrod uz noteiktām imūnsistēmas T šūnām. Vēža šūnas var producēt olbaltumvielas (PD-L1 un PD-L2), kas piesaistās pie šā receptora un pārtrauc T šūnu darbību, neļaujot tām cīnīties pret vēzi. Piesaistoties pie receptora, nivolumabs neļauj PD-L1 un PD-L2 olbaltumvielām pārtraukt T šūnu aktivitāti un tādējādi palielina imūnsistēmas spēju iznīcināt vēža šūnas.

Ipilimumabs piesaistās pie CTLA-4 — olbaltumvielas, kas kontrolē T šūnu darbību, — un bloķē tās aktivitāti. Bloķējot CTLA-4, ipilimumabs izraisa T šūnu aktivizāciju un to skaita pieaugumu. T šūnas iekļūst audzējos un nogalina audzēja šūnas.

Kādus dokumentus **uzņēmums** iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Uzņēmums iesniedza rezultātus no pamatpētījuma, kurā tika iesaistīti 1096 pacienti ar iepriekš neārstētu progresējušu nieru šūnu karcinomu. Pētījumā ārstēšanu ar *Opdivo* un *Yervoy* salīdzināja ar ārstēšanu ar citām pretvēža zālēm sunitinibu. Pētījumā aplūkoja pacientu reakciju uz ārstēšanu un pacientu dzīvildzi vai dzīvildzi bez slimības progresēšanas.

Kādas bija **CHMP galvenās** bažas, kuru **dēļ** tika **pieņemts sākotnējais negatīvais** atzinums?

Lai gan iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri lietoja *Opdivo* un *Yervoy* kombināciju, tika novēroti dzīvildzes uzlabojumi salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja sunitinibu, nebija pierādījumu, kas apliecinātu, ka šos rezultātus uzlaboja *Yervoy*, un, ja uzlaboja, tad kādā mērā. Ir zināms, ka *Opdivo* vienas pašas uzlabo stāvokli iepriekš ārstētiem pacientiem ar nieru šūnu karcinomu. Tas nozīmē, ka **CHMP** nevarēja zināt, vai, *Opdivo* pievienojot *Yervoy*, ieguvums ir lielāks. Tajā pašā laikā bija skaidrs, ka kombinācija ar *Yervoy* izraisa vairāk blakusparādību nekā ar *Opdivo* vienām pašām.

Tāpēc tobrīd **CHMP** uzskatīja, ka kombināciju nevar apstiprināt, jo trūkst informācijas par *Yervoy* sniegto ieguvumu.

Kas notika **pārskatīšanas laikā**?

Pārskatīšanas laikā **CHMP** atkārtoti izvērtēja visus datus un apspriedās ar vēža ekspertu grupu, kā arī ar vēža pacientiem. **CHMP** arī apsprieda iespēju pieprasīt papildu datu vākšanu pēc kombinācijas reģistrācijas.

Kādi bija **CHMP secinājumi pēc pārskatīšanas**?

CHMP uzskatīja, ka pamatpētījuma rezultāti, kurā *Opdivo* un *Yervoy* kombināciju salīdzināja ar sunitinibu, norādīja uz klīniski nozīmīgu to pacientu dzīvildzes pieaugumu, kuri lietoja kombināciju, un blakusparādības tika uzskatītas par pieņemamām. Lai gan nebija skaidrs precīzs ieguvums no *Yervoy*, **CHMP** atkārtoti novērtēja datus no citiem neklīniskiem un klīniskiem pētījumiem, tostarp pētījumiem ar šo zāļu kombināciju citu attiecīgu vēža veidu ārstēšanā, un uzskatīja, ka *Yervoy* ieguvums kombinācijā ir pietiekami apliecināts. **CHMP** uzskatīja, ka zāļu kombinācijas sniegtais ieguvums lielā mērā atsver šo zāļu radīto risku, un tādēļ ieteica izsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību. Tomēr uzņēmumam ir jāveic pētījums, lai noteiktu precīzu *Yervoy* sniegto ieguvumu kombinācijā un to, vai ir iespējams vēl vairāk mazināt riskus.