



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. November 2018
EMA/852840/2018
EMA/H/C/WS1278

Pozitivno mnenje o vlogi za spremembo dovoljenja za promet z zdraviloma Opdivo (novolumab) in Yervoy (ipilimumab)

Izid ponovnega pregleda

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je 15. novembra 2018 priporočil odobritev spremembe dovoljenja za promet z zdraviloma Opdivo (novolumab) in Yervoy (ipilimumab). Sprememba zadeva skupno uporabo teh zdravil pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic (rak ledvic). Vlogo za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom je vložilo podjetje Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Odbor CHMP je 26. julija 2018 najprej sprejel negativno mnenje o uporabi zdravili Opdivo in Yervoy pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic. Na zahtevo podjetja je odbor CHMP ponovno pregledal svoje mnenje. Odbor CHMP je 15. novembra 2018 po ponovnem pregledu sprejel končno pozitivno mnenje, v katerem je priporočil, da se dovoli sprememba dovoljenja za promet za zdravili Opdivo in Yervoy, a je od podjetja zahteval, naj izvede študijo, v kateri bo zbralo dodatne podatke.

Kaj sta zdravili Opdivo in Yervoy?

Zdravili Opdivo in Yervoy sta zdravili za zdravljenje raka. Prvo vsebuje učinkovino nivolumab, drugo pa ipilimumab.

Zdravilo Opdivo je bilo odobreno junija 2015. Uporablja se kot samostojno zdravilo za zdravljenje karcinoma ledvičnih celic pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z drugimi zdravili proti raku. Prav tako se uporablja za zdravljenje drugih vrst raka: melanoma (kožnega raka), nedrobnoceličnega raka pljuč, klasičnega Hodgkinovega limfoma (raka krvi), ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu ter urotelnega raka (raka mehurja).

Zdravilo Yervoy je bilo odobreno julija 2011. Uporablja se za zdravljenje odraslih z napredovalim melanomom.

Več informacij o zdravilih [Opdivo](#) in [Yervoy](#) ter o njihovih trenutnih uporabah je na voljo na spletni strani agencije.



Za kaj naj bi se zdravili Opdivo in Yervoy uporabljali?

Zdravili Opdivo in Yervoy naj bi se uporabljali skupaj pri predhodno nezdravljenih bolnikih z napredujočim karcinomom ledvičnih celic, za katere obstaja zmerno ali veliko tveganje za poslabšanje bolezni.

Kako zdravili Opdivo in Yervoy delujeta?

Učinkovini v obeh zdravilih, nivolumab in ipilimumab, sta monoklonski protitelesi (vrsti beljakovine), ki sta bili zasnovani tako, da prepoznata specifično prijemališče in se nanjo pritrdira.

Učinkovina nivolumab se pritrdira na receptor PD-1, ki se nahaja v nekaterih celicah imunskega sistema, imenovanih celice T. Rakave celice lahko tvorijo beljakovine (PD-L1 in PD-L2), ki se vežejo na ta receptor in **onemogočijo** delovanje celic T, tako da te ne morejo napasti rakavih celic. Z vezavo na receptor učinkovina nivolumab **prepreči**, da bi beljakovini PD-L1 in PD-L2 **onemogočili** delovanje celic T, s čimer **poveča** sposobnost imunskega sistema za uničevanje rakavih celic.

Ipilimumab se veže na beljakovino CTLA-4, ki nadzira delovanje celic T, in zavira njeno delovanje. Ipilimumab z zaviranjem delovanja beljakovine CTLA-4 **spodbuja** delovanje in širjenje celic T, ki prodrejo v tumor in **uničijo** tumorske celice.

Katero dokumentacijo je podjetje predložilo v podporo svoji vlogi?

Podjetje je predstavilo rezultate glavne študije, ki je vključevala 1 096 predhodno nezdravljenih bolnikov z napredujočim karcinomom ledvičnih celic. V njej so primerjali zdravljenje z zdravili Opdivo in Yervoy z zdravljenjem z drugim zdravilom za raka, sunitibom. V študiji so opazovali odziv bolnikov na zdravljenje in čas preživetja oziroma čas brez poslabšanja bolezni.

Kateri so bili glavni zadržki, zaradi katerih je odbor CHMP prvotno izdal negativno mnenje?

Čeprav je bilo pri primerjavi med zdraviloma Opdivo in Yervoy ter sunitibom opaženo izboljšanje pri preživetju predhodno nezdravljenih bolnikov, ni bilo podatkov, ki bi dokazali, da je zdravilo Yervoy prispevalo k omenjenim rezultatom in če že, v kolikšni meri. Znano je, da samostojno zdravilo Opdivo koristi bolnikom s predhodno zdravljenim karcinomom ledvičnih celic. To pomeni, da odbor CHMP nikakor ni mogel vedeti, ali je dodajanje zdravila Yervoy doprineslo dodatno korist. Hkrati je bilo jasno, da je kombinacija z zdravilom Yervoy **povzročila več neželenih učinkov** kot pri samostojnem zdravilu Opdivo.

Zato je odbor CHMP takrat presodil, da te kombinacije ne bo odobril zaradi pomanjkanja informacij o prispevku zdravila Yervoy.

Kaj se je zgodilo med ponovnim pregledom?

Odbor CHMP je med ponovnim pregledom ponovno **preučil** vse podatke in se posvetoval s skupino strokovnjakov na **področju** rakavih obolenj ter z bolniki z rakom. Prav tako je obravnaval možnost, da bi po izdaji dovoljenja za uporabo kombinacije zahteval pridobitev dodatnih podatkov.

Kakšni so bili sklepi odbora CHMP po ponovnem pregledu?

Odbor CHMP je presodil, da so rezultati študije, v kateri so primerjali zdravili Opdivo in Yervoy s sunitibom, dokazali klinično pomembno podaljšanje preživetja bolnikov s kombinacijo, medtem ko so

bili neželeni učinki opredeljeni kot sprejemljivi. Čeprav ni bilo povsem jasno, kakšen je prispevek zdravila Yervoy, je odbor CHMP ponovno ocenil podatke iz drugih nekliničnih in kliničnih študij, vključno s študijami kombinacije v zvezi z drugimi ustreznimi vrstami raka, ter menil, da je bila koristnost zdravila Yervoy v kombinaciji dovolj dobro dokazana. Posledično je odbor CHMP tedaj menil, da koristi kombinacije obeh zdravil odtehtajo z njima povezana tveganja, in priporočil odobritev vloge za spremembo dovoljenja za promet. Podjetje pa bo moralo opraviti študijo, v kateri bo natančno določilo prispevek zdravila Yervoy k tej kombinaciji ter kako bi lahko tveganje dodatno zmanjšali.