



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/55246/2019
EMA/H/C/003985

Opdivo (*niwolumab*)

Przegląd wiedzy na temat leku Opdivo i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Co to jest lek Opdivo i w jakim celu **się** go stosuje

Opdivo jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu osób dorosłych z:

- czerniakiem, rodzajem raka skóry. Opdivo stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie ipilimumab do leczenia osób dorosłych, u których rak rozprzestrzenił się na inne części ciała lub którego nie można usunąć chirurgicznie. Lek stosuje się również w monoterapii u pacjentów, u których przeprowadzono operację chirurgicznego usunięcia czerniaka, który rozprzestrzenił się na węzły chłonne lub na inne części ciała;
- rakiem płuca zwanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), który rozprzestrzenił się miejscowo lub na inne części ciała. Opdivo stosuje się w monoterapii u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi (chemioterapia);
- zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, rakiem nerek. Opdivo stosuje się w monoterapii u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi. Opdivo stosuje się w skojarzeniu z ipilimumabem (inny lek przeciwnowotworowy) u pacjentów z wcześniej nieleczoną chorobą, w przypadku której ryzyko nasilenia uważa się za umiarkowane lub wysokie;
- klasycznym chłoniakiem Hodgkina, rakiem limfocytów (rodzaj białych krwinek), jeżeli nie nastąpiła poprawa lub choroba nawróciła po przeprowadzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (zabieg zastąpienia szpiku kostnego pacjenta jego własnymi komórkami macierzystymi w celu odtworzenia szpiku, który będzie wytwarzał zdrowe komórki krwi). Opdivo stosuje się w monoterapii po leczeniu brentuksymabem z wedotyną (inny lek przeciwnowotworowy);
- płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN), który nawrócił lub rozprzestrzenił się na inne części organizmu. Lek Opdivo stosuje się w monoterapii u pacjentów, których rak postępuje pomimo terapii opartej na pochodnych platyny;
- rakiem urotelialnym, rakiem pęcherza i dróg moczowych, który rozprzestrzenił się miejscowo i którego nie można chirurgicznie usunąć lub który rozprzestrzenił się na inne części ciała. Lek stosuje się w monoterapii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.



Opdivo zawiera substancję czynną niwolumab.

Jak **stosować** lek Opdivo

Terapię lekiem Opdivo powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka. Lek wydawany na receptę.

Opdivo podaje się w postaci wlewu dożylnego (kroplówki). Dawka leku oraz częstość podawania zależą od rodzaju schorzenia i od tego, czy lek jest podawany w monoterapii czy w skojarzeniu z ipilimumabem. Lekarz może opóźnić podawanie dawek w przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych lub całkowicie zaprzestać leczenia, jeśli działania niepożądane są poważne.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Opdivo znajduje się w ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Jak **działa** lek Opdivo

Substancja czynna leku Opdivo, niwolumab, jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby rozpoznawało receptor (cel) o nazwie PD-1 znajdujący się na określonych komórkach układu odpornościowego, limfocytach T, oraz przyłączało się do niego. Komórki nowotworowe mogą wytwarzać białka (PD-L1 i PD-L2), które przyłączają się do tego receptora i blokują aktywność komórek T, uniemożliwiając im atakowanie nowotworu. Niwolumab, przyłączając się do tego receptora, uniemożliwia białkom PD-L1 i PD-L2 blokowanie komórek T, zwiększając w ten sposób zdolność układu odpornościowego do zabijania komórek nowotworowych.

Korzyści ze stosowania leku Opdivo wykazane w badaniach

Czerniak

Opdivo stosowany w monoterapii oceniano w dwóch badaniach głównych z udziałem osób dorosłych z zaawansowanym czerniakiem, u których nie przeprowadzono zabiegu chirurgicznego. W pierwszym badaniu z udziałem 418 wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem stwierdzono, że czas przeżycia pacjentów leczonych z zastosowaniem Opdivo był dłuższy niż pacjentów, którzy otrzymywali lek przeciwnowotworowy dakarbazynę: po 12 miesiącach przy życiu pozostawało 73% pacjentów leczonych lekiem Opdivo, w porównaniu z 42% pacjentów, którym podawano dakarbazynę. W drugim badaniu uczestniczyło 405 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których objawy choroby nasiliły się pomimo wcześniejszego leczenia z zastosowaniem leku przeciwnowotworowego. W tym badaniu pacjenci byli kontrolowani przez co najmniej 6 miesięcy; u około 32% (38 z 120) pacjentów przyjmujących lek Opdivo wystąpiła odpowiedź na leczenie i nastąpiło zmniejszenie guzów, w porównaniu z około 11% (5 z 47) pacjentów przyjmujących lek wybrany przez badaczy (dakarbazynę lub skojarzenie karboplatyny i paklitakselu).

W trzecim badaniu z udziałem 906 osób dorosłych z czerniakiem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny i u których ryzyko nawrotu raka było wysokie, lek Opdivo porównywano z ipilimumabem. W przypadku pacjentów leczonych lekiem Opdivo czas, jaki upłynął przed nawrotem raka, pojawieniem się nowego czerniaka lub śmiercią pacjenta, wynosił średnio 31 miesięcy, w porównaniu z 24 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych ipilimumabem.

W czwartym badaniu z udziałem 945 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oceniano lek Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem, lek Opdivo stosowany w monoterapii i ipilimumab stosowany w monoterapii. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem, pozostawali przy życiu bez nasilenia się choroby przez kolejne 11,5 miesiąca, a pacjenci, którym podawano lek Opdivo w monoterapii – przez 6,9 miesiąca. Pacjenci, którym

podawano ipilimumab w monoterapii, przeżywali 2,9 miesiąca bez nasilenia się choroby. Po 2 latach przy życiu pozostawało więcej pacjentów, u których stosowano lek Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem (64%), niż pacjentów, u których stosowano lek Opdivo w monoterapii (59%) lub ipilimumab w monoterapii (45%). W badaniu uczestniczyli pacjenci, których komórki nowotworowe wytwarzały duże ilości PD-L1, oraz pacjenci, których komórki nowotworowe wytwarzały małe ilości PD-L1. Wydłużenie czasu przeżycia pacjentów bez nasilenia się choroby podczas leczenia lekiem Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem względem leczenia Opdivo w monoterapii zaobserwowano jedynie u pacjentów, których komórki nowotworowe wytwarzały małe ilości PD-L1.

NDRP

W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP w jednym badaniu głównym uczestniczyły 582 osoby dorosłe, u których doszło do nasilenia się choroby pomimo kilku wcześniejszych terapii. Średni czas przeżycia przy stosowaniu leku Opdivo wynosił około 12,2 miesiąca, w porównaniu z 9,4 przy leczeniu docetakselem.

W przypadku płaskonabłonkowego NDRP w badaniu z udziałem 272 osób dorosłych wykazano, że czas przeżycia pacjentów przyjmujących lek Opdivo wynosił około 9,2 miesiąca, w porównaniu z 6,0 miesiąca u pacjentów przyjmujących docetaksel. Dodatkowe informacje uzyskano również z innego badania wskazującego, że Opdivo może wywołać odpowiedź na leczenie u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, u których wystąpił postęp choroby pomimo kilku wcześniejszych terapii.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Opdivo porównywano z ewerolimusem (inny lek przeciwnowotworowy) w jednym badaniu głównym z udziałem 821 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo, przeżywali średnio 25,0 miesiąca, w porównaniu z 19,6 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących ewerolimus.

W jednym badaniu głównym z udziałem 1 096 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym porównywano leczenie lekiem Opdivo i ipilimumabem z leczeniem sunitynibem, innym lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Wyniki pokazały, że w przypadku pacjentów, u których występuje umiarkowane lub wysokie ryzyko szybkiego postępu raka, czas przeżycia u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był ogólnie dłuższy niż u pacjentów otrzymujących sunitynib. Po 24 miesiącach przy życiu pozostawało 66,5% pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 52,9% w grupie przyjmującej sunitynib. Ponadto odpowiedź na leczenie wystąpiła u 41,6% pacjentów (177 z 423) otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 26,5% pacjentów (112 z 416) otrzymujących sunitynib. Czas przeżycia bez nasilenia się choroby wyniósł 11,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 8,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących sunitynib.

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Opdivo oceniano w jednym badaniu głównym i w badaniu dodatkowym z udziałem łącznie 95 osób dorosłych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub choroba nawróciła po przeprowadzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. Lek Opdivo stosowano w monoterapii i nie porównywano go z innymi lekami. Po leczeniu komórki nowotworowe zostały częściowo lub całkowicie usunięte u ok. 66% pacjentów (63 z 95).

SCCHN

Opdivo oceniano w jednym badaniu **głównym** z udziałem 361 osób dorosłych z SCCHN, u których objawy nowotworu **nasiliły się** pomimo terapii opartej na pochodnych platyny. Opdivo stosowano w monoterapii i porównywano z innym lekiem przeciwnowotworowym (cetuksymab, metotreksat lub docetaksel) wybranym przez lekarza prowadzącego. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo, **przeżywali średnio 7,5 miesiąca**, w porównaniu z 5,1 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących inne leki.

Rak urotelialny

Opdivo oceniano w jednym badaniu **głównym** z udziałem 270 osób dorosłych z rakiem urotelialnym, u których choroba **nasiliła się** lub **nawróciła** pomimo wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Lek Opdivo stosowano w monoterapii i nie porównywano go z innymi lekami. W badaniu **odpowieź** na leczenie **wystąpiła** u 20% pacjentów (54 z 270) i rozmiar nowotworu się zmniejszył.

Ryzyko **związane** ze stosowaniem leku Opdivo

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opdivo (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: zmęczenie, biegunka, nudności (mdłości), wysypka i świąd, ból stawów, mięśni i kości oraz niedoczynność tarczycy; większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Inne częste działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem, które również miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego, obejmowały gorączkę, problemy z tarczycą, zmniejszenie łaknienia, wymioty, zapalenie jelita grubego, ból brzucha, ból głowy i trudności z oddychaniem.

Stosowanie leku Opdivo często powoduje działania niepożądane związane z aktywnością układu odpornościowego w narządach organizmu. Większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania podawania leku Opdivo.

Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Opdivo znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Opdivo w UE

Europejska Agencja Leków uznała, że przekonująco wykazano, iż lek Opdivo przynosi korzyści pacjentom z niektórymi zaawansowanymi nowotworami (czerniak, NDRP, rak nerkowokomórkowy lub SCCHN), albo wydłużając czas przeżycia pacjentów, albo wydłużając czas bez nasilenia choroby.

W badaniu dotyczącym raka urotelialnego w przypadku niepowodzenia innych rodzajów leczenia pacjenci reagowali na terapię lekiem Opdivo. Badania dotyczące klasycznego chłoniaka Hodgkina obejmowały jedynie małą liczbę pacjentów. Odsetek odpowiedzi zaobserwowany u tych pacjentów, u których inne próby leczenia nie powiodły się i którzy mieli do dyspozycji niewiele innych opcji leczenia, był jednak wysoki.

Korzyści ze stosowania leku Opdivo przewyższają działania niepożądane, które uznano za możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków. W związku z tym Agencja uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Opdivo przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Opdivo

Firma, która wprowadza lek Opdivo do obrotu, dostarczy lekarzom, którzy będą przepisywać lek Opdivo, zestawy edukacyjne zawierające informacje dotyczące stosowania leku, kontrolowania działań niepożądanych, zwłaszcza związanych z funkcjonowaniem układu odpornościowego, oraz możliwego ryzyka u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mających przejść allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (transplantację komórek macierzystych od dawcy). Firma dostarczy także pacjentom kartę ostrzeżeń zawierającą informacje dotyczące ryzyka związanego z lekiem, jak również instrukcje dotyczące kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia objawów. Firma dostarczy również dalsze dane dotyczące długoterminowych korzyści związanych ze stosowaniem leku Opdivo oraz przeprowadzi analizy, aby określić, którzy pacjenci mogą odnieść największe korzyści z leczenia z zastosowaniem tego leku.

Ponieważ nie jest jasne, w jakim stopniu ipilimumab przyczynia się do korzyści uzyskanych przy podawaniu w skojarzeniu z Opdivo u pacjentów zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, firma musi przeprowadzić badanie w celu określenia dokładnego wpływu ipilimumabu oraz możliwości zmniejszenia ryzyka związanego z jego stosowaniem.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Opdivo w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Opdivo są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Opdivo są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Inne informacje **dotyczące** leku Opdivo

Lek Opdivo otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 19 czerwca 2015 r.

Dalsze informacje na temat leku Opdivo znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Data ostatniej aktualizacji: 12.2018.