



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 noiembrie 2018
EMA/852838/2018
EMA/H/C/WS1278

Aviz favorabil cu privire la modificarea autorizației de punere pe piață pentru Opdivo (nivolumab) și Yervoy (ipilimumab)

Rezultatul reexaminării

La 15 noiembrie 2018, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a recomandat aprobarea modificării autorizației de punere pe piață pentru medicamentele Opdivo (nivolumab) și Yervoy (ipilimumab). Modificarea vizează administrarea concomitentă a celor două medicamente în tratamentul carcinomului celular renal (cancer la rinichi). Compania care a solicitat modificarea autorizației este Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

La 26 iulie 2018, CHMP adoptase inițial un aviz negativ în privința administrării de Opdivo și Yervoy în tratamentul carcinomului celular renal. La solicitarea companiei, CHMP și-a reexaminat avizul. În urma reexaminării, CHMP a adoptat, la 15 noiembrie 2018, un aviz favorabil definitiv care recomandă aprobarea modificării autorizației de punere pe piață pentru Opdivo și Yervoy, dar a solicitat companiei să efectueze un studiu prin care să adune date suplimentare.

Ce sunt Opdivo și Yervoy?

Opdivo și Yervoy sunt medicamente împotriva cancerului. Conțin substanțele active nivolumab și, respectiv, ipilimumab.

Opdivo este autorizat din iunie 2015. Se utilizează deja în monoterapie în tratamentul carcinomului celular renal la pacienții tratați anterior cu alte medicamente împotriva cancerului. Este utilizat, de asemenea, în tratamentul următoarelor tipuri de cancer: melanom (cancer de piele), cancer pulmonar altul decât cu celule mici, limfom Hodgkin clasic (cancer de sânge), cancer scuamos de cap și gât, cancer urotelial (al vezicii urinare).

Yervoy este autorizat din iulie 2011. Se utilizează pentru tratarea adulților cu melanom în stadiu avansat.

Mai multe informații despre utilizările actuale ale [Opdivo](#) și [Yervoy](#) sunt disponibile pe site-ul agenției.



Pentru ce ar fi trebuit **să** se utilizeze Opdivo **și** Yervoy?

Opdivo și Yervoy trebuie utilizate împreună la pacienții cu carcinom celular renal în stadiu avansat netratat anterior, pentru care se consideră că există un risc de agravare moderat sau ridicat.

Cum **acționează** Opdivo **și** Yervoy?

Substanțele active din cele două medicamente, nivolumabul și ipilimumabul, sunt anticorpi monoclonali, un tip de proteină care a fost concepută să recunoască și să se lege de o structură specifică.

Nivolumabul se leagă de un receptor numit PD-1, care se găsește pe anumite celule ale sistemului imunitar numite limfocite T. Celulele canceroase pot produce proteine (PD-L1 și PD-L2) care se leagă de acest receptor și opresc activitatea limfocitelor T, împiedicându-le să atace cancerul. Legându-se de acest receptor, nivolumabul împiedică proteinele PD-L1 și PD-L2 să oprească activitatea limfocitelor T, mărind astfel capacitatea sistemului imunitar de a distruge celulele canceroase.

Ipilimumabul se leagă de CTLA-4, o proteină care controlează activitatea limfocitelor T, și îi blochează activitatea. Blocând CTLA-4, ipilimumabul determină activarea și creșterea numărului de limfocite T, care pătrund în celulele tumorale și le distrug.

Ce **documentație** a prezentat compania în sprijinul cererii sale?

Compania a prezentat rezultatele unui studiu principal la care au participat 1 096 de pacienți cu carcinom celular renal în stadiu avansat netratat anterior. Studiul a comparat tratamentul cu Opdivo și Yervoy și tratamentul cu un alt medicament împotriva cancerului, sunitinib. Studiul a analizat răspunsul pacienților la tratament și durata de supraviețuire a pacienților sau durata de supraviețuire fără agravarea bolii.

Care au fost principalele motive de îngrijorare ale CHMP care au condus la avizul negativ **inițial**?

Deși s-au observat îmbunătățiri în ceea ce privește supraviețuirea în rândul pacienților netratați anterior cărora li s-a administrat Opdivo asociat cu Yervoy, în comparație cu sunitinib, nu au existat dovezi care să arate dacă Yervoy a contribuit la aceste rezultate și, dacă da, în ce măsură. Se cunoaște că Opdivo în monoterapie produce beneficii la pacienții cu carcinom celular renal tratați anterior. Aceasta înseamnă că CHMP nu poate ști dacă adăugarea Yervoy la Opdivo a produs beneficii suplimentare. În același timp, era evident că asocierea cu Yervoy a produs mai multe reacții adverse decât cele observate doar cu Opdivo.

Prin urmare, la momentul respectiv, CHMP a considerat că asocierea medicamentelor nu putea fi aprobată din cauza lipsei de cunoștințe privind contribuția adusă de Yervoy.

Ce s-a întâmplat în cursul **reexaminării**?

În cursul reexaminării, CHMP a analizat din nou toate datele și a consultat un grup de experți în domeniul cancerului și pacienți cu cancer. CHMP a adus în discuție și posibilitatea de a solicita culegerea de date suplimentare după autorizarea combinației de medicamente.

Care au fost concluziile CHMP în urma **reexaminării**?

CHMP a considerat că rezultatele studiului principal în care s-au comparat Opdivo și Yervoy cu sunitinib au indicat o creștere importantă din punct de vedere clinic a ratei de supraviețuire a pacienților în urma administrării combinației, iar reacțiile adverse au fost considerate acceptabile. Deși contribuția exactă a Yervoy nu era clară, CHMP a reevaluat datele provenite din alte studii clinice și non-clinice, inclusiv studiile cu această combinație în alte tipuri relevante de cancer, și a considerat că beneficiul adus de Yervoy în cadrul combinației este demonstrat suficient. În opinia CHMP, beneficiile combinației depășesc semnificativ riscurile asociate, motiv pentru care a recomandat aprobarea modificării autorizației de punere pe piață. Compania trebuie să realizeze însă un studiu pentru a stabili care este contribuția exactă a Yervoy în combinație și dacă riscurile ar putea fi reduse și mai mult.