



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 listopada 2018 r.
EMA/852836/2018
EMA/H/C/WS1278

Pozytywna opinia dotycząca zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab)

Wynik ponownej oceny

W dniu 15 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab). Zmiana dotyczy zastosowania obu leków razem do leczenia raka nerkowokomórkowego (raka nerki). Firmą, która złożyła wniosek o wprowadzenie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, jest Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

W dniu 26 lipca 2018 r. CHMP początkowo wydał negatywną opinię w sprawie stosowania leków Opdivo i Yervoy w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Na wniosek firmy CHMP dokonał ponownej oceny. W wyniku ponownej oceny w dniu 15 listopada 2018 r. CHMP przyjął ostateczną pozytywną opinię zalecającą wprowadzenie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla leków Opdivo i Yervoy, ale zwrócił się do firmy o przeprowadzenie badania w celu zebrania dalszych danych.

Co to są leki Opdivo i Yervoy?

Opdivo i Yervoy to leki przeciwnowotworowe. Zawierają substancje czynne, odpowiednio, niwolumab i ipilimumab.

Lek Opdivo został dopuszczony do obrotu w czerwcu 2015 r. Opdivo stosuje się już w monoterapii w leczeniu raka nerkowokomórkowego u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi. Lek stosuje się również w leczeniu następujących innych nowotworów: czerniaka (rodzaj nowotworu skóry), niedrobnokomórkowego raka płuca, postaci klasycznej chłoniaka Hodgkina (rak krwi), raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka urotelialnego (raka pęcherza moczowego).

Lek Yervoy dopuszczono do obrotu w lipcu 2011 r. Yervoy stosuje się w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym czerniakiem.

Więcej informacji na temat obecnych wskazań do stosowania leków [Opdivo](#) i [Yervoy](#) znajduje się na stronie internetowej Agencji.



W jakim celu **mają być** stosowane leki Opdivo i Yervoy?

Opdivo i Yervoy mają być stosowane w skojarzeniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w przypadku którego ryzyko postępu nowotworu uważa się za umiarkowane lub wysokie.

Jak **działają** leki Opdivo i Yervoy?

Substancje czynne w obu lekach, niwolumab i ipilimumab, są przeciwciałami monoklonalnymi – typem białka, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby rozpoznawało konkretny cel i przyłączało się do niego.

Niwolumab wiąże się z receptorem o nazwie PD-1, który znajduje się na niektórych komórkach układu odpornościowego zwanych komórkami T. Komórki nowotworowe mogą wytwarzać białka (PD-L1 i PD-L2), które przyłączają się do tego receptora i blokują aktywność komórek T, uniemożliwiając im atakowanie nowotworu. Niwolumab, przyłączając się do tego receptora, uniemożliwia białkom PD-L1 i PD-L2 blokowanie komórek T, zwiększając w ten sposób zdolność układu odpornościowego do zabijania komórek nowotworowych.

Ipilimumab przyłącza się do CTLA-4 (białka kontrolującego aktywność komórek T) i blokuje jego aktywność. Blokując CTLA-4, ipilimumab doprowadza do aktywacji i rozprzestrzenienia się komórek T, które naciekają i zabijają komórki guza.

Jaką dokumentację przedstawiła firma na poparcie wniosku?

Firma przedstawiła wyniki badania głównego z udziałem 1 096 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. W badaniu porównywano leczenie produktami Opdivo i Yervoy z leczeniem innym lekiem przeciwnowotworowym – sunitynibem. W badaniu oceniano odpowiedź pacjentów na leczenie i czas przeżycia pacjentów lub czas przeżycia bez nasilenia się choroby.

Jakie **były główne zastrzeżenia** CHMP, które **doprowadziły początkowo** do negatywnej opinii?

Choć zaobserwowano poprawę czasu przeżycia u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podano skojarzenie leków Opdivo i Yervoy, w porównaniu z sunitynibem, brak było dowodów wskazujących na to, czy lek Yervoy przyczynił się do tych wyników, a jeśli tak, to w jakim zakresie. Wiadomo, że lek Opdivo w monoterapii przynosi korzyści u wcześniej leczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Oznacza to, że CHMP nie mógł w żaden sposób stwierdzić, czy dodanie leku Yervoy do Opdivo przyniosło dodatkowe korzyści. Jednocześnie było oczywiste, że skojarzenie z lekiem Yervoy przyniosło więcej działań niepożądanych niż w przypadku stosowania leku Opdivo w monoterapii.

Dlatego wówczas CHMP uznał, że skojarzenie nie może zostać zatwierdzone z powodu braku wiedzy na temat pozytywnego wpływu leku Yervoy.

Co **się wydarzyło** podczas ponownej oceny?

Podczas ponownej oceny CHMP jeszcze raz przeanalizował wszystkie dane i skonsultował się z grupą ekspertów ds. nowotworów i pacjentów z nowotworem. CHMP przedyskutował również możliwość zwrócenia się o dalsze gromadzenie danych po dopuszczeniu stosowania skojarzenia leków.

Jakie **były** wnioski CHMP po ponownej ocenie?

CHMP uznał, że wyniki głównego badania porównującego Opdivo i Yervoy z sunitynibem pokazały klinicznie istotne zwiększenie przeżycia pacjentów przy zastosowaniu skojarzenia, a działania niepożądane uznano za dopuszczalne. Choć dokładny wpływ leku Yervoy nie jest jasny, CHMP ponownie ocenił dane z innych badań nieklinicznych i klinicznych, w tym z badań stosujących to skojarzenie w istotnych innych rodzajach nowotworów, i uznał, że korzyści ze stosowania leku Yervoy w tym skojarzeniu zostały wykazane w sposób wystarczający. W związku z tym CHMP wyraził opinię, że korzyści ze stosowania skojarzenia leków w znacznym stopniu przewyższają ryzyko, i zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Firma musi jednak przeprowadzić badanie w celu określenia dokładnego wpływu leku Yervoy w skojarzeniu i możliwości dalszej minimalizacji ryzyka.