



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. november 2018
EMA/852839/2018
EMA/H/C/WS1278

Kladné stanovisko k zmene povolenia na uvedenie na trh pre lieky Opdivo (nivolumab) a Yervoy (ipilimumab) Výsledok opätovného preskúmania

Dňa 15. novembra 2018 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) odporučil schváliť zmenu povolenia na uvedenie na trh pre lieky Opdivo (nivolumab) a Yervoy (ipilimumab). Zmena sa týka súbežného používania liekov na liečbu karcinómom renálnych buniek (rakoviny obličiek). Spoločnosť, ktorá požiadala o zmenu povolenia, je Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Dňa 26. júla 2018 výbor CHMP pôvodne vydal negatívne stanovisko týkajúce sa používania liekov Opdivo a Yervoy na liečbu karcinómu renálnych buniek. Na žiadosť spoločnosti výbor CHMP opätovne svoje stanovisko. Po opätovnom preskúmaní 15. novembra 2018 výbor CHMP schválil konečné kladné stanovisko, v ktorom odporučil zmenu povolenia na uvedenie na trh pre lieky Opdivo a Yervoy, ale požiadal spoločnosť, aby uskutočnila štúdiu na zber ďalších údajov.

Čo sú lieky Opdivo a Yervoy?

Opdivo a Yervoy sú lieky proti rakovine. Liečivo lieku Opdivo je nivolumab a lieku Yervoy ipilimumab.

Liek Opdivo je povolený od júna 2015. Už sa používa v monoterapii u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení inými liekmi proti rakovine. Používa sa aj na liečbu týchto druhov rakoviny: melanóm (rakovina kože), nemalobunkový pľúcny karcinóm, klasický Hodgkinov lymfóm (rakovina krvi), rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek a uroteliálny karcinóm (rakovina močového mechúra).

Liek Yervoy je povolený od júla 2011. Používa sa na liečbu dospelých s pokročilým melanómom.

Viac informácií o súčasných použitíach liekov [Opdivo](#) a [Yervoy](#) sa nachádza na webovej stránke agentúry.

Na čo sa lieky Opdivo a Yervoy majú používať?

Lieky Opdivo a Yervoy sa majú používať súbežne u pacientov s pokročilým, v minulosti neliečeným, karcinómom renálnych buniek, ak existuje stredné až vysoké riziko jeho zhoršenia.



Akým spôsobom lieky Opdivo a Yervoy **účinkujú?**

Liečivá oboch liekov, nivolumab a ipilimumab, sú monoklonálne protilátky, čo je druh proteínu, ktorý bol vytvorený tak, aby rozpoznal špecifickú cieľovú štruktúru a naviazal sa na ňu.

Nivolumab sa viaže na receptor nazývaný PD-1, ktorý sa nachádza na určitých bunkách imunitného systému nazývaných T bunky. Rakovinové bunky môžu produkovať proteíny (PD-L1 a PD-L2), ktoré sa viažu na tento receptor a zastavujú činnosť T buniek, čím im bránia napádať rakovinu. Naviazaním sa na receptor nivolumab bráni receptorom PD-L1 a PD-L2, aby tzv. vypli T bunky, čím sa zvýši schopnosť imunitného systému zabíjať rakovinové bunky.

Ipilimumab sa viaže na antigén CTLA-4, čo je bielkovina, ktorá riadi aktivitu T buniek, a bráni tejto bielkovine v činnosti. Blokovaním antigénu CTLA-4 ipilimumab aktivuje T bunky, ktoré prenikajú do nádorov a usmrcujú nádorové bunky, a zvyšuje ich počet.

Akou dokumentáciou podložila **spoločnosť** na svoju **žiadosť**?

Spoločnosť predstavila výsledky hlavnej štúdie s 1 096 pacientmi s v minulosti neliečeným pokročilým karcinómom z renálnych buniek. V štúdií sa porovnávala liečba liekmi Opdivo a Yervoy s liečbou iným liekom proti rakovine, sunitinibom. V štúdií sa sledovala odpoveď pacientov na liečbu a čas ich celkového prežitia, resp. čas do zhoršenia ochorenia.

Aké boli hlavné výhrady výboru CHMP, ktoré viedli k pôvodnému negatívnemu stanovisku?

Hoci sa u pacientov bez liečebnej minulosti, ktorí dostávali kombináciu liekov Opdivo a Yervoy, pozorovalo zlepšenie prežitia v porovnaní s pacientmi liečenými sunitinibom, nebolo dokázané, že k týmto výsledkom prispel liek Yervoy a do akej miery. O lieku Opdivo je známe, že v monoterapii je prínosný pre pacientov s karcinómom z renálnych buniek, ktorí už boli v minulosti liečení. Znamená to, že výbor CHMP nedokázal zistiť, či pridanie lieku Yervoy k lieku Opdivo bude mať ďalší prínos. Navyše bolo známe, že kombinácia s liekom Yervoy vyvoláva viac vedľajších účinkov ako liek Opdivo v monoterapii.

Na základe týchto informácií výbor CHMP preto usúdil, že kombinácia liekov nemôže byť schválená z dôvodu chýbajúcich údajov o účinku lieku Yervoy.

Ako prebehlo opätovné preskúmanie?

Počas opätovného preskúmania výbor CHMP prehodnotil všetky údaje a konzultoval so skupinou odborníkov na rakovinu a pacientov s rakovinou. Výbor prerokoval aj možnosť žiadať zhromaždenie ďalších údajov po udelení povolenia pre túto kombináciu.

Aké boli závery výboru CHMP po opätovnom preskúmaní?

Výbor CHMP zvážil výsledky z hlavnej štúdie, v ktorej sa porovnávali lieky Opdivo a Yervoy so sunitinibom a v ktorej sa preukázalo klinicky významné zlepšenie v prežití pacientov dostávajúcich kombináciu liekov, pričom sa vedľajšie účinky považovali za prijateľné. Hoci nie je presne známe, ako liek Yervoy prispieva k zlepšeniu, výbor CHMP prehodnotil údaje z iných neklinických a klinických štúdií vrátane štúdií skúmajúcich túto kombináciu pri iných relevantných druhoch rakoviny a dospel k záveru, že prínos lieku Yervoy v kombinácii bol dostatočne preukázaný. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že prínosy kombinácie liekov vo veľkej miere prevyšujú jeho riziká, a preto odporučil udeliť povolenie na

uviedenie na trh. Spoločnosť však musí uskutočniť štúdiu na presné určenie prínosného účinku lieku Yervoy v kombinácii a nato, či je možné minimalizovať riziká.