



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55253/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*nivolumabum*)

Přehled pro přípravek Opdivo a proč byl přípravek registrován v EU

Co je **přípravek** Opdivo a k **čemu** se používá?

Opdivo je protinádorový léčivý přípravek, který se používá k léčbě těchto onemocnění:

- melanom, což je druh nádorového onemocnění kůže. Přípravek Opdivo se používá buď samostatně, nebo v kombinaci s jiným protinádorovým léčivem, ipilimumabem, k léčbě dospělých, jejichž nádor se rozšířil do jiných částí těla nebo nemůže být chirurgicky odstraněn. Používá se také samostatně u pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok na odstranění melanomu, který se rozšířil do lymfatických uzlin nebo na jiné místo v těle,
- nádorové onemocnění plic nazývané nemalobuněčný karcinom plic, které se rozšířilo lokálně nebo do jiných částí těla. Přípravek Opdivo se používá samostatně u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu jinými protinádorovými léčivými přípravky (chemoterapií),
- pokročilý renální karcinom, což je typ nádorového onemocnění ledvin. Přípravek Opdivo se používá samostatně u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu jinými protinádorovými léčivými přípravky. U pacientů s dosud neléčeným onemocněním, u nichž se má za to, že u nich existuje střední až vysoké riziko zhoršení onemocnění, se přípravek Opdivo používá v kombinaci s ipilimumabem (jiným protinádorovým léčivem),
- klasický Hodgkinův lymfom, což je nádorové onemocnění lymfocytů (typu bílých krvinek), jež se nezlepšilo nebo se znovu objevilo po autologní transplantaci kmenových buněk (zákroku, při němž je kostní dřeň pacienta nahrazena jeho vlastními kmenovými buňkami, čímž se vytvoří nová kostní dřeň produkující zdravé krevní buňky), Přípravek Opdivo se používá samostatně po léčbě brentuximab vedotinem (jiným protinádorovým léčivem),
- skvamózní karcinom hlavy a krku, který se vrátil nebo rozšířil do jiných částí těla. Přípravek Opdivo se používá samostatně u pacientů, jejichž nádorové onemocnění se zhoršuje navzdory léčbě protinádorovými léčivými přípravky založenými na platině,
- uroteliální karcinom, což je nádorové onemocnění močového měchýře a močových cest, které se rozšířilo lokálně a nemůže být chirurgicky odstraněno nebo se rozšířilo do jiných částí těla. Přípravek se používá samostatně v případě neúčinnosti předchozí léčby protinádorovými léčivými přípravky založenými na platině.



Přípravek Opdivo obsahuje léčivou látku nivolumab.

Jak se **přípravek** Opdivo používá?

Léčba přípravkem Opdivo musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění, a musí probíhat pod jeho dohledem. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Přípravek Opdivo se podává ve formě infuze (kapání) do žíly. Dávka a četnost jeho podávání závisí na daném onemocnění a na tom, zda se používá samostatně, nebo v kombinaci s ipilimumabem. Lékař může považovat za nutné podání dávky odložit, jestliže se objeví určité nežádoucí účinky, nebo může v případě výskytu závažných nežádoucích účinků léčbu zcela ukončit.

Více informací o používání přípravku Opdivo naleznete v příbalové informaci nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Jak **přípravek** Opdivo **působí**?

Léčivá látka v přípravku Opdivo, nivolumab, je monoklonální protilátka (typ bílkoviny), která byla vyvinuta tak, aby rozpoznala receptor (cíl) zvaný PD-1, který se nachází na povrchu určitých buněk imunitního systému označovaných jako T-buňky, a navázala se na něj. Nádorové buňky mohou vytvářet bílkoviny (PD-L1 a PD-L2), které se na tento receptor navazují a blokují aktivitu T-buněk, čímž jim zabraňují v napadání nádoru. Tím, že se nivolumab na receptor naváže, zabraňuje bílkovinám PD-L1 a PD-L2 v blokování T-buněk a zlepšuje tak schopnost imunitního systému nádorové buňky hubit.

Jaké **přínosy přípravku** Opdivo byly prokázány v **průběhu** studií?

Melanom

Samostatně používaný přípravek Opdivo byl zkoumán ve dvou hlavních studiích u dospělých s pokročilým melanomem, kteří nepodstoupili chirurgický zákrok. V první studii, do které bylo zařazeno 418 dříve neléčených pacientů s pokročilým melanomem, bylo zjištěno, že pacienti léčení přípravkem Opdivo přežívali déle než pacienti, kterým bylo podáváno protinádorové léčivo dakarbazin: po 12 měsících bylo naživu 73 % pacientů léčených přípravkem Opdivo ve srovnání se 42 % pacientů, kterým byl podáván dakarbazin. Druhá studie zkoumala 405 pacientů s pokročilým melanomem, u nichž došlo ke zhoršení onemocnění navzdory předchozí léčbě protinádorovým léčivým přípravkem. V této studii, v níž byli pacienti sledováni po dobu nejméně 6 měsíců, došlo k reakci na léčbu a ke zmenšení nádorů u přibližně 32 % (38 ze 120) pacientů, kterým byl podáván přípravek Opdivo, oproti přibližně 11 % (5 ze 47) pacientů, kteří byli léčení přípravky dle volby zkoušejícího (dakarbazinem nebo kombinací karboplatiny a paklitaxelu).

Ve třetí studii, do které bylo zařazeno 906 dospělých s melanomem, kteří podstoupili chirurgický zákrok a u kterých hrozilo vysoké riziko návratu nádorového onemocnění, byl přípravek Opdivo srovnáván s ipilimumabem. Pacienti léčení přípravkem Opdivo žili v průměru 31 měsíců, než se nádorové onemocnění vrátilo, než se objevil nový melanom nebo než zemřeli, ve srovnání se 24 měsíci v případě pacientů léčených ipilimumabem.

Ve čtvrté studii, do které bylo zařazeno 945 dosud neléčených dospělých pacientů s pokročilým melanomem, byl zkoumán přípravek Opdivo v kombinaci s ipilimumabem, přípravek Opdivo používaný samostatně a ipilimumab používaný samostatně. Pacienti, kterým byl podáván přípravek Opdivo v kombinaci s ipilimumabem, žili bez zhoršení onemocnění po dobu dalších 11,5 měsíce, přičemž pacienti, kterým byl podáván pouze přípravek Opdivo, žili bez zhoršení onemocnění po dobu dalších

6,9 měsíce. Pacienti, kterým byl podáván pouze ipilimumab, žili bez zhoršení onemocnění po dobu dalších 2,9 měsíce. Po uplynutí dvou let bylo naživu více pacientů užívajících přípravek Opdivo v kombinaci s ipilimumabem (64 %) než pacientů užívajících samostatně přípravek Opdivo (59 %), nebo ipilimumab (45 %). Do této studie byli zařazeni jak pacienti, jejichž nádorové buňky produkovaly vysoké hladiny bílkoviny PD-L1, tak pacienti, jejichž nádorové buňky produkovaly nízké hladiny této bílkoviny. Prodloužení doby přežití pacientů bez zhoršení onemocnění při léčbě přípravkem Opdivo v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s přípravkem Opdivo používaným samostatně bylo pozorováno pouze u pacientů, jejichž nádorové buňky produkovaly nízké hladiny bílkoviny PD-L1.

Nemalobuněčný karcinom plic

V případě neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic bylo do jedné hlavní studie zařazeno 582 dospělých, u nichž došlo ke zhoršení onemocnění navzdory předchozí léčbě. Průměrná doba přežití při užívání přípravku Opdivo činila 12,2 měsíce ve srovnání s 9,4 měsíce u pacientů, kterým byl podáván docetaxel.

V případě skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic prokázala studie, do které bylo zařazeno 272 dospělých, že pacienti, kterým byl podáván přípravek Opdivo, přežívali po dobu 9,2 měsíce ve srovnání s 6 měsíci v případě pacientů, kterým byl podáván docetaxel. Podpůrné informace poskytla i další studie, z níž vyplynulo, že přípravek Opdivo by mohl vyvolat reakci na léčbu také u pacientů se skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic, u nichž došlo ke zhoršení onemocnění navzdory několika předchozím léčbám.

Pokročilý renální karcinom

Přípravek Opdivo byl porovnáván s everolimem (jiným protinádorovým léčivem) v jedné hlavní studii, do které bylo zařazeno 821 pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u nichž toto onemocnění navzdory předchozí léčbě pokročilo. Pacienti, kterým byl podáván přípravek Opdivo, přežívali po dobu 25 měsíců ve srovnání s 19,6 měsíce u pacientů, kterým byl podáván everolimus.

V jedné hlavní studii, která zahrnovala 1 096 dospělých s dříve neléčeným pokročilým renálním karcinomem, byl přípravek Opdivo podáván v kombinaci s ipilimumabem porovnáván se sunitinibem, jiným protinádorovým léčivem k léčbě renálního karcinomu. Z výsledků vyplynulo, že v případě pacientů, u nichž existuje střední nebo vysoké riziko, že se jejich nádorové onemocnění zhorší, žili pacienti léčení uvedenou kombinací léčivých přípravků celkově déle než pacienti, kterým byl podáván sunitinib. Po 24 měsících bylo naživu 66,5 % pacientů léčených kombinací léčivých přípravků oproti 52,9 % pacientů užívajících sunitinib. Na léčbu kombinací léčivých přípravků navíc reagovalo 41,6 % (177 ze 423) pacientů oproti 26,5 % (112 ze 416) pacientů užívajících sunitinib. Při podávání kombinace léčivých přípravků žili pacienti bez zhoršení onemocnění po dobu 11,6 měsíce, zatímco pacienti léčení sunitinibem 8,4 měsíce.

Klasický Hodgkinův lymfom

Přípravek Opdivo byl zkoumán v jedné hlavní a jedné podpůrné studii, do nichž bylo zařazeno celkem 95 dospělých s klasickým Hodgkinovým lymfomem, jejichž onemocnění nereagovalo nebo se znovu objevilo poté, co podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk a léčbu brentuximab vedotinem. Přípravek Opdivo byl podáván samostatně a nebyl porovnáván s jiným léčivem. Nádorové buňky po léčbě částečně nebo zcela vymizely přibližně u 66 % (63 z 95) pacientů.

Skvamózní karcinom hlavy a krku

Přípravek Opdivo byl zkoumán v jedné hlavní studii, do které bylo zařazeno 361 dospělých se skvamózním karcinomem hlavy a krku, jejichž onemocnění se zhoršilo navzdory předchozí léčbě protinádorovými léčivými přípravky založenými na platině. Přípravek Opdivo byl užíván samostatně a srovnáván s jiným protinádorovým léčivem (cetuximabem, methotrexátem nebo docetaxelem) dle volby ošetřujícího lékaře. Pacienti, kterým byl podáván přípravek Opdivo, přežívali v průměru po dobu 7,5 měsíce ve srovnání s 5,1 měsíce u pacientů podstupujících jiný typ léčby.

Uroteliální karcinom

Přípravek Opdivo byl zkoumán v jedné hlavní studii, do které bylo zařazeno 270 dospělých s uroteliálním karcinomem, jejichž onemocnění se zhoršilo nebo opětovně objevilo navzdory předchozí léčbě protinádorovými léčivými přípravky založenými na platině. Přípravek Opdivo byl podáván samostatně a nebyl porovnáván s jiným léčivem. V této studii došlo k reakci na léčbu a zmenšení nádoru u 20 % (54 z 270) pacientů.

Jaká rizika jsou spojena s **přípravkem** Opdivo?

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Opdivo (které mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou únava, průjem, nauzea (pocit na zvracení), vyrážka a svědění, bolest kloubů, svalů a kostí a hypotyreóza (snížení funkce štítné žlázy), přičemž většina je mírné až středně závažné povahy. Mezi další časté nežádoucí účinky přípravku Opdivo v kombinaci s ipilimumabem, které jsou většinou mírné až středně závažné, patří pyrexie (horečka), problémy se štítnou žlázou, snížená chuť k jídlu, zvracení, kolitida (zánět střeva), bolest břicha, bolest hlavy a potíže s dýcháním.

Přípravek Opdivo je rovněž obvykle spojován s nežádoucími účinky souvisejícími s působením imunitního systému na tělesné orgány. Většina z nich odezní při nasazení vhodné léčby nebo po přerušení léčby přípravkem Opdivo.

Úplný seznam nežádoucích účinků a omezení přípravku Opdivo je uveden v příbalové informaci.

Na **základě čeho** byl **přípravek** Opdivo registrován?

Evropská agentura pro léčivé přípravky usoudila, že byl přesvědčivě prokázán přínos přípravku Opdivo v případě pacientů s určitými pokročilými formami nádoru (melanomem, nemalobuněčným karcinomem plic, renálním karcinomem nebo skvamózním karcinomem hlavy a krku), a to buď prodloužením celkové doby přežití, nebo doby, po kterou pacienti žili bez zhoršení onemocnění.

Ve studiích zkoumajících uroteliální karcinom, u kterého selhaly jiné druhy léčby, pacienti reagovali na léčbu přípravkem Opdivo. Do studií klasického Hodgkinova lymfomu byl zařazen pouze nízký počet pacientů. Vysoká míra reakce na léčbu však byla zaznamenána u pacientů, u nichž jiné druhy léčby selhaly a počet dalších léčebných možností byl omezený.

Nežádoucí účinky přípravku Opdivo byly považovány za zvladatelné při použití vhodných opatření a nepřevážily nad přínosy. Agentura tedy rozhodla, že přínosy přípravku Opdivo převyšují jeho rizika a může tak být registrován k použití v EU.

Jaká **opatření** jsou **uplatňována** k **zajištění bezpečného** a **účinného** používání **přípravku** Opdivo?

Společnost, která přípravek Opdivo dodává na trh, poskytne lékařům, u nichž se očekává, že budou tento přípravek předepisovat, vzdělávací balíčky s informacemi o doporučeném způsobu jeho používání

i o tom, jak zvládat nežádoucí účinky, zejména nežádoucí účinky související s aktivitou imunitního systému, a o případných rizicích u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem, pokud podstoupí alogenní transplantaci kmenových buněk (transplantátem kmenových buněk od dárce). Společnost dále poskytne pacientům informační karty obsahující informace ohledně rizik tohoto léčivého přípravku i pokyny, kdy kontaktovat lékaře, pokud se u pacientů objeví symptomy. Společnost také poskytne další údaje o dlouhodobých přínosech přípravku Opdivo a provede studie s cílem pokusit se stanovit, pro které pacienty je léčba tímto přípravkem pravděpodobně nejpřínosnější.

Vzhledem k tomu, že není jasné, nakolik je ipilimumab přínosný při užívání v kombinaci s přípravkem Opdivo u pacientů s pokročilým renálním karcinomem, společnost musí provést studii s cílem určit přesný přínos ipilimumabu a posoudit, zda lze minimalizovat rizika související s ipilimumabem.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Opdivo, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

Jako u všech léčivých přípravků jsou údaje o používání přípravku Opdivo průběžně sledovány. Nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s přípravkem Opdivo jsou pečlivě hodnoceny a jsou učiněna veškerá nezbytná opatření, aby bylo chráněno zdraví pacientů.

Další informace o **přípravku** Opdivo

Přípravek Opdivo obdržel rozhodnutí o registraci platné v celé EU dne 19. června 2015.

Další informace k přípravku Opdivo jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Tento přehled byl naposledy aktualizován v 12-2018.