



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Opdivo (*nivolumab*)

Pregled informacija o lijeku Opdivo i zašto je odobren u EU-u

Što je Opdivo i za što se koristi?

Opdivo je lijek protiv raka koji se koristi u odraslih osoba za liječenje sljedećih bolesti:

- melanoma, vrste raka kože
- raka pluća pod nazivom rak pluća nemalih stanica (NSCLC)
- uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica, raka bubrega
- klasičnog Hodgkinova limfoma, raka limfocita (vrste bijelih krvnih stanica)
- raka skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN)
- karcinoma urotela, odnosno raka mokraćnog mjehura i mokraćnog sustava
- malignog pleurealnog mezotelioma (raka plućne ovojnice)
- vrste raka debelog crijeva ili rektuma (završnog dijela crijeva) za koji su karakteristični visoka razina mikrosatelitske nestabilnosti (MSI-H) ili nedostatak popravaka neusklađenosti (dMMR)
- skvamoznog raka jednjaka (prolaza između usta i želudca)
- raka jednjaka i raka gastroezofagealnog spoja (raka na spoju želudca i jednjaka) nakon kemoterapije, zračenja i kirurškog zahvata
- adenokarcinoma želudca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka.

Opdivo se uglavnom koristi kad je rak uznapredovao, kad je nije operabilan (ne može se odstraniti kirurškim putem), kad se proširio na druge dijelove tijela (metastazirao) ili kad druge terapije nisu bile uspješne.

Kod melanoma, raka jednjaka, raka gastroezofagealnog spoja i karcinoma urotela Opdivo se može koristiti i za sprječavanje ponovne pojave raka u bolesnika nakon kirurškog zahvata (adjuvantna terapija).

Opdivo djeluje na stanice raka koje proizvode bjelančevinu naziva PD-L1 te prije liječenja mogu biti potrebne pretrage kako bi se provjerilo je li terapija lijekom Opdivo prikladna.

Opdivo se može primjenjivati kao monoterapija, a za liječenje nekih vrsta raka primjenjuje se i u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, kao što su kabozantinib ili ipilimumab.

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

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

An agency of the European Union



Opdivo sadrži djelatnu tvar nivolumab.

Kako se Opdivo primjenjuje?

Terapiju lijekom Opdivo mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka. Lijek se izdaje samo na recept.

Opdivo se daje kao infuzija (ukapavanje) u venu. Doza i učestalost primjene ovise o stanju koje se liječi i o tome koristi li se Opdivo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka. Ako nastupe određene nuspojave, liječnik može odgoditi primjenu doze ili u slučaju teških nuspojava u potpunosti prekinuti terapiju.

Za više informacija o primjeni lijeka Opdivo pročitajte uputu o lijeku, odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

Kako djeluje Opdivo?

Djelatna tvar lijeka Opdivo, nivolumab, monoklonsko je protutijelo, tj. vrsta bjelančevine namijenjene vezivanju na receptor (ciljno mjesto) pod nazivom PD-1 koji se nalazi na površini stanica imunskog sustava pod nazivom T-stanice. Stanice raka na svojoj površini mogu proizvesti bjelančevine (PD-L1 i PD-L2) koji se vežu na taj receptor i prekidaju aktivnost T-stanica, sprječavajući ih da napadaju rak. Vezivanjem na receptor nivolumab sprječava da bjelančevine PD-L1 i PD-L2 prekinu aktivnost T-stanica, čime se povećava sposobnost imunskog sustava da uništi stanice raka.

Koje su koristi od lijeka Opdivo utvrđene u ispitivanjima?

Melanom

Lijek Opdivo kao monoterapija ispitan je u dvama glavnim ispitivanjima u odraslih osoba s uznapredovalim melanomom, koji prethodno nisu bili na kirurškom zahvatu. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 418 prethodno neliječenih bolesnika s uznapredovalim melanomom i pokazalo da su bolesnici na terapiji lijekom Opdivo živjeli duže od bolesnika na terapiji lijekom protiv raka dekarbazinom: 73 % bolesnika na terapiji lijekom Opdivo bilo je živo nakon 12 mjeseci u usporedbi s 42 % bolesnika koji su primali dakarbazin. U drugom ispitivanju, 405 bolesnika s uznapredovalim melanomom, u kojih se bolest pogoršala unatoč prethodnoj terapiji lijekom protiv raka, praćeno je najmanje 6 mjeseci. Približno 32 % (38 od 120) bolesnika koji su primali lijek Opdivo reagiralo je na liječenje, što je dovelo do smanjenja tumora, za razliku od približno 11 % (5 od 47) bolesnika koji su primali lijek po izboru liječnika (dakarbazin ili kombinaciju karboplatina i paklitaksela).

U trećem ispitivanju, provedenom na 906 odraslih bolesnika s melanomom, koji su bili na kirurškom zahvatu i kod kojih je postojao visoki rizik od ponovne pojave raka, lijek Opdivo uspoređen je s ipilimumabom. Bolesnici na terapiji lijekom Opdivo živjeli su u prosjeku 31 mjesec prije nego što se rak vratio ili do pojave novog melanoma ili su preminuli, u usporedbi s razdobljem od 24 mjeseca u bolesnika liječenih ipilimumabom.

U četvrtom ispitivanju, provedenom na 945 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s uznapredovalim melanomom, lijek Opdivo ispitan je u kombinaciji s ipilimumabom, ili Opdivo kao monoterapija ili ipilimumab kao monoterapija. Bolesnici koji su primali Opdivo s ipilimumabom živjeli su još 11,5 mjeseci bez pogoršanja bolesti, dok su bolesnici koji su primali samo Opdivo živjeli još 6,9 mjeseci bez pogoršanja bolesti, a bolesnici koji su primali samo ipilimumab još 2,9 mjeseci bez pogoršanja bolesti. Nakon dvije godine više je bolesnika bilo živo uz terapiju lijekom Opdivo i ipilimumabom (64 %) nego uz terapiju lijekom Opdivo kao monoterapijom (59 %) ili ipilimumabom kao monoterapijom (45 %).

Ispitivanje je obuhvatilo i bolesnike čije su stanice raka proizvodile visoke koncentracije bjelančevine PD-L1 i one čije su stanice raka proizvodile niske koncentracije bjelančevine PD-L1. Razdoblje bez pogoršanja bolesti uz terapiju lijekom Opdivo i ipilimumabom u odnosu na monoterapiju lijekom Opdivo produljilo se samo u bolesnika čije su stanice raka stvarale niske koncentracije bjelančevine PD-L1.

Uznapredovali rak pluća nemalih stanica

Glavno ispitivanje provedeno za neskvamozni rak pluća nemalih stanica obuhvatilo je 582 odrasle osobe u kojih se bolest pogoršala unatoč prethodnim terapijama. Uz primjenu lijeka Opdivo bolesnici su prosječno živjeli 12,2 mjeseca u usporedbi s 9,4 mjeseca uz primjenu docetaksela (drugog lijeka protiv raka).

U ispitivanju skvamoznog raka pluća nemalih stanica provedenom u 272 odrasle osobe, pokazalo se da su bolesnici na terapiji lijekom Opdivo živjeli 9,2 mjeseca nakon početka terapije, dok su bolesnici koji su primali docetaksel živjeli šest mjeseci. Dodatne informacije iz još jednog ispitivanja pokazale su da su bolesnici sa skvamoznim rakom pluća nemalih stanica reagirali na lijek Opdivo kod kojih je prethodno došlo do pogoršanja bolesti unatoč prethodnim terapijama.

U ispitivanju metastatskog raka pluća nemalih stanica provedenom na 719 prethodno neliječenih odraslih osoba, pokazalo se da su bolesnici na terapiji lijekom Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom i još jednim lijekom protiv raka živjeli u prosjeku još 14 mjeseci nakon početka liječenja, dok su bolesnici koji su primali druge lijekove protiv raka živjeli još 11 mjeseci.

Uznapredovali karcinom bubrežnih stanica

Lijek Opdivo uspoređen je s everolimusom (drugim lijekom protiv raka) u glavnom ispitivanju koje je obuhvatilo 821 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica u kojih se bolest pogoršala unatoč prethodnoj terapiji. Bolesnici koji su primali lijek Opdivo živjeli su još 25 mjeseci u usporedbi s onima koji su primali everolimus, čije je preživljenje bilo 19,6 mjeseci.

U drugom glavnom ispitivanju koje je obuhvatilo 1096 odraslih osoba s prethodno neliječenim uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, uspoređena je terapija lijekom Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na terapiju drugim lijekom protiv karcinoma bubrežnih stanica, sunitinibom. Nakon 24 mjeseca bilo je živo 66,5 % bolesnika s umjerenim ili visokim rizikom od pogoršanja bolesti liječenih kombinacijom lijekova, u usporedbi s 52,9 % onih u skupini koja je primala sunitinib. Osim toga, 41,6 % bolesnika (177 od 423) reagiralo je na liječenje kombinacijom lijekova, u usporedbi s 26,5 % bolesnika (112 od 416) koji su primali sunitinib. Vrijeme tijekom kojeg su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti bilo je 11,6 mjeseci u onih koji su primali kombinaciju lijekova, u usporedbi s 8,4 mjeseca u onih koji su primali sunitinib.

U trećem glavnom ispitivanju terapija lijekom Opdivo u kombinaciji s kabozantinibom uspoređena je s monoterapijom sunitinibom u 651 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom bubrežnih stanica koji nije prethodno liječen. U tom ispitivanju bolesnici koji su primali lijek Opdivo s kabozantinibom živjeli su u prosjeku oko 17 mjeseci bez pogoršanja bolesti, dok su oni koji su primali sunitinib živjeli oko 8 mjeseci bez pogoršanja bolesti.

Klasični Hodgkinov limfom

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom i jednom pomoćnom ispitivanju koja su obuhvatila ukupno 95 odraslih osoba s klasičnim Hodgkinovim limfomom koji nisu reagirali na terapiju ili im se bolest vratila nakon autolognog presađivanja matičnih stanica i terapije lijekom protiv raka brentuksimab

vedotinom. Opdivo je primjenjivan kao monoterapija i nije uspoređen ni s jednim drugim lijekom. Nakon liječenja stanice raka povukle su se djelomično ili potpuno u približno 66 % bolesnika (63 od 95).

Uznappedovali rak skvamoznih stanica glave i vrata

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom ispitivanju provedenom na 361 odrasloj osobi s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata u kojih je rak uznapredovao unatoč prethodnoj terapiji lijekovima na bazi platine. Opdivo je primjenjivan kao monoterapija i uspoređen s drugim lijekom protiv raka (cetuksimabom, metotreksatom ili docetakselom), prema odabiru nadležnog liječnika. Bolesnici koji su primali Opdivo živjeli su u prosjeku još 7,5 mjeseci u usporedbi s onima koji su primali drugu terapiju, čije je preživljenje bilo 5,1 mjesec.

Karcinom urotela

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom ispitivanju koje je obuhvaćalo 270 odraslih osoba s karcinomom urotela čija se bolest pogoršala ili vratila usprkos prethodnoj terapiji lijekovima na bazi platine. Opdivo je primjenjivan kao monoterapija i nije uspoređen ni s jednim drugim lijekom. U ispitivanju je reakcija na liječenje postignuta u 20 % bolesnika (54 od 270) uz smanjenje veličine tumora.

U jednom drugom glavnom ispitivanju koje je obuhvaćalo 709 bolesnika s visokim rizikom od ponovne pojave karcinoma urotela nakon što im je on u potpunosti uklonjen kirurškim zahvatom pokazalo se da je Opdivo bio učinkovit u sprječavanju ponovne pojave bolesti u bolesnika čiji je rak proizvodio bjelančevinu PD-L1. Bolesnici u toj skupini koji su primali placebo (prividno liječenje) živjeli su u prosjeku 8,4 mjeseca prije nego što im se bolest vratila. Za bolesnike koji su primali Opdivo to razdoblje nije se moglo izračunati jer se u mnogih bolesnika bolest nije vratila tijekom razdoblja praćenja od prosječno 22 mjeseca.

Maligni pleuralni mezoteliom

U glavnom ispitivanju kojim je bilo obuhvaćeno 605 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji nije mogao biti kirurški odstranjen promatralo se koliko dugo žive bolesnici ako primaju lijek Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom, a koliko dugo ako primaju kemoterapiju na bazi pemetrekseda i platine. U tom ispitivanju bolesnici koji su primali lijek Opdivo živjeli su u prosjeku 18 mjeseci, dok su bolesnici koji su primali kemoterapiju u prosjeku živjeli 14 mjeseci.

Uznappedovali rad debelog crijeva

U glavnom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 119 bolesnika s rakom debelog crijeva ili rektuma pozitivnim na MSI-H ili dMMR promatrao se učinak kombinirane terapije lijekom Opdivo i ipilimumabom. Oko 65 % bolesnika reagiralo je na terapiju i njihov tumor se smanjio.

Uznappedovali skvamozni rak jednjaka

Glavno ispitivanje obuhvaćalo je 419 odraslih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim skvamoznim karcinomom jednjaka u kojih se bolest pogoršala ili vratila nakon kemoterapije na bazi fluoropirimidina i platine ili u bolesnika za koje ti lijekovi nisu bili prikladni. U tom su ispitivanju bolesnici na terapiji lijekom Opdivo živjeli u prosjeku još 11 mjeseci u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni docetakselom ili paklitakselom i živjeli u prosjeku još 8 mjeseci.

Drugo glavno ispitivanje obuhvaćalo je 970 odraslih osoba s prethodno neliječenim skvamoznim rakom jednjaka koji nije bilo moguće kirurški odstraniti, koji se ponovno pojavio ili proširio. U ispitivanju se promatrao Opdivo s ipilimumabom ili Opdivo s kemoterapijom u usporedbi s kemoterapijom kao monoterapijom.

Bolesnici čiji je rak proizvodio bjelančevinu PD-L1 i koji su bili na terapiji lijekom Opdivo s ipilimumabom živjeli su prosjeku još 13,7 mjeseci u usporedbi s onima koji su liječeni kemoterapijom, čije je preživljenje bilo 9,1 mjesec. Nije bilo razlike između te dvije terapije kad je riječ o vremenu tijekom kojeg su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti.

Bolesnici čiji je rak proizvodio bjelančevinu PD-L1 i koji su bili na terapiji lijekom Opdivo s kemoterapijom živjeli su prosjeku još 15,4 mjeseca u usporedbi s onima koji su liječeni kemoterapijom kao monoterapijom, čije je preživljenje bilo 9,1 mjesec. Osim toga, vrijeme tijekom kojeg su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti bilo je 6,9 mjeseci u onih koji su bili na terapiji lijekom Opdivo s kemoterapijom, u usporedbi s 4,4 mjeseca u onih koji su liječeni kemoterapijom kao monoterapijom.

Lokalizirani (rani) rak jednjaka i rak gastroezofagealnog spoja

U glavnom ispitivanju kojim su bila obuhvaćena 794 bolesnika promatrao se učinak lijeka Opdivo u bolesnika s lokaliziranim rakom jednjaka i rakom gastroezofagealnog spoja. U svih su bolesnika još uvijek postojale stanice raka u tijelu nakon kemoterapije, zračenja i kirurškog zahvata te je kod njih postojao visoki rizik od ponovne pojave raka.

U tom su ispitivanju bolesnici koji su primali lijek Opdivo u prosjeku živjeli 22 mjeseca bez ponovne pojave raka, dok su bolesnici koji su primali placebo živjeli 11 mjeseci.

Uznappedovali adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

U glavnom ispitivanju koje je uključivalo 955 odraslih osoba s prethodno neliječenim uznappedovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka, čije tumorske stanice imaju visoke razine bjelančevine PD-L1 (koje su definirane kao kombinirani pozitivni rezultat ≥ 5), uspoređivana je terapija lijekom Opdivo u kombinaciji s kemoterapijom s kemoterapijom kao monoterapijom. Bolesnici koji su primali lijek Opdivo i kemoterapiju živjeli su u prosjeku 8 mjeseci bez pogoršanja bolesti i u prosjeku ukupno 14 mjeseci. Bolesnici koji su primali samo kemoterapiju živjeli su u prosjeku 6 mjeseci bez pogoršanja bolesti i ukupno 11 mjeseci.

Koji su rizici povezani s lijekom Opdivo?

Najčešće nuspojave lijeka Opdivo kad se primjenjuje kao monoterapija (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) jesu umor, bol u mišićima i kostima, proljev, kašalj, osip, mučnina, svrbež, smanjeni apetit, zatvor, otežano disanje, bol u trbuhu, infekcije nosa i grla, bol u zglobovima, vrućica, povraćanje, glavobolja i oticanje.

Opdivo je također često povezan s nuspojavama koje se odnose na djelovanje imunskog sustava na tjelesne organe. Većina se nuspojava povlači nakon odgovarajuće terapije ili prekida terapije lijekom Opdivo.

Dodatne nuspojave mogu se javiti ako se Opdivo primjenjuje s drugim lijekovima protiv raka. Potpuni popis zabilježenih nuspojava i ograničenja povezanih s primjenom lijeka Opdivo potražite u uputi o lijeku.

Zašto je lijek Opdivo odobren?

Europska agencija za lijekove smatrala je da je utvrđena korist od lijeka Opdivo u bolesnika s određenim vrstama raka u uznapređenoj fazi (kao što su melanom, rak pluća nemalih stanica, karcinom bubrežnih stanica, maligni pleuralni mezoteliom, rak debelog crijeva ili rektuma te neke vrste raka želuca i jednjaka). Lijek Opdivo učinkovit je i u sprječavanju ponovne pojave raka nakon kirurškog zahvata u bolesnika s melanomom, rakom jednjaka, rakom na spoju jednjaka i želuca i karcinomom urotela.

Bolesnici s karcinomom urotela reagirali su na terapiju lijekom Opdivo nakon što druge terapije nisu bile uspješne. Iako su ispitivanja klasičnog Hodgkinovog limfoma uključivala mali broj bolesnika, u tih je bolesnika zabilježena visoka stopa reakcije na terapiju, dok su prethodne terapije bile neuspješne ili su za te bolesnike mogućnosti liječenja bile ograničene.

Smatralo se da je nuspojave lijeka Opdivo moguće kontrolirati odgovarajućim mjerama te da su koristi od lijeka veće od njegovih nuspojava. Stoga je Agencija zaključila da koristi od lijeka Opdivo nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučila izdavanje odobrenja za njegovu primjenu u EU-u.

Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Opdivo?

Tvrtka će pripremiti karticu za bolesnike s upozorenjima na rizike koje lijek za njih predstavlja, kao i upute o tome kada se obratiti liječniku ako primijete simptome nuspojava povezanih s imunskim sustavom. Tvrtka će također dostaviti dodatne podatke o dugoročnim koristima od lijeka Opdivo te provesti ispitivanja kako bi se ustanovilo koji će bolesnici najvjerojatnije imati koristi od lijeka.

Budući da nije jasno u kojoj mjeri ipilimumab doprinosi koristi od lijeka ako se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Opdivo u bolesnika s uznapređovanim karcinomom bubrežnih stanica, tvrtka mora provesti ispitivanje kako bi se utvrdio doprinos ipilimumaba kao i to mogu li se rizici povezani s ipilimumabom dodatno smanjiti.

Isto tako, tvrtka mora dostaviti dodatne podatke o učinkovitosti lijeka Opdivo iz ispitivanja koje je u tijeku i koje uključuje bolesnike s rakom jednjaka ili rakom gastroezofagealnog spoja i iz ispitivanja koje je u tijeku, a obuhvaća bolesnike s karcinomom urotela.

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Opdivo također se nalaze u sažetku opisa svojstava i u uputi o lijeku.

Kao i za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Opdivo kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Opdivo pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

Ostale informacije o lijeku Opdivo

Lijek Opdivo dobio je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 19. lipnja 2015.

Više informacija o lijeku Opdivo dostupno je na mrežnom mjestu Agencije: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 3. 2022.