



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55245/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*nivolumab*)

Een overzicht van Opdivo en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Opdivo en wanneer wordt het voorgeschreven?

Opdivo is een geneesmiddel tegen kanker dat wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende aandoeningen:

- melanoom, een type huidkanker. Opdivo wordt als monotherapie of in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, ipilimumab, gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten bij wie het melanoom zich heeft uitgezaaid naar andere delen van het lichaam of niet operatief te verwijderen is. Het wordt ook als monotherapie gebruikt bij patiënten die een operatie hebben ondergaan om melanoom te verwijderen dat zich naar de lymfklieren of naar elders in het lichaam heeft uitgezaaid;
- niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die plaatselijk of naar andere delen van het lichaam is uitgezaaid. Opdivo wordt als monotherapie gebruikt bij patiënten die eerder zijn behandeld met andere geneesmiddelen tegen kanker (chemotherapie);
- gevorderd niercelcarcinoom, een vorm van nierkanker. Opdivo wordt als monotherapie gebruikt bij patiënten die eerder behandeld zijn met andere geneesmiddelen tegen kanker; het wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, ipilimumab, bij nog niet eerder behandelde patiënten bij wie de kans op verergering van de aandoening matig tot hoog is;
- klassiek hodgkinlymfoom, een kanker van de lymfocyten (een type witte bloedcellen), die na de behandeling niet is verbeterd of die is teruggekeerd na een autologe stamceltransplantatie (een ingreep waarbij het beenmerg van de patiënt wordt vervangen door zijn/haar eigen stamcellen om zo nieuw beenmerg te vormen dat gezonde bloedcellen aanmaakt). Opdivo wordt als monotherapie gebruikt na behandeling met brentuximab vedotin (een ander geneesmiddel tegen kanker);
- plaveiselcelkanker van het hoofd-halsgebied (SCCHN), die is teruggekeerd of die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Opdivo wordt als monotherapie gebruikt bij patiënten van wie de kanker verergert ondanks behandeling met geneesmiddelen tegen kanker op basis van platina;
- urotheelkanker, een kanker van de blaas en de urinewegen, die plaatselijk is uitgezaaid en niet chirurgisch kan worden verwijderd, of die naar andere delen van het lichaam is uitgezaaid. Het



wordt als monotherapie gebruikt wanneer de behandeling met geneesmiddelen tegen kanker op basis van platina niet is aangeslagen.

Opdivo bevat de werkzame stof nivolumab.

Hoe wordt Opdivo gebruikt?

Behandeling met Opdivo moet worden gestart en gecontroleerd door een ervaren oncoloog. Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

Opdivo wordt toegediend als een infusie (indruppeling) in een ader. De toe te dienen dosis en de frequentie hangen af van de aandoening en het gebruik van Opdivo als monotherapie dan wel in combinatie met ipilimumab. De arts kan de toediening uitstellen als er bepaalde bijwerkingen optreden, of de behandeling helemaal stopzetten als de bijwerkingen ernstig zijn.

Zie de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Opdivo.

Hoe werkt Opdivo?

De werkzame stof in Opdivo, nivolumab, is een monoklonaal antilichaam, dat wil zeggen een soort eiwit dat tot doel heeft de receptor (een doelwit) PD-1 op bepaalde immuuncellen (T-cellen) te herkennen en zich daaraan te binden. Kankercellen kunnen eiwitten (PD-L1 en PD-L2) produceren die zich hechten aan deze receptor en de activiteit van de T-cellen uitschakelen, waardoor die cellen de kanker niet meer kunnen aanvallen. Door zich te hechten aan de receptor, voorkomt nivolumab dat PD-L1 en PD-L2 de T-cellen uitschakelen, waardoor het vermogen van het immuunsysteem om kankercellen te vernietigen wordt verbeterd.

Welke voordelen bleek Opdivo tijdens de studies te hebben?

Melanoom

Opdivo is als monotherapie onderzocht in twee hoofdstudies onder patiënten met gevorderd melanoom, die geen chirurgische ingreep hadden ondergaan. Uit de eerste studie onder 418 niet eerder behandelde patiënten met gevorderd melanoom bleek dat de met Opdivo behandelde patiënten langer overleefden dan patiënten die het geneesmiddel tegen kanker dacarbazine kregen: van de patiënten die Opdivo kregen was 73% na twaalf maanden nog in leven, in vergelijking met 42% van de patiënten die dacarbazine kregen. In de tweede studie werd gekeken naar 405 patiënten met gevorderd melanoom bij wie de ziekte verergerd was ondanks behandeling met een geneesmiddel tegen kanker. In deze studie werden de patiënten minstens zes maanden gevolgd. Bij ongeveer 32% van de patiënten in de Opdivo-groep (38 van 120 patiënten) had de behandeling een gunstig effect en namen de tumoren af, in vergelijking met ongeveer 11% (5 van 47) van de patiënten die het door de onderzoeker gekozen middel kregen (dacarbazine of een combinatie van carboplatine en paclitaxel).

In een derde studie onder 906 volwassenen met melanoom die een chirurgische ingreep hadden ondergaan en die groot risico op terugkeer van hun kanker liepen, werd Opdivo met ipilimumab vergeleken. Patiënten die met Opdivo werden behandeld, leefden gemiddeld 31 maanden voordat hun ziekte terugkeerde, zich een nieuw melanoom voordeed of zij overleden, in vergelijking met 24 maanden bij patiënten die met ipilimumab werden behandeld.

In een vierde studie onder 945 niet eerder behandelde volwassen patiënten werd gekeken naar Opdivo in combinatie met ipilimumab, Opdivo als monotherapie of ipilimumab als monotherapie. De patiënten die Opdivo plus ipilimumab kregen, leefden nog 11,5 maanden zonder dat hun ziekte verergerde, en

patiënten die enkel Opdivo kregen, leefden nog 6,9 maanden zonder verergering van hun ziekte. De patiënten die enkel ipilimumab kregen, leefden 2,9 maanden zonder dat hun ziekte verergerde. Er waren na twee jaar behandeling meer patiënten die Opdivo en ipilimumab hadden gekregen in leven (64%) dan patiënten die alleen met Opdivo (59%) of alleen met ipilimumab (45%) waren behandeld. Bij de studie waren zowel patiënten betrokken bij wie de kankercellen hoge concentraties PD-L1 produceerden als patiënten van wie de kankercellen lage concentraties PD-L1 produceerden. Alleen bij de patiënten met een lage concentratie aan PD-L1-producerende kankercellen werden verbeteringen waargenomen wat betreft de tijd dat zij leefden zonder verergering van hun ziekte bij behandeling met Opdivo plus ipilimumab, vergeleken met Opdivo als monotherapie.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Eén studie betrof 582 volwassen patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC bij wie de ziekte was verergerd ondanks eerdere behandelingen. De gemiddelde overlevingsduur met Opdivo bedroeg 12,2 maanden, vergeleken met 9,4 maanden met docetaxel.

Uit een studie onder 272 patiënten met plaveiselcel-NSCLC bleek dat patiënten die Opdivo kregen 9,2 maanden overleefden, in vergelijking met 6,0 maanden bij patiënten die docetaxel kregen. Er was ook ondersteunende informatie afkomstig uit een andere studie, die aangaf dat Opdivo een respons kon teweegbrengen bij patiënten met plaveiselcel-NSCLC bij wie de ziekte ondanks verscheidene eerdere behandelingen progressie had vertoond.

Gevorderd niercelcarcinoom

Opdivo werd vergeleken met everolimus (een ander geneesmiddel tegen kanker) in één hoofdstudie onder 821 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom bij wie de ziekte ondanks eerdere behandeling was gevorderd. Patiënten die met Opdivo werden behandeld, overleefden 25,0 maanden, in vergelijking met 19,6 maanden bij patiënten die everolimus kregen.

In één hoofdstudie onder 1 096 volwassenen met niet eerder behandeld gevorderd niercelcarcinoom werd de combinatiebehandeling Opdivo en ipilimumab vergeleken met behandeling met sunitinib, een ander kankergeneesmiddel voor niercelcarcinoom. Uit de resultaten bleek dat patiënten met een matig tot hoog risico op verergering van de kanker en die de combinatie kregen, in het algemeen langer leefden dan degenen die sunitinib kregen. Na 24 maanden was 66,5% van de patiënten die met de combinatie behandeld waren in leven, in vergelijking met 52,9% van de sunitinib-groep. Bovendien reageerde 41,6% van de patiënten (177 van 423) op de combinatiebehandeling, in vergelijking met 26,5% (112 van 416) van de met sunitinib behandelde patiënten. De overlevingstijd tot aan verergering van de ziekte bedroeg 11,6 maanden met de combinatiebehandeling, in vergelijking met 8,4 maanden bij sunitinib.

Klassiek hodgkinlymfoom

Opdivo is bestudeerd in één hoofdstudie en in een ondersteunend onderzoek bij in totaal 95 patiënten met klassiek hodgkinlymfoom bij wie de ziekte niet op de behandeling had gereageerd of was teruggekeerd na een autologe stamceltransplantatie en een behandeling met brentuximab vedotin. Opdivo werd als monotherapie gegeven en werd niet met andere geneesmiddelen vergeleken. Na de behandeling waren de kankercellen bij ongeveer 66% van de patiënten verdwenen (63 van de 95).

Niet-kleincellige longkanker (SCCHN)

Opdivo is onderzocht in één hoofdstudie onder 361 patiënten met plaveiselcelkanker van het hoofd-halsgebied (SCCHN) bij wie de ziekte ondanks eerdere behandeling met geneesmiddelen op basis van

platina was verergerd. Opdivo werd als monotherapie gegeven en werd vergeleken met een ander geneesmiddel tegen kanker (cetuximab, methotrexaat of docetaxel) naar keuze van de behandelend arts. Patiënten die met Opdivo werden behandeld, overleefden gemiddeld 7,5 maanden, in vergelijking met 5,1 maanden bij patiënten die een andere behandeling kregen.

Urotheelkanker

Opdivo is onderzocht in één hoofdstudie onder 270 patiënten met urotheelkanker bij wie de ziekte ondanks eerdere behandeling met geneesmiddelen op basis van platina was verergerd of teruggekeerd. Opdivo werd als monotherapie gegeven en werd niet met andere geneesmiddelen vergeleken. In deze studie sloeg de behandeling aan bij 20% van de patiënten (54 van de 270) en is de tumor kleiner geworden.

Welke risico's houdt het gebruik van Opdivo in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Opdivo (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn vermoeidheid, diarree, misselijkheid, jeuk en huiduitslag, pijn in gewrichten, spieren en botten, en schildklierinsufficiëntie (traag werkende schildklier). De bijwerkingen zijn meestal licht tot matig van aard. Andere vaak voorkomende bijwerkingen van Opdivo in combinatie met ipilimumab – eveneens meestal licht tot matig van aard – zijn koorts, problemen met de schildklier, verminderde eetlust, braken, colitis (darmonsteking), buikpijn, hoofdpijn en ademhalingsmoeilijkheden.

Opdivo gaat ook vaak gepaard met bijwerkingen in verband met de werking van het immuunsysteem op lichaamsorganen. De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen met een passende behandeling of na beëindiging van de behandeling met Opdivo.

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Opdivo.

Waarom is Opdivo goedgekeurd?

Het Europees Geneesmiddelenbureau was van oordeel dat de voordelen van Opdivo op overtuigende manier zijn aangetoond voor patiënten met bepaalde vormen van gevorderde kanker (melanoom, NSCLC, niercelcarcinoom of SCCHN) door verlenging van de overlevingstijd van patiënten dan wel de tijd dat zij konden leven zonder verergering van hun ziekte.

In studies naar urotheelkanker sloeg Opdivo aan waar andere behandelingen dat niet deden. De studies naar klassiek hodgkinlymfoom betroffen slechts een klein aantal patiënten. Er werden echter hoge responspercentages waargenomen onder deze patiënten, bij wie andere behandelingen niet aansloegen en die weinig andere behandelingsopties hadden.

De bijwerkingen van Opdivo werden beschouwd als beheersbaar met gepaste maatregelen, en de voordelen bleken groter dan de nadelen. Het Geneesmiddelenbureau heeft derhalve geconcludeerd dat de voordelen van Opdivo groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd dit middel voor gebruik in de EU goed te keuren.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Opdivo te waarborgen?

Het bedrijf dat Opdivo op de markt brengt, zal voorlichtingspakketten verstrekken aan artsen die naar verwachting Opdivo zullen voorschrijven, met informatie over het gebruik van het geneesmiddel en de behandeling van bijwerkingen, in het bijzonder de bijwerkingen die verband houden met de werking van het immuunsysteem, en over mogelijke risico's voor patiënten met klassiek hodgkinlymfoom

indien zij een allogene stamceltransplantatie (een transplantatie van stamcellen die afkomstig zijn van een donor) zullen ondergaan. Het bedrijf zal ook een waarschuwingskaart voor patiënten ter beschikking stellen, met informatie over de risico's van het geneesmiddel en instructies over wanneer en bij welke klachten de patiënt contact moet opnemen met de arts. Het bedrijf zal tevens nadere gegevens indienen over de voordelen van Opdivo op lange termijn en studies uitvoeren om na te gaan welke patiënten het meest waarschijnlijk voordeel kunnen hebben van behandeling met het middel.

Aangezien het niet duidelijk is hoe ipilimumab bijdraagt aan de voordelen wanneer het in combinatie met Opdivo wordt toegediend aan patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, moet de firma een studie uitvoeren om de precieze bijdrage van ipilimumab te bepalen en om te bepalen of de met ipilimumab verbonden risico's verder kunnen worden geminimaliseerd.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Opdivo, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Opdivo continu gemonitord. Bijwerkingen waargenomen voor Opdivo worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig wordt actie genomen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Opdivo

Opdivo heeft op 19 juni 2015 een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen gekregen.

Meer informatie over Opdivo is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 12-2018.