



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55255/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*Nivolumab*)

Übersicht über Opdivo und Begründung für die Zulassung in der EU

Was ist Opdivo und wofür wird es angewendet?

Opdivo ist ein Krebsarzneimittel, das zur Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet wird:

- Melanom, eine Art von Hautkrebs. Opdivo wird allein oder mit einem anderen Krebsarzneimittel, Ipilimumab, zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen sich der Krebs bereits auf andere Körperbereiche ausgebreitet hat oder operativ nicht entfernt werden kann. Es wird allein auch bei Patienten angewendet, die sich einer Operation zur Entfernung eines Melanoms, das sich auf die Lymphknoten oder andernorts im Körper ausgebreitet hat, unterzogen haben;
- ein Lungenkrebs, das sogenannte nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), das sich lokal oder auf andere Körperbereiche ausgebreitet hat. Opdivo wird allein bei Patienten angewendet, die zuvor bereits mit anderen Krebsarzneimitteln behandelt wurden (Chemotherapie);
- fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, ein Krebs der Nieren. Opdivo wird allein bei Patienten angewendet, die zuvor mit anderen Krebsarzneimitteln behandelt wurden; es wird zusammen mit Ipilimumab (einem anderen Krebsarzneimittel) bei Patienten angewendet, bei denen die Erkrankung zuvor nicht behandelt wurde und ein mittleres oder hohes Risiko der Verschlimmerung ihrer Erkrankung besteht.
- klassisches Hodgkin-Lymphom, ein Krebs der Lymphozyten (eine Art von weißen Blutkörperchen), der sich nach einer autologen Stammzelltransplantation (eine Behandlung, bei der das Knochenmark durch eigene Stammzellen ersetzt wird, um neues Knochenmark herzustellen, das gesunde Blutzellen bildet) nicht verbessert hat oder danach erneut aufgetreten ist. Opdivo wird allein nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (einem anderen Krebsarzneimittel) angewendet;
- Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (SCCHN), das erneut aufgetreten ist oder sich auf andere Körperbereiche ausgebreitet hat. Opdivo wird allein bei Patienten angewendet, deren Krebserkrankung trotz Behandlung mit platinhaltigen Krebsarzneimitteln fortschreitet;
- Urothelkrebs, ein Krebs der Blase und des Harntrakts, der sich lokal ausgebreitet hat und operativ nicht entfernt werden kann oder sich auf andere Körperbereiche ausgebreitet hat. Es wird allein angewendet, wenn die Behandlung mit platinhaltigen Krebsarzneimitteln nicht gewirkt hat.



Opdivo enthält den Wirkstoff Nivolumab.

Wie wird Opdivo angewendet?

Die Behandlung mit Opdivo muss von einem in der Anwendung von Krebsarzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Opdivo wird als Infusion (Tropf) in eine Vene gegeben. Die Dosis und die Häufigkeit hängen davon ab, ob es allein oder in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird. Der Arzt kann Dosen hinauszögern, wenn bestimmte Nebenwirkungen auftreten, oder die Behandlung gänzlich beenden, wenn die Nebenwirkungen schwerwiegend sind.

Weitere Informationen zur Anwendung von Opdivo entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Opdivo?

Der Wirkstoff in Opdivo, Nivolumab, ist ein monoklonaler Antikörper, eine Art Protein, das konzipiert wurde, um einen Rezeptor (ein „Zielprotein“) zu erkennen und daran zu binden, den sogenannten PD-1, der auf bestimmten Zellen des Immunsystems, den sogenannten T-Zellen, zu finden ist. Krebszellen können Proteine (PD-L1 und PD-L2) erzeugen, die an diesen Rezeptor binden und die Aktivität der T-Zellen ausschalten, und sie so daran hindern, den Krebs anzugreifen. Durch das Binden an den Rezeptor hindert Nivolumab PD-L1 und PD-L2 daran, die T-Zellen auszuschalten, und steigert somit die Fähigkeit des Immunsystems, Krebszellen abzutöten.

Welchen Nutzen hat Opdivo in den Studien gezeigt?

Melanom

Opdivo als Monotherapie wurde in zwei Hauptstudien mit Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom untersucht, die sich keiner Operation unterzogen hatten. Aus der ersten Studie bei 418 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom ging hervor, dass Patienten, die Opdivo erhielten, länger überlebten als Patienten unter Dacarbazin: 73 % der mit Opdivo behandelten Patienten hatten eine Überlebenszeit von 12 Monaten, verglichen mit 42 % der Patienten unter Dacarbazin. In der zweiten Studie wurden 405 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht, deren Erkrankung sich trotz vorheriger Behandlung mit einem Krebsarzneimittel verschlimmert hatte. In dieser Studie, in der die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nachbeobachtet wurden, sprachen 32 % (38 von 120) der Patienten unter Opdivo auf die Behandlung an und wiesen einen Rückgang ihrer Tumoren auf, verglichen mit etwa 11 % (5 von 47) der Patienten unter einer vom Prüfarzt ausgewählten Behandlung (Dacarbazin oder eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel).

In einer dritten Studie bei 906 Erwachsenen mit Melanom, die sich einer Operation unterzogen hatten und bei denen ein hohes Risiko eines Wiederauftretens des Krebses bestand, wurde Opdivo mit Ipilimumab verglichen. Mit Opdivo behandelte Patienten hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 31 Monaten, bevor der Krebs wiederauftrat, sich ein neues Melanom bildete oder sie starben, verglichen mit 24 Monaten bei Patienten, die mit Ipilimumab behandelt wurden.

In einer vierten Studie bei 945 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom wurde Opdivo in Kombination mit Ipilimumab, Opdivo allein oder Ipilimumab allein untersucht. Patienten, die Opdivo zusammen mit Ipilimumab erhielten, überlebten 11,5 Monate, ohne dass sich ihre Erkrankung verschlimmerte, Patienten, die Opdivo allein erhielten, 6,9 Monate, ohne dass sich ihre Erkrankung verschlimmerte. Patienten unter Ipilimumab allein hatten eine Überlebenszeit von 2,9 Monaten, ohne dass sich ihre Krankheit verschlimmerte. Nach zwei Jahren waren mehr Patienten unter Opdivo und

Ipilimumab am Leben (64 %) als unter Opdivo allein (59 %) oder unter Ipilimumab allein (45 %). Die Studie umfasste sowohl Patienten, deren Krebszellen hohe PD-L1-Spiegel produzierten, als auch Patienten, deren Krebszellen niedrige PD-L1-Spiegel produzierten. Verbesserungen bei der Dauer, die Patienten lebten, ohne dass sich ihre Erkrankung verschlimmerte, wurden bei der Behandlung mit Opdivo plus Ipilimumab verglichen mit Opdivo allein nur bei den Patienten beobachtet, deren Krebszellen niedrige PD-L1-Spiegel produzierten.

NSCLC

Bei nicht squamösem NSCLC umfasste eine Hauptstudie 582 Erwachsene, deren Erkrankung trotz vorheriger Behandlungen fortgeschritten war. Die durchschnittliche Überlebensdauer unter Opdivo betrug 12,2 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten unter Docetaxel.

Bei squamösem NSCLC zeigte eine Studie bei 272 Erwachsenen, dass Patienten unter Opdivo 9,2 Monate überlebten, verglichen mit 6,0 Monaten bei Patienten unter Docetaxel. Unterstützende Daten wurden außerdem aus einer weiteren Studie vorgelegt, die nahelegte, dass Opdivo bei Patienten mit squamösem NSCLC, deren Erkrankung trotz mehrerer vorangegangener Behandlungen fortgeschritten war, ein Ansprechen hervorrufen könnte.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Opdivo wurde in einer Hauptstudie bei 821 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung trotz vorangegangener Behandlung fortgeschritten war, mit Everolimus (einem anderen Krebsarzneimittel) verglichen. Patienten, die Opdivo erhielten, überlebten 25,0 Monate, Patienten unter Everolimus dagegen 19,6 Monate.

In einer Hauptstudie, an der 1 096 Erwachsene mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom teilnahmen, wurde die Behandlung mit Opdivo und Ipilimumab mit der Behandlung mit einem anderen Krebsarzneimittel für Nierenzellkarzinom, Sunitinib, verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die ein mittleres oder hohes Risiko einer Verschlimmerung des Krebses aufwiesen und die Kombination erhielten, insgesamt länger lebten als die Patienten, denen Sunitinib gegeben wurde. Nach 24 Monaten lebten 66,5 % der Patienten, die die Kombination erhielten, gegenüber 52,9 % in der Sunitinib-Gruppe. Darüber hinaus sprachen 41,6 % der Patienten (177 von 423) auf die Behandlung mit der Kombination an, im Vergleich zu 26,5 % (112 von 416) der Patienten, die Sunitinib erhielten. Der Zeitraum bis zur Verschlimmerung ihrer Erkrankung betrug bei Patienten, die die Kombination erhielten, 11,6 Monate, verglichen mit 8,4 Monaten bei Patienten unter Sunitinib.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Opdivo wurde in einer Hauptstudie und einer unterstützenden Studie mit insgesamt 95 Erwachsene mit klassischem Hodgkin-Lymphom untersucht, deren Erkrankung nicht auf die autologe Stammzelltransplantation und eine Behandlung mit Brentuximabvedotin angesprochen hatte oder danach zurückgekehrt war. Opdivo wurde allein gegeben und nicht mit anderen Arzneimitteln verglichen. Nach der Behandlung waren die Krebszellen bei etwa 66 % der Patienten (63 von 95) teilweise oder vollständig entfernt.

SCCHN

Opdivo wurde in einer Hauptstudie untersucht, an der 361 Erwachsene mit SCCHN teilnahmen, deren Krebserkrankung trotz vorheriger Behandlung mit platinhaltigen Krebsarzneimitteln fortgeschritten war. Opdivo wurde als Einzelarzneimittel angewendet und mit einem anderen Krebsarzneimittel (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel) verglichen, das von dem behandelnden Arzt ausgewählt

wurde. Patienten, die Opdivo erhielten, überlebten durchschnittlich 7,5 Monate, Patienten, die andere Behandlungen erhielten, dagegen 5,1 Monate.

Urothelkrebs

Opdivo wurde in einer Hauptstudie untersucht, an der 270 Erwachsene mit Urothelkrebs teilnahmen, deren Krebserkrankung sich trotz vorheriger Behandlung mit platinhaltigen Krebsarzneimitteln verschlimmert hatte oder zurückgekehrt war. Opdivo wurde allein gegeben und nicht mit anderen Arzneimitteln verglichen. In der Studie sprachen 20 % der Patienten (54 von 270) auf die Behandlung an und wiesen eine Reduzierung der Tumorgroße auf.

Welche Risiken sind mit Opdivo verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Opdivo (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) umfassen Müdigkeit, Diarrhö (Durchfall), Nausea (Übelkeit), Hautausschlag und Juckreiz, Schmerzen in Gelenken, Muskeln und Knochen sowie Hypothyreoidismus (Schilddrüsenunterfunktion). Diese Nebenwirkungen sind zumeist leicht bis mittelschwer. Weitere häufige Nebenwirkungen von Opdivo in Kombination mit Ipilimumab, die ebenfalls zumeist leicht oder mittelschwer sind, umfassen Pyrexie (Fieber), Schilddrüsenprobleme, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Kolitis (Entzündung des Darms), Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen), Kopfschmerzen und Atembeschwerden.

Opdivo ist außerdem häufig mit Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Wirkung des Immunsystems auf die Organe des Körpers verbunden. Die meisten Nebenwirkungen klingen bei geeigneter Behandlung oder dem Absetzen von Opdivo wieder ab.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Opdivo berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Opdivo zugelassen?

Nach Auffassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur wurde überzeugend nachgewiesen, dass Opdivo bei Patienten mit bestimmten fortgeschrittenen Krebsarten (Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom oder SCCHN) einen Nutzen erbringt, indem es die Gesamtüberlebenszeit der Patienten bzw. die Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Krankheit verlängert.

In den Studien mit Urothelkrebs, bei dem andere Behandlungen fehlgeschlagen waren, sprachen die Patienten auf Opdivo an. Studien in Bezug auf klassisches Hodgkin-Lymphom wurden nur mit wenig Patienten durchgeführt. Es wurden jedoch hohe Ansprechraten bei Patienten festgestellt, die bei anderen Behandlungen nicht angesprochen hatten oder die wenige andere Behandlungsoptionen hatten.

Die Nebenwirkungen von Opdivo wurden bei entsprechenden angemessenen Maßnahmen als beherrschbar angesehen und wurden durch den Nutzen aufgewogen. Daher gelangte die Agentur zu dem Schluss, dass der Nutzen von Opdivo gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, dass es in der EU zugelassen werden kann.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Opdivo ergriffen?

Der Hersteller von Opdivo wird Schulungsmaterialien für Ärzte, die Opdivo voraussichtlich verschreiben werden, bereitstellen. Diese enthalten Informationen dazu, wie das Arzneimittel angewendet und wie Nebenwirkungen behandelt werden sollten, insbesondere im Zusammenhang mit der Aktivität des Immunsystems und den möglichen Risiken für Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, wenn sie

sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen werden (eine Stammzellentransplantation von einem Spender). Das Unternehmen wird auch einen Patientenpass mit Informationen zu den Risiken des Arzneimittels sowie Anweisungen dazu, wann bei Auftreten von Symptomen der Arzt kontaktiert werden sollte, bereitstellen. Das Unternehmen wird zudem weitere Daten zum langfristigen Nutzen von Opdivo liefern und Studien durchführen, um zu versuchen, festzustellen, welche Patienten am wahrscheinlichsten von der Behandlung mit dem Arzneimittel profitieren.

Da nicht klar ist, inwieweit Ipilimumab zum Nutzen beiträgt, wenn es Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zusammen mit Opdivo gegeben wird, muss das Unternehmen eine Studie durchführen, um zu ermitteln, im welchem Umfang Ipilimumab zum Nutzen beiträgt und ob die Risiken im Zusammenhang mit Ipilimumab weiter gemindert werden können.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Opdivo, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Opdivo kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Opdivo werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Opdivo

Opdivo erhielt am 19. Juni 2015 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Opdivo finden Sie auf den Internetseiten der Agentur:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 12-2018 aktualisiert.