



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. november 16.  
EMA/852830/2018  
EMA/H/C/WS1278

## Pozitív vélemény az Opdivo-ra (nivolumab) és a Yervoy-ra (ipilimumab) vonatkozó forgalombahozatali engedély módosításával kapcsolatban

A felülvizsgálat eredménye

2018. november 15-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) az Opdivo-ra (nivolumab) és a Yervoy-ra (ipilimumab) vonatkozó forgalombahozatali engedély módosítását javasolta. A módosítás a két gyógyszernek a vesesejtes karcinóma (veserák) kezelésére **történő** együtt alkalmazására vonatkozik. Az engedély módosítása iránti kérelmet a Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG vállalat nyújtotta be.

2018. július 26-án a CHMP eredetileg negatív véleményt fogadott el az Opdivo és a Yervoy vesesejtes karcinóma (veserák) kezelésére **történő** alkalmazására vonatkozóan. A vállalat kérésére a CHMP felülvizsgálta véleményét. A felülvizsgálatot **követően** a CHMP 2018. november 15-én végül pozitív véleményt fogadott el, amelyben az Opdivo és a Yervoy forgalombahozatali engedélyének módosítását javasolta, de felkérte a vállalatot, hogy további adatok **gyűjtése** céljából végezzen el egy vizsgálatot.

### Milyen típusú gyógyszerek az Opdivo és a Yervoy?

Az Opdivo és a Yervoy rákgyógyszerek. Hatóanyagaik a nivolumab, illetve az ipilimumab.

Az Opdivo 2015 júniusa óta rendelkezik engedéllyel. Önmagában már alkalmazzák a vesesejtes karcinóma kezelésére olyan betegeknél, akiket korábban már kezeltek más rákgyógyszerekkel. A **következő** egyéb ráktípusok kezelésére is alkalmazzák: melanóma (**bőrrák** típus), nem-kissejtes tüdőrák, klasszikus Hodgkin-limfóma (vérrák típus), a fej és a nyak laphámsejtes rákja és az uroteliális rák (húgyhólyagrák).

A Yervoy 2011 júliusa óta rendelkezik engedéllyel. **Előrehaladott melanómában szenvedő felnőttek** kezelésére alkalmazzák.

Az [Opdivo](#) és a [Yervoy](#) jelenlegi alkalmazására vonatkozó további információ az Ügynökség weboldalán található.



## Milyen betegségek esetén alkalmazható az Opdivo és a Yervoy?

Az Opdivo és a Yervoy együtt alkalmazandók korábban kezeletlen, **előrehaladott** vesesejtes karcinómában **szenvedő** betegeknek, akiknél közepes vagy magas a betegség súlyosbodásának kockázata.

## Hogyan fejt ki hatását az Opdivo és a Yervoy?

Mindkét gyógyszer hatóanyaga, a nivolumab és az ipilimumab monoklonális antitest, azaz egy fehérje típus, amelyet úgy alakítottak ki, hogy felismerjen egy specifikus célpontot és ahhoz **kötődjön**.

A nivolumab **kötődik** az immunrendszer bizonyos, T-sejteknek nevezett sejtjein található úgynevezett PD-1 receptorhoz. A ráksejtek olyan fehérjéket (PD-L1 és PD-L2) képesek termelni, amelyek ehhez a receptorhoz **kötődve** leállítják a T-sejtek aktivitását, így azok nem tudják a ráksejteket megtámadni. A nivolumab a receptorhoz **kötődve** megakadályozza, hogy a PD-L1 és PD-L2 fehérjék kikapcsolják a T-sejteket, így **erősíti** az immunrendszernek a ráksejtek elpusztítására való képességét.

Az ipilimumab a T-sejtek aktivitását szabályozó, CTLA-4 nevű fehérjéhez **kötődik**, és gátolja annak **működését**. A CTLA-4 gátlásával az ipilimumab a T-sejtek aktivizálását és számuk növekedését eredményezi, így azok bejutnak a daganatokba és elpusztítják a daganatsejteket.

## Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?

A vállalat egy **fő** vizsgálat eredményeit nyújtotta be, amelyben 1096, korábban kezeletlen, **előrehaladott** vesesejtes karcinómában **szenvedő** beteg vett részt. A vizsgálatban az Opdivo-val és Yervoy-jal végzett kezelést vetették össze egy másik rákgyógyszerrel, a szunitinibbel végzett kezeléssel. A vizsgálatban a betegek kezelésre adott válaszát, túlélési idejét, illetve a betegségük súlyosbodása nélkül eltelt **időt** tanulmányozták.

## Melyek voltak a CHMP **fő** aggályai, amelyek az eredeti elutasításhoz vezettek?

Bár a korábban kezeletlen betegeknek a szunitinibbel összevetve javult a túlélés az Opdivo és Yervoy kombináció alkalmazásának hatására, nem volt bizonyítható, hogy a Yervoy hozzájárult-e ezekhez az eredményekhez, és ha igen, milyen mértékben. Az önmagában alkalmazott Opdivo bizonyítottan **előnyös** hatással van a korábban kezeletlen vesesejtes karcinómában **szenvedő** betegeknek, ezért a CHMP nem tudhatta, hogy a Yervoy Opdivo-hoz adása további **előnnyel** jár-e. Ezzel **egyidejűleg** az is kiderült, hogy a Yervoy-jal kiegészített kombináció több mellékhatással járt, mint az önmagában alkalmazott Opdivo.

Ezért az adott időpontban a CHMP azon a véleményen volt, hogy a kombináció a Yervoy hatása ismertének hiányában nem **engedélyezhető**.

## Mi történt a felülvizsgálat során?

A felülvizsgálat során a CHMP még egyszer áttekintette az összes adatot, valamint **rákszakértők** egy csoportjával és rákbetegekkel is konzultált. A CHMP annak a **lehetőségét** is megvitatta, hogy a kombináció engedélyezése után további adatok **gyűjtését** kéri.

## Melyek voltak a CHMP következtetési a felülvizsgálatot **követően?**

A CHMP megállapította, hogy az Opdivo-t és Yervoy-t a szunitinibbel összehasonlító vizsgálat eredményei a kombinációt **szedő** betegek túlélésnek klinikailag **jelentős** javulását mutatták, és a mellékhatások elfogadhatók voltak. Ugyan nem világos, hogy a Yervoy pontosan hogyan járul hozzá az eredményekhez, a CHMP újraértékelte a nem-klinikai és klinikai vizsgálatokból származó adatokat, ide értve a kombinációt más releváns ráktípusokban tanulmányozó vizsgálatokat is, és megállapította, hogy a Yervoy **előnyei** a kombinációban **kellőképpen** igazoltak. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy a kombináció alkalmazásának **előnyei** nagy mértékben meghaladják annak kockázatait, ezért javasolta a forgalombahozatali engedély kiadásának módosítását. A vállalatnak azonban el kell végeznie egy vizsgálatot a Yervoy pontos hozzájárulásának és annak megállapítása céljából, hogy a kockázatok tovább **csökkenthetők-e**.