



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55239/2019  
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 primjenjuje?

Opdivo je lijek protiv raka koji se primjenjuje za liječenje sljedećih bolesti:

- melanoma, vrste raka kože. Opdivo se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekom protiv raka, ipilimumabom, za liječenje odraslih čiji se rak proširio na druge dijelove tijela ili se ne može kirurški odstraniti. Kao monoterapija primjenjuje se i u bolesnika kojima je kirurški odstranjen melanom koji se proširio na limfne čvorove ili u druge dijelove tijela;
- raka pluća naziva rak pluća nemalih stanica (NSCLC) koji se proširio lokalno ili na druge dijelove tijela. Opdivo se primjenjuje kao monoterapija u bolesnika koji su prethodno liječeni drugim lijekovima protiv raka (kemoterapijom);
- uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica, tj. raka bubrega. Opdivo se primjenjuje kao monoterapija u bolesnika koji su prethodno liječeni drugim lijekovima protiv raka; u kombinaciji s ipilimumabom (drugim lijekom protiv raka) primjenjuje se u bolesnika u kojih bolest nije prethodno liječena i u kojih postoji umjeren ili visok rizik od pogoršanja bolesti;
- klasičnog Hodgkinova limfoma, raka limfocita (vrste bijelih krvnih stanica) koji se nije djelomično povukao ili se vratio nakon autologne transplantacije matičnih stanica (postupka u kojem se koštana srž zamjenjuje vlastitim matičnim stanicama bolesnika radi stvaranja nove koštane srži koja proizvodi zdrave krvne stanice). Opdivo se primjenjuje kao monoterapija nakon liječenja brentuksimab vedotinom (drugim lijekom protiv raka);
- skvamoznih stanica raka u glavi i vratu (SCCHN) koji se vratio ili proširio u druge dijelove tijela. Opdivo se primjenjuje kao monoterapija u bolesnika čiji se rak nastavio širiti usprkos terapiji lijekovima protiv raka na bazi platine;
- karcinoma urotela, tj. raka mjehura i mokraćnih putova, koji se proširio lokalno i ne može se kirurški odstraniti ili se proširio u druge dijelove tijela. Primjenjuje se kao monoterapija kad terapija lijekovima protiv raka na bazi platine nije djelovala.

Opdivo sadržava djelatnu tvar nivolumab.



## Kako se Opdivo primjenjuje?

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

Opdivo se daje kao infuzija (ukapavanje) u venu. Doza i učestalost davanja lijeka ovise o stanju te o tome primjenjuje li se kao monoterapija ili u kombinaciji s ipilimumabom. Liječnik će možda morati odgoditi primjenu doze ako nastupe određene nuspojave ili u potpunosti prekinuti terapiju kod težih nuspojava.

Više informacija o primjeni lijeka Opdivo pročitajte u uputi o lijeku, odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

## Kako djeluje Opdivo?

Djelatna tvar lijeka Opdivo, nivolumab, monoklonsko je protutijelo, tj. vrsta proteina dizajnirana za prepoznavanje i vezivanje na receptor (cilj) naziva PD-1 koji se nalazi na površini određenih stanica imunskog sustava naziva T-stanice. Stanice raka mogu proizvesti proteine (PD-L1 i PD-L2) koji se vežu na taj receptor i prekidaju aktivnost T-stanica, tako ih sprječavajući da napadaju rak. Vezivanjem na receptor nivolumab sprječava da PD-L1 i PD-L2 prekinu aktivnost T-stanica, čime se povećava sposobnost imunskog sustava da ubija stanice raka.

## Koje su koristi od lijeka Opdivo **utvrđene** u ispitivanjima?

### Melanom

Lijek Opdivo primijenjen kao monoterapija ispitivan je u dvama glavnim ispitivanjima u odraslih osoba s uznapredovalim melanomom koji prethodno nisu bili podvrgnuti kirurškom zahvatu. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 418 bolesnika s uznapredovalim melanomom koji prethodno nisu bili liječeni, te je pokazalo da su bolesnici liječeni lijekom Opdivo živjeli duže od bolesnika liječenih lijekom protiv raka dakarbazinom: 73 % bolesnika liječenih lijekom Opdivo bilo je živo nakon 12 mjeseci u usporedbi s 42 % bolesnika koji su primili dakarbazin. U drugom ispitivanju sudjelovalo je 405 bolesnika s uznapredovalim melanomom čija se bolest pogoršala usprkos prethodnoj terapiji lijekom protiv raka. U tom ispitivanju, u kojem su bolesnici praćeni barem šest mjeseci, oko 32 % (38 od 120) bolesnika koji su primili lijek Opdivo odgovorilo je na liječenje i tumor im se smanjio, u usporedbi s oko 11 % (5 od 47) bolesnika koji su primili lijek po izboru ispitivača (dakarbazin ili kombinaciju karboplatina i paklitaksela).

U trećem ispitivanju na 906 odraslih osoba s melanomom koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu i izloženi visokom riziku od ponovne pojave raka lijek Opdivo uspoređen je s ipilimumabom. Bolesnici liječeni lijekom Opdivo živjeli su u prosjeku 31 mjesec prije ponovne pojave raka ili novog melanoma ili su preminuli, u usporedbi s razdobljem od 24 mjeseca u bolesnika liječenih ipilimumabom.

U četvrtom ispitivanju na 945 odraslih bolesnika s uznapredovalim melanomom koji prethodno nisu liječeni analizirani su Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom, Opdivo kao monoterapija ili ipilimumab kao monoterapija. Bolesnici koji su primili lijek Opdivo s ipilimumabom živjeli su još 11,5 mjeseci bez pogoršanja bolesti, dok su bolesnici koji su primili samo lijek Opdivo živjeli još 6,9 mjeseci bez pogoršanja bolesti. Bolesnici koji su primili samo ipilimumab živjeli su 2,9 mjeseci bez pogoršanja bolesti. Više bolesnika bilo je živo nakon 2 godine uz primjenu lijeka Opdivo i ipilimumaba (64 %) nego uz primjenu lijeka Opdivo kao monoterapije (59 %) ili ipilimumaba kao monoterapije (45 %).

Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike čije su stanice raka proizvodile visoke razine proteina PD-L1 te bolesnike čije su stanice raka proizvodile niske razine proteina PD-L1. Produženje razdoblja u kojem su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti uz terapiju lijekom Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom u

odnosu na lijek Opdivo kao monoterapiju zabilježeno je samo u bolesnika čije su stanice raka proizvodile niske razine proteina PD-L1.

## NSCLC

Za neskvamozni NSCLC glavno je ispitivanje obuhvatilo 582 odrasle osobe čija je bolest uznapredovala unatoč prethodnim terapijama. Prosječno preživljenje uz primjenu lijeka Opdivo bilo je 12,2 mjeseca u usporedbi s 9,4 mjeseca s docetakselom.

Za skvamozni NSCLC ispitivanje na 272 odrasle osobe pokazalo je da su bolesnici kojima je davan lijek Opdivo živjeli 9,2 mjeseca, dok su bolesnici koji su primili docetaksel živjeli 6,0 mjeseci. Podupiruće informacije dobivene iz dodatnog ispitivanja upućuju na to da bi lijek Opdivo mogao proizvesti odgovor u bolesnika sa skvamoznim NSCLC-om čija je bolest uznapredovala usprkos nekoliko prethodnih terapija.

## Uznappedovali karcinom bubrežnih stanica

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

Tijekom glavnog ispitivanja koje je obuhvatilo 1 096 odraslih osoba s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koje nisu prethodno liječene uspoređeno je liječenje lijekom Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na liječenje drugim lijekom protiv karcinoma bubrežnih stanica, tj. sunitinibom. Rezultati su pokazali da su među bolesnicima u kojih postoji umjeren ili visok rizik od pogoršanja bolesti ukupno duže živjeli oni koji su primali kombinaciju lijekova nego oni koji su primali sunitinib. Nakon 24 mjeseca bilo je živo 66,5 % bolesnika liječenih kombinacijom lijekova, u usporedbi s 52,9 % onih u skupini koja je primala sunitinib. Osim toga, 41,6 % bolesnika (177 od 423) odgovorilo 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.

## Klasični Hodgkinov limfom

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom ispitivanju i dodatnom ispitivanju koje je uključivalo ukupno 95 odraslih osoba s klasičnim Hodgkinovim limfomom, koje nisu odgovorile na terapiju ili kojima se bolest vratila nakon autologne transplantacije matičnih stanica i terapije brentuksimab vedotinom. Lijek Opdivo primijenjen je kao monoterapija i nije uspoređivan ni s jednim drugim lijekom. Nakon liječenja stanice raka djelomično su se ili potpuno povukle u oko 66 % bolesnika (63 od 95).

## SCCHN

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom ispitivanju na 361 odrasloj osobi s SCCHN-om čiji je rak uznapredovao usprkos prethodnoj terapiji lijekovima s platinom. Lijek Opdivo primijenjen je kao monoterapija te je uspoređen s drugim lijekom protiv raka (cetuksimabom, metotreksatom ili docetakselom) prema odabiru liječnika koji je propisivao terapiju. Bolesnici koji su primili Opdivo živjeli su u prosjeku 7,5 mjeseci, u usporedbi s onima koji su primili drugu terapiju, čije je preživljenje bilo 5,1 mjesec.

## Karcinom urotela

Lijek Opdivo ispitan je u jednom glavnom ispitivanju na 270 odraslih osoba s karcinomom urotela čija se bolest pogoršala ili vratila usprkos prethodnoj terapiji lijekovima na bazi platine. Lijek Opdivo primijenjen je kao monoterapija i nije uspoređivan ni s jednim drugim lijekom. U ispitivanju je 20 % bolesnika (54 od 270) odgovorilo na terapiju te im se tumor smanjio.

## Koji su rizici povezani s lijekom Opdivo?

Najčešće nuspojave lijeka Opdivo (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika) su umor, proljev, mučnina, osip i svrbež, bol u zglobovima, mišićima i kostima te hipotireoza (nedovoljno aktivna štitnjača), od kojih je većina blaga do umjerena. Ostale česte nuspojave lijeka Opdivo u kombinaciji s ipilimumabom, koje su također uglavnom blage ili umjerene, uključuju pireksiju (vrućicu), probleme sa štitnjačom, smanjeni apetit, povraćanje, kolitis (upalu crijeva), bol u abdomenu (trbuhu), glavobolju i teškoće pri disanju.

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

Potpuni popis svih nuspojava i ograničenja zabilježenih pri primjeni lijeka Opdivo potražite u uputi o lijeku.

## Zašto je lijek Opdivo odobren?

Europska agencija za lijekove smatrala je da se lijek Opdivo pokazao uvjerljivo korisnim za bolesnike s određenim uznapredovalim vrstama raka (melanomom, NSCLC-om, karcinomom bubrežnih stanica ili SCCHN-om) time što je produžio razdoblje preživljenja bolesnika ili razdoblje bez pogoršanja bolesti.

U ispitivanjima karcinoma urotela, za koji su ostale terapije bile neuspješne, bolesnici su odgovorili na terapiju lijekom Opdivo. Ispitivanja klasičnog Hodgkinova limfoma uključivala su mali broj bolesnika. Međutim, u tih je bolesnika zabilježena visoka stopa odgovora na terapiju, dok na prethodne terapije nisu odgovorili i na raspolaganju su imali ograničene mogućnosti liječenja.

Smatralo se da se nuspojave lijeka Opdivo mogu kontrolirati odgovarajućim mjerama te da su koristi od lijeka veće. 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 koja stavlja na tržište lijek Opdivo dostavit će liječnicima koji bi trebali propisivati Opdivo edukativne pakete s informacijama o načinu primjene lijeka, kontroli nuspojava, posebno onih koje se odnose na aktivnost imunskog sustava, te o mogućim rizicima za bolesnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom ako budu podvrgnuti alogenoj transplantaciji matičnih stanica (presađivanje matičnih stanica darivatelja). Tvrtka će također dostaviti karticu s upozorenjima o rizicima od lijeka, kao i upute o tome kada se obratiti liječniku u slučaju nastupa nuspojava. Tvrtka će također dostaviti dodatne podatke o dugoročnim koristima lijeka Opdivo te provesti ispitivanja za utvrđivanje onih bolesnika koji bi najvjerojatnije mogli imati koristi od lijeka.

Budući da nije jasno u kojoj mjeri ipilimumab doprinosi koristima lijeka ako se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Opdivo u bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, tvrtka mora

provesti ispitivanje kako bi se utvrdio **točan** doprinos ipilimumaba kao i to mogu li se rizici povezani s ipilimumabom dodatno smanjiti.

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 nalazi se na internetskim stranicama Agencije:

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

Ovaj pregled informacija posljednji je put ažuriran u 12. 2018.