



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55240/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*nivolumab*)

Az Opdivo nevű gyógyszer áttekintése és indoklás, hogy miért engedélyezték az EU-ban

Milyen típusú gyógyszer az Opdivo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Opdivo egy rákgyógyszer, amelyet az alábbi betegségek kezelésére alkalmaznak:

- melanóma, a bőrrák egy típusa. Az Opdivo-t önmagában vagy egy másik rákgyógyszerrel, az ipilimumabbal együtt alkalmazzák olyan **felnőtteknél**, akiknél a rák áttért a szervezet más részeire vagy sebészi úton nem távolítható el. Önmagában olyan betegeknek is alkalmazzák, akiknél a nyirokcsomókra, illetve a test egyéb részeire áttért melanómát **műtéti** úton eltávolították;
- ún. nem kissejtes **tüdőrák** (NSCLC), amely lokálisan kiterjedt, vagy a szervezet más részeire is áttért. Az Opdivo-t önmagában olyan betegeknek alkalmazzák, akiket korábban már kezeltek más rákgyógyszerekkel (kemoterápiával);
- **előrehaladott** vesesejtes karcinóma, a veserák egy típusa. Az Opdivo-t önmagában olyan betegeknek alkalmazzák, akiket korábban már kezeltek más rákgyógyszerekkel; az ipilimumabbal (egy másik rákgyógyszer) együtt pedig olyan betegeknek alkalmazzák, akiket korábban még nem kezeltek, és akiknél közepes vagy magas a betegség súlyosbodásának kockázata;
- klasszikus Hodgkin-limfóma, a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) rákos betegsége, amely az autológ **őssejt-transzplantációt** (egy olyan eljárás, amelynek során a beteg **csontvelőjét** a beteg saját **őssejtjeivel** helyettesítik, hogy az így **képződő új csontvelő** egészséges vérsejteket termeljen) követően nem javult vagy kiújult. Az Opdivo-t önmagában brentuximab-vedotinnal (egy másik rákgyógyszerrel) végzett kezelést követően alkalmazzák;
- a fej és a nyak pikkelysejtes daganata, amely kiújult és a szervezet más részeire áttért. Az Opdivo-t önmagában olyan betegeknek alkalmazzák, akiknek a rákja a platinaalapú rákgyógyszerekkel végzett kezelés ellenére **előrehaladott**.
- urotélium-rák, a húgyhólyag és a húgyvezeték rákja, amely lokálisan szétterjedt és sebészeti úton nem távolítható el, vagy áttért a szervezet más részeire. A gyógyszert önmagában akkor alkalmazzák, ha a platinaalapú rákgyógyszerekkel végzett kezelés nem vált be.



Az Opdivo hatóanyaga a nivolumab.

Hogyan kell alkalmazni az Opdivo-t?

Az Opdivo-val végzett kezelést a rák kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie. A gyógyszer csak receptre kapható.

Az Opdivo-t vénás infúzió formájában adják be. Az adag és az alkalmazás gyakorisága a beteg állapotától, illetve attól függ, hogy a gyógyszert önmagában vagy ipilimumabbal együtt alkalmazzák-e. Az orvos bizonyos mellékhatások jelentkezése esetén **későbbre** halaszthatja az adagok beadását, vagy teljesen leállíthatja a kezelést, ha a mellékhatások súlyosnak bizonyulnak.

További információért az Opdivo alkalmazásáról olvassa el a betegtájékoztatót vagy kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan fejt ki hatását az Opdivo?

Az Opdivo hatóanyaga, a nivolumab egy monoklonális antitest, azaz egy fehérjetípus, amelyet úgy alakítottak ki, hogy felismerjen egy, az immunrendszer bizonyos sejtjein, a T-sejteken megtalálható PD-1 **elnevezésű** receptort (célreceptor), és ahhoz **kötődjön**. A ráksejtek olyan fehérjéket (PD-L1 és PD-L2) képesek termelni, amelyek ehhez a receptorhoz **kötődve** leállítják a T-sejtek aktivitását, így azok nem tudják a ráksejteket megtámadni. A nivolumab a receptorhoz **kötődve** megakadályozza, hogy a PD-L1 és PD-L2 fehérjék kikapcsolják a T-sejteket, így **erősíti** az immunrendszernek a ráksejtek elpusztítására való képességét.

Milyen **előnyei** voltak az Opdivo alkalmazásának a vizsgálatok során?

Melanóma

Az önmagában alkalmazott Opdivo-t két **fő** vizsgálatban tanulmányozták **előrehaladott** melanómában **szenvedő** felnőtteknél, akik nem estek át műtéten. Az **első** vizsgálatban, amelyben 418, korábban nem kezelt, **előrehaladott** melanómában **szenvedő** beteg vett részt, az Opdivo-val kezelt betegek túlélési ideje hosszabb volt, mint a dakarbazin rákgyógyszert kapó betegeké: az Opdivo-val kezelt betegek 73%-a volt életben 12 hónap elteltével, szemben a dakarbazint kapók 42%-ával. A második vizsgálatba 405 olyan, **előrehaladott** melanómában **szenvedő** beteget vontak be, akiknek a betegsége egy másik rákgyógyszerrel végzett, korábbi kezelés ellenére súlyosbodott. Ebben a vizsgálatban, amely a betegeket legalább 6 hónapon keresztül kísérte figyelemmel, az Opdivo-val kezelt betegek körülbelül 32%-a (120-ból 38) reagált a kezelésre (tumorméret-csökkenés), míg a kutatók által választott más kezeléseket (dakarbazin vagy a karboplatin és a paklitaxel kombinációja) ez az arány körülbelül 11% (47-ből 5) volt.

Egy harmadik vizsgálatban 906 olyan, **műtéten** átesett melanómás **felnőtnél** hasonlították össze az Opdivo-t és az ipilimumab-ot, akiknél magas volt a rák kiújulásának kockázata. Az Opdivo-val kezelt betegeknél a rák kiújulásáig, új melanóma kialakulásáig vagy a halálukig eltelt átlagos idő 31 hónap, míg az ipilimumabbal kezelt betegeknél 24 hónap volt.

A 945, korábban nem kezelt, **előrehaladott** melanómában **szenvedő** betegnél végzett negyedik vizsgálatban az ipilimumabbal kombinációban adott Opdivo-t, illetve az önmagában alkalmazott Opdivo-t vagy ipilimumabot tanulmányozták. Az Opdivo-t ipilimumabbal együtt kapó betegek 11,5 hónapig éltek betegségük súlyosbodása nélkül, míg az Opdivo-t önmagában kapó betegeknél ez az **időtartam** 6,9 hónap volt. A kizárólag ipilimumabbal kezelt betegek 2,9 hónapig éltek betegségük súlyosbodása nélkül. Az Opdivo-val és ipilimumabbal kezelt betegek közül többen voltak életben két év elteltével (64%), mint az Opdivo- (59%), illetve az ipilimumab- (45%) monoterápiában **részesülő**

betegek. A vizsgálatban részt vettek olyan betegek, akiknek ráksejtjei nagy mennyiségű PD-L1 fehérjét termeltek, és olyanok is, akiknél kevés PD-L1 termelődött. Az Opdivo-t ipilimumabbal együtt kapó betegek közül csak azoknál mutatkozott javulás a betegség súlyosbodásáig eltelt időben az önmagában alkalmazott Opdivo-hoz képest, akiknek ráksejtjei kevés PD-L1 fehérjét termeltek.

Nem kissejtes **tüdőrák** (NSCLC)

Nem laphámsejtes típusú nem kissejtes **tüdőrák**ra vonatkozóan egy fő vizsgálatba 582 olyan **felőttet** vontak be, akiknek betegsége a korábbi kezelésekre ellenére súlyosbodott. Az Opdivo-nál megfigyelt átlagos túlélési idő 12,2 hónap volt, szemben a docetaxellel elért 9,4 hónappal.

Alaphámsejtes típusú nem kissejtes **tüdőrák**ra vonatkozóan egy 272 **felöttre kiterjedő** vizsgálatból az derült ki, hogy az Opdivo-val kezelt betegek túlélése 9,2 hónap volt, szemben a docetaxellel elért 6,0 hónappal. Egy másik vizsgálatból származó alátámasztó adatokat is benyújtottak, amelyek szerint az Opdivo olyan, laphámsejtes típusú nem kissejtes **tüdőrákban szenvedő** betegeknél is válaszreakciót tudott eredményezni, akiknek a betegsége számos korábbi kezelés ellenére súlyosbodott.

Előrehaladott vesesejtes karcinóma

Az Opdivo-t everolimusszal (egy másik rákgyógyszer) hasonlították össze egy fő vizsgálatban, 821 olyan, **előrehaladott** vesesejtes karcinómában **szenvedő** beteg részvételével, akiknek a betegsége a korábbi kezelés ellenére súlyosbodott. Az Opdivo-val kezelt betegek túlélése 25,0 hónap volt, míg az everolimuszt kapó betegeknél 19,6 hónap.

Az Opdivo-val és ipilimumabbal **történő** kezelést a vesesejtes karcinóma kezelésére szolgáló másik rákgyógyszerrel, a szunitinibbel hasonlították össze egy fő vizsgálatban, 1096 korábban nem kezelt, **előrehaladott** vesesejtes karcinómában **szenvedő** beteg részvételével. Az eredmények azt mutatták, hogy azok a betegek, akiknél a betegség súlyosbodásának közepes vagy magas a kockázata, és kombinált kezelést kaptak, összességében tovább éltek, mint a szunitinibbel kezelt betegek. 24 hónap elteltével a kombinációval kezelt betegek 66,5%-a volt életben, míg a szunitinibbel kezelt csoport esetében ez az arány 52,9% volt. Emellett a kombinált kezelésre a betegek 41,6%-a (423-ból 177) reagált, míg a szunitinibbel kezelt csoport esetében ez az arány 26,5% (416-ból 112) volt. A betegség súlyosbodásáig eltelt idő a kombinált kezelés esetében 11,6 hónap, míg a szunitinib esetében 8,4 hónap volt.

Klasszikus Hodgkin limfóma

Az Opdivo-t egy fő vizsgálatban tanulmányozták, továbbá egy alátámasztó vizsgálatot is végeztek, amelyekben összesen 95, klasszikus Hodgkin-limfómában **szenvedő** olyan **felőtt** vett részt, akiknek a betegsége nem javult vagy kiújult az autológ **őssejt-transzplantáció** és a brentuximab-vedotin kezelés után. Az Opdivo-t önmagában alkalmazták, és más gyógyszerrel nem hasonlították össze. A kezelést követően a ráksejtek a betegek körülbelül 66%-ánál (95-ből 63-nál) részben vagy teljes mértékben eltűntek.

A fej és a nyak pikkelysejtes rákja (SCCHN)

Az Opdivo-t egy fő vizsgálatban tanulmányozták, amelyben 361, SCCHN-ben **szenvedő** olyan **felőtt** vett részt, akiknek a rákja a korábbi platinaalapú gyógyszerekkel végzett kezelés ellenére **előrehaladott** stádiumban volt. Az Opdivo-t önmagában alkalmazták, és a kezelőorvos által kiválasztott másik rákgyógyszerrel (cetuximab, metotrexát vagy docetaxel) hasonlították össze. Az Opdivo-val kezelt betegek túlélése átlagosan 7,5 hónap volt, míg az egyéb kezelésekre **részesülő** betegek esetében 5,1 hónap.

Uroteliális rák

Az Opdivo-t egy fő vizsgálatban tanulmányozták, amelyben 270, urotélium-rákban szenvedő olyan felnőtt vett részt, akiknek a rákja a korábbi platinaalapú gyógyszerekkel végzett kezelés ellenére súlyosbodott vagy kiújult. Az Opdivo-t önmagában alkalmazták, és más gyógyszerrel nem hasonlították össze. A vizsgálatban a betegek 20%-a (270-ből 54) reagált a kezelésre (csökkent a tumor mérete).

Milyen kockázatokkal jár az Opdivo alkalmazása?

Az Opdivo leggyakoribb mellékhatásai (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet) a fáradtság, a hasmenés, a hányinger, a bőrkiütés, a viszketés, az izom-, csont- és ízületi fájdalom és a pajzsmirigy-aluműködés (hipotiroidizmus); ezek többsége enyhe vagy közepes erősségű. Az ipilimumabbal együtt alkalmazott Opdivo egyéb gyakori, többségében szintén enyhe vagy közepes súlyosságú mellékhatásai a láz, a pajzsmirigyproblémák, az étvágycsökkenés, a hányás, a (bélgyulladás (kolitisz), a hasi fájdalom, a fejfájás és a nehézlégzés.

Az Opdivo gyakran összefüggésbe hozható az immunrendszernek a szerveket érintő működésével kapcsolatos mellékhatásokkal is. Ezek túlnyomó része megfelelő kezeléssel vagy az Opdivo elhagyásakor elmúlik.

Az Opdivo alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások és korlátozások teljes felsorolása a betegtájékoztatóban található.

Miért engedélyezték az Opdivo forgalomba hozatalát az EU-ban?

Az Európai Gyógyszerügynökség úgy vélte, hogy az Opdivo bizonyítottan kedvező hatású bizonyos előrehaladott ráktípusokban (melanóma, nem kissejtes tüdőrák, vesesejtes karcinóma vagy a fej és a nyak pikkelysejtes rákja) szenvedő betegeknél, mivel meghosszabbítja a betegek túlélését, illetve a betegségük súlyosbodásáig eltelt időt.

Az uroteliális rákra vonatkozó vizsgálatokban az egyéb kezelésekre nem reagáló betegeknél hatásos volt az Opdivo-val végzett kezelés. A klasszikus Hodgkin limfómára vonatkozó vizsgálatokban csak kis számú beteg vett részt. Ennek ellenére a gyógyszer nagy arányban eredményezett válaszreakciót ezeknél a betegeknél, akiknél más kezelések hatástalanok voltak, illetve kevés kezelési alternatíva állt rendelkezésre.

Az Opdivo mellékhatásait megfelelő intézkedések mellett kezelhetőnek tekintették, és azokat a kezelés nyújtotta előnyök meghaladták. Az Ügynökség megállapította, hogy az Opdivo alkalmazásának előnyei meghaladják a kockázatokat, ezért a gyógyszer forgalombahozatali engedélye az EU-ban kiadható.

Milyen intézkedések vannak folyamatban az Opdivo biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása céljából?

Az Opdivo-t forgalmazó vállalat az Opdivo-t várhatóan felíró orvosok számára oktatócsomagot fog biztosítani, amely információkat tartalmaz a gyógyszer alkalmazásának módjáról, a mellékhatások – különösen az immunrendszer működésével kapcsolatos mellékhatások – kezeléséről, valamint a klasszikus Hodgkin-limfómában szenvedő betegeket érintő lehetséges kockázatokról, amennyiben a későbbiekben allogén őssejt-transzplantációt (donortól származó őssejtek beültetése) végeznek náluk. A vállalat továbbá figyelmeztető kártyát biztosít a betegek részére a gyógyszer kockázatairól és arról, hogy milyen tünetek esetén szükséges orvoshoz fordulniuk. Ezenkívül a vállalat további adatokat fog szolgáltatni az Opdivo hosszú távú előnyeiről, és vizsgálatokat fog végezni annak megállapítása érdekében, hogy a gyógyszerrel végzett kezelés várhatóan mely betegeknél eredményes.

Mivel nem egyértelmű, hogy az előrehaladott vesesejtes karcinómában szenvedő betegeknél az Opdivo-val kombinációban alkalmazott ipilimumab milyen mértékben járul hozzá a kezelés előnyeihez, a vállalatnak el kell végeznie egy vizsgálatot az ipilimumab hozzájárulása pontos mértékének és annak megállapítása céljából, hogy az ipilimumab alkalmazásával kapcsolatos kockázatok tovább csökkenthetők-e.

Az Opdivo biztonságos és hatékony alkalmazása érdekében az egészségügyi szakemberek és a betegek által követendő ajánlások és óvintézkedések szintén feltüntetésre kerültek az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban.

Az Opdivo alkalmazása során jelentkező információkat – hasonlóan minden más gyógyszerhez – folyamatosan monitorozzák. Az Opdivo alkalmazásával összefüggésben jelentett mellékhatásokat gondosan értékelik és a biztonságos és hatékony alkalmazás érdekében a szükséges intézkedéseket meghozzák.

Az Opdivo-val kapcsolatos egyéb információ

2015. június 19-én az Opdivo megkapta az Európai Unió egész területére érvényes forgalombahozatali engedélyt.

További információ az Opdivo gyógyszerről az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Az áttekintés utolsó aktualizálása: 12-2018.