



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/130579/2022  
EMA/H/C/003985

## Opdivo (*Nivolumab*)

Übersicht über Opdivo und warum es in der EU zugelassen ist

### Was ist Opdivo und wofür wird es angewendet?

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

- Melanom, eine Art von Hautkrebs;
- Lungenkrebs, der als nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) bezeichnet wird;
- fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, ein Krebs der Nieren;
- klassisches Hodgkin-Lymphom, eine Krebserkrankung der Lymphozyten (eine Art von weißen Blutkörperchen);
- Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (SCCHN);
- Urothelkarzinom, eine Krebserkrankung der Blase und des Harntrakts;
- malignes Pleuramesotheliom (eine Krebserkrankung des Lungenfalls);
- eine Art Krebs des Kolons oder Rektums (im unteren Darmabschnitt), der als „hohe Mikrosatelliteninstabilität“ (MSI-H) oder „Defekt in der Mismatch-Reparatur“ (dMMR) beschrieben wird;
- Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (Krebserkrankung der Speiseröhre, des Durchgangs vom Mund zum Magen);
- Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Krebserkrankung des Übergangs zwischen Magen und Speiseröhre) nach einer Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation;
- Magenkarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagusadenokarzinom.

Opdivo wird hauptsächlich angewendet, wenn der Krebs fortgeschritten oder nicht resezierbar (chirurgisch nicht entfernbar) ist, in andere Körperteile gestreut hat (metastasiert ist) oder wenn andere Behandlungen nicht wirken.

Bei Melanomen, Ösophaguskarzinomen, Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Urothelkarzinomen wird Opdivo ferner angewendet, um zu verhindern, dass die Erkrankung erneut auftritt, nachdem die Patienten einem operativen Eingriff unterzogen wurden (adjuvante Therapie).

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Opdivo wirkt auf Krebszellen, die ein Protein namens PD-L1 produzieren. Vor der Behandlung sind unter Umständen Tests erforderlich, um zu überprüfen, ob die Behandlung mit Opdivo geeignet ist.

Opdivo kann als Monotherapie und – bei manchen Krebserkrankungen – auch zusammen mit anderen Krebsarzneimitteln, wie Cabozantinib oder Ipilimumab, angewendet werden.

Opdivo enthält den Wirkstoff Nivolumab.

## **Wie wird Opdivo angewendet?**

Die Behandlung mit Opdivo muss von einem mit der Behandlung von Krebs 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 der Anwendung hängen davon ab, für welche Erkrankung das Arzneimittel angewendet wird und ob die Anwendung allein oder in Kombination mit anderen Krebsarzneimitteln erfolgt. Der Arzt kann Dosen hinauszögern, wenn bestimmte Nebenwirkungen auftreten, oder die Behandlung gänzlich beenden, wenn bestimmte schwere Nebenwirkungen auftreten.

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 an einen Rezeptor (ein „Zielprotein“) zu binden, den sogenannten PD-1, der auf bestimmten Zellen des Immunsystems, den sogenannten T-Zellen, zu finden ist. Krebszellen können an ihrer Oberfläche Proteine (PD-L1 und PD-L2) produzieren, 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 bei 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 lebten als Patienten, die das Krebsarzneimittel Dacarbazin erhielten: 73 % der mit Opdivo behandelten Patienten waren nach 12 Monaten noch am Leben, verglichen mit 42 % der Patienten unter Dacarbazin. In der zweiten Studie wurden 405 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Erkrankung sich trotz vorheriger Behandlung mit einem Krebsarzneimittel verschlimmert hatte, mindestens sechs Monate nachbeobachtet. Etwa 32 % (38 von 120) der Patienten unter Opdivo sprachen auf die Behandlung an und wiesen einen Rückgang ihrer Tumoren auf, verglichen mit etwa 11 % (5 von 47) der Patienten unter einer von ihrem Arzt 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 lebten durchschnittlich 31 Monate, 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 zuvor unbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom wurde Opdivo in Kombination mit Ipilimumab, Opdivo allein oder Ipilimumab allein untersucht. Patienten, die Opdivo zusammen mit Ipilimumab erhielten, lebten 11,5 Monate lang, ohne dass sich ihre Erkrankung verschlimmerte, verglichen mit 6,9 Monaten bei Patienten, die nur Opdivo erhielten, und 2,9 Monaten bei Patienten, die nur Ipilimumab erhielten. Nach 2 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.

### **Fortgeschrittenes NSCLC**

Bei nicht squamösem NSCLC umfasste eine Hauptstudie 582 Erwachsene, deren Erkrankung sich trotz vorheriger Behandlungen verschlimmert hatte. Die durchschnittliche Überlebensdauer unter Opdivo betrug 12,2 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten unter Docetaxel (einem anderen Krebsarzneimittel).

Bei squamösem NSCLC zeigte eine Studie bei 272 Erwachsenen, dass Patienten unter Opdivo nach Behandlungsbeginn 9,2 Monate lebten, verglichen mit 6,0 Monaten bei Patienten unter Docetaxel. Unterstützende Daten aus einer weiteren Studie legten nahe, dass Opdivo bei Patienten mit squamösem NSCLC, deren Erkrankung sich trotz mehrerer vorangegangener Behandlungen verschlimmert hatte, zu einem Ansprechen führte.

Bei metastasiertem NSCLC zeigte eine Studie bei 719 zuvor unbehandelten Erwachsenen, dass Patienten, die Opdivo in Kombination mit Ipilimumab und einem anderen Krebsarzneimittel erhielten, im Durchschnitt nach Behandlungsbeginn 14 Monate lebten, verglichen mit 11 Monaten bei Patienten, die andere Krebsarzneimittel erhielten.

### **Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**

Opdivo wurde in einer Hauptstudie bei 821 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung sich trotz vorangegangener Behandlung verschlimmert hatte, mit Everolimus (einem anderen Krebsarzneimittel) verglichen. Patienten, die Opdivo erhielten, lebten 25,0 Monate, Patienten unter Everolimus hingegen 19,6 Monate.

In einer anderen 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, Sunitinib, verglichen. Nach 24 Monaten lebten 66,5 % der Patienten bei denen ein mäßiges bis hohes Risiko der Verschlimmerung ihres Krebses bestand, und 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.

In einer dritten Hauptstudie wurde die Behandlung mit Opdivo plus Cabozantinib mit einer Behandlung mit Sunitinib allein bei 651 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom oder Nierenzellkarzinom, das sich ausgebreitet hatte, verglichen. In dieser Studie lebten Patienten, die

mit Opdivo plus Cabozantinib behandelt wurden, durchschnittlich etwa 17 Monate, ohne dass sich ihre Krebserkrankung verschlimmerte, während die mit Sunitinib behandelten Patienten etwa 8 Monate lebten, ohne dass sich ihre Krebserkrankung verschlimmerte.

### **Klassisches Hodgkin-Lymphom**

Opdivo wurde in einer Hauptstudie und einer unterstützenden Studie mit insgesamt 95 Erwachsenen mit klassischem Hodgkin-Lymphom untersucht, deren Erkrankung nicht auf die autologe Stammzelltransplantation und eine Behandlung mit dem Krebsarzneimittel Brentuximabvedotin angesprochen hatte oder danach zurückgekehrt war. Opdivo wurde als Monotherapie 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.

### **Fortgeschrittenes SCCHN**

Opdivo wurde in einer Hauptstudie untersucht, an der 361 Erwachsene mit SCCHN teilnahmen, deren Krebserkrankung sich trotz vorheriger Behandlung mit platinhaltigen Krebsarzneimitteln verschlimmert hatte. Opdivo wurde als Monotherapie angewendet und mit einem anderen Krebsarzneimittel (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel) verglichen, das von dem behandelnden Arzt ausgewählt wurde. Patienten, die Opdivo erhielten, lebten durchschnittlich 7,5 Monate, Patienten, die andere Behandlungen erhielten, hingegen 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 als Monotherapie gegeben und nicht mit anderen Arzneimitteln verglichen. In der Studie sprachen 20 % (54 von 270) der Patienten auf die Behandlung an und wiesen eine Reduzierung der Tumorgroße auf.

In einer weiteren Hauptstudie unter Beteiligung von 709 Patienten mit hohem Risiko für ein erneutes Auftreten des Urothelkarzinoms nach dessen vollständiger operativer Entfernung wurde gezeigt, dass Opdivo bei Patienten, deren Krebserkrankung das PD-L1-Protein produzierte, erfolgreich verhinderte, dass die Erkrankung erneut auftritt. Patienten in dieser Gruppe, die Placebo (eine Scheinbehandlung) erhielten, lebten im Durchschnitt 8,4 Monate, bis ihre Erkrankung erneut auftrat; bei mit Opdivo behandelten Patienten konnte dieser Zeitraum nicht berechnet werden, da die Erkrankung bei vielen Patienten während einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 22 Monaten nicht erneut aufgetreten war.

### **Malignes Pleuramesotheliom**

In einer Hauptstudie mit 605 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom, das chirurgisch nicht entfernt werden konnte, wurde untersucht, wie lange die Patienten lebten, wenn sie Opdivo zusammen mit Ipilimumab erhielten oder wenn sie eine Chemotherapie auf Pemetrexed- und Platinbasis erhielten. In dieser Studie lebten Patienten, die Opdivo erhielten, im Durchschnitt 18 Monate, während die Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, durchschnittlich 14 Monate lebten.

### **Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom**

In einer Hauptstudie mit 119 Patienten mit MSI-H- oder dMMR-Karzinom des Kolons oder Rektums wurde die Wirkung der Behandlung mit einer Kombination aus Opdivo und Ipilimumab untersucht.

Etwa 65 % der Patienten sprachen auf die Behandlung an und wiesen eine Verringerung der Tumorgroße auf.

### **Fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus**

An einer Hauptstudie nahmen 419 Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus teil, deren Erkrankung sich nach der Behandlung mit Fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie verschlechtert hatte oder zurückgekehrt war, oder Patienten, für die die Anwendung dieser Arzneimittel nicht geeignet war. In dieser Studie lebten mit Opdivo behandelte Patienten im Durchschnitt 11 Monate, verglichen mit durchschnittlich acht Monaten bei Patienten, die mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelt wurden.

An einer weiteren Hauptstudie nahmen 970 Erwachsene mit zuvor unbehandeltem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom teil, das operativ nicht entfernt werden konnte, erneut aufgetreten war oder gestreut hatte. In der Studie wurde entweder Opdivo plus Ipilimumab oder Opdivo plus Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie untersucht.

Patienten, deren Krebs das PD-L1-Protein produzierte und die mit Opdivo plus Ipilimumab behandelt wurden, lebten im Durchschnitt 13,7 Monate, verglichen mit 9,1 Monaten bei den Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Hinsichtlich der Zeit, die Patienten ohne Verschlimmerung ihrer Erkrankung lebten, gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

Patienten, deren Krebs PD-L1 produzierte und die mit Opdivo plus Chemotherapie behandelt wurden, lebten im Durchschnitt 15,4 Monate, verglichen mit 9,1 Monaten bei den Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Darüber hinaus betrug die Zeit, die Patienten bis zur Verschlimmerung ihrer Erkrankung lebten, bei Opdivo plus Chemotherapie 6,9 Monate, verglichen mit 4,4 Monaten bei alleiniger Chemotherapie.

### **Lokal begrenztes (frühzeitiges) Ösophaguskarzinom und Krebs im Übergang zwischen Magen und Speiseröhre**

In einer Hauptstudie mit 794 Patienten wurde die Wirkung von Opdivo bei Patienten mit lokal begrenztem Ösophaguskarzinom und Krebs im Übergang zwischen Magen und Speiseröhre untersucht. Alle Patienten hatten nach einer Chemotherapie, einer Strahlentherapie und einer Operation noch einige Krebszellen im Körper und wiesen ein hohes Risiko eines Wiederauftretens des Krebses auf.

In dieser Studie lebten Patienten, die Opdivo erhielten, durchschnittlich 22 Monate, ohne dass ihre Krebserkrankung wieder auftrat, verglichen mit 11 Monaten der Patienten, die Placebo erhielten.

### **Fortgeschrittenes Magenkarzinom, Karzinom im Übergang zwischen Magen und Speiseröhre oder Ösophagusadenokarzinom**

In einer Hauptstudie, an der 955 Erwachsene mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagusadenokarzinom, deren Tumoren hohe PD-L1-Spiegel aufweisen (definiert als ein kombinierter positiver Score  $\geq 5$ ), teilnahmen, wurde Opdivo in Kombination mit Chemotherapie mit einer Chemotherapie allein verglichen. Patienten, die Opdivo und eine Chemotherapie erhielten, lebten durchschnittlich acht Monate bis zur Verschlimmerung ihrer Erkrankung und insgesamt 14 Monate. Im Vergleich dazu waren es sechs Monate bzw. elf Monate bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten.

## **Welche Risiken sind mit Opdivo verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Opdivo allein (die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können) sind Müdigkeit, Schmerzen in Muskeln und Knochen, Durchfall, Husten, Ausschlag, Übelkeit, Juckreiz, verminderter Appetit, Verstopfung, Atembeschwerden, Bauchschmerzen, Infektionen der Nase und des Rachens, Schmerzen in den Gelenken, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwellung.

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.

Weitere Nebenwirkungen können auftreten, wenn Opdivo zusammen mit anderen Krebsarzneimitteln angewendet wird. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Opdivo berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

## **Warum wurde Opdivo zugelassen?**

Nach Ansicht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wurde gezeigt, dass Opdivo bei Patienten mit bestimmten fortgeschrittenen Krebserkrankungen (Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, malignem Pleuramesotheliom, Karzinom des Kolons oder Rektums sowie bestimmten Arten von Magen- oder Speiseröhrenkrebs) von Nutzen war. Opdivo verhindert darüber hinaus bei Patienten mit Melanom, Ösophaguskarzinom und Krebs am Übergang zwischen Magen und Speiseröhre sowie Urothelkarzinom wirksam ein Wiederauftreten des Krebses nach einer Operation.

Patienten mit Urothelkrebs sprachen auf die Behandlung mit Opdivo an, nachdem andere Behandlungen fehlgeschlagen waren. Bei Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom wurden, obwohl die Studien nur eine geringe Anzahl von Patienten umfassten, hohe Ansprechraten beobachtet, bei denen andere Behandlungen fehlgeschlagen waren und denen wenige andere Behandlungsoptionen zur Verfügung standen.

Die Nebenwirkungen von Opdivo wurden bei angemessenen Maßnahmen als beherrschbar angesehen und der Nutzen überwog dabei. 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?**

Das Unternehmen wird einen Patientenpass mit Informationen zu den Risiken des Arzneimittels sowie Anweisungen dazu bereitstellen, wann bei Auftreten von Symptomen von das Immunsystem betreffenden Nebenwirkungen der Arzt kontaktiert werden sollte. 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.

Das Unternehmen muss außerdem weitere Daten zur Wirksamkeit von Opdivo aus einer laufenden Studie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs sowie aus einer laufenden Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom vorlegen.

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](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo).

Diese Übersicht wurde zuletzt im 03-2022 aktualisiert.