



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/341712/2023
EMA/H/C/003985

Opdivo (*nivolumaab*)

Ülevaade ravimist Opdivo ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

Mis on Opdivo ja milleks seda kasutatakse?

Opdivo on vähiravim, mida kasutatakse järgmiste seisundite raviks:

- melanoom (nahavähi liik);
- mitteväikerakk-kopsuvähk (kopsuvähi liik);
- kauglearenenud neerurakk-kartsinoom (teatud neeruvähk);
- klassikaline Hodgkini lümfoom ehk lümfotsüütide (vere teatud valgeliblede) vähk;
- pea- ja kaelapiirkonna lamerakuline vähk;
- uroteliaalne kartsinoom (põie ja kuseteede teatud vähk);
- pleura maligne mesoteliom (kopsukelmevähk);
- jämesoole- või pärasoolevähk, mida iseloomustab suur mikrosatelliitide ebastabiilsus (MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni puudulikkus (dMMR);
- lamerakuline söögitoruvähk;
- söögitoruvähk ning gastroösofageaalse ühenduse (söögitoru ja mao ühenduskoha ehk lävisesuudme) vähk keemiaravi, kiiritusravi ja operatsiooni järel;
- mao, gastroösofageaalse ühenduse või söögitoru adenokartsinoom.

Ravimit kasutatakse täiskasvanutel, melanoomi korral ka vähemalt 12-aastastel noorukitel.

Opdivot kasutatakse peamiselt kauglearenenud, opereerimatu (mida ei saa kirurgiliselt eemaldada), metastaatilise ehk siiretega (organismi muudesse osadesse levinud) või muule ravile allumatu vähi korral.

Kirurgiliselt eemaldatava, kuid taastekke suure riskiga mitteväikerakk-kopsuvähi korral tohib Opdivot manustada ka enne operatsiooni (neoadjuvantravi). Melanoomi, söögitoruvähi, gastroösofageaalse ühenduse vähi ning uroteliaalse kartsinoomi korral kasutatakse Opdivot ka vähi taastekke ennetamiseks pärast operatsiooni (adjuvantravi).

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 toimib vähirakkudele, mis toodavad valku PD-L1. Teatud vähivormide korral tohib Opdivot kasutada ainult siis, kui analüüsid kinnitavad, et vähirakud toodavad piisavalt valku PD-L1.

Opdivot tohib kasutada ainuravimina ning teatud vähiliikide korral ka koos muude vähiravimitega, näiteks kabosantiniibi või ipilimumaabi või platinapõhise keemiaraviga.

Opdivo sisaldab toimeainet nivolumaab.

Kuidas Opdivot kasutatakse?

Ravi Opdivoga peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst. Opdivo on retseptiravim.

Seda manustatakse veeniinfusioonina. Annuse suurus ja manustamissagedus sõltuvad ravitavast seisundist ja sellest, kas Opdivot kasutatakse ainuravimina või koos teiste vähiravimitega. Teatud kõrvalnähtude ilmnmisel võib arst ravimi manustamist edasi lükata või teatud raskete kõrvalnähtude korral ravi lõpetada.

Lisateavet Opdivo kasutamise kohta saate pakendi infolehel või küsige oma arstilt või apteekrilt.

Kuidas Opdivo toimib?

Opdivo toimeaine nivolumaab on monoklonaalne antikeha (teatud valk), mis on kavandatud seonduma immuunsüsteemi rakkudel (T-rakkudel) leiduva retseptoriga PD-1. Vähirakud võivad toota valke PD-L1 ja PD-L2, mis kinnituvad sellele retseptorile ja lülitavad välja T-rakkude aktiivsuse, takistades neid vähirakke ründamast. Retseptoriga seondudes ei lase nivolumaab valkudel PD-L1 ja PD-L2 T-rakkude aktiivsust välja lülitada ja suurendab sellega immuunsüsteemi võimet hävitada vähirakke.

Mis on uuringute põhjal Opdivo kasulikkus?

Melanoom

Opdivo kasutamist ainuravimina uuriti kahes põhiuuringus kaugelearenenud melanoomiga täiskasvanud patsientidel, kes ei olnud opereeritud. Esimeses uuringus, milles osales 418 varem ravimata kaugelearenenud melanoomiga patsienti, leiti, et Opdivoga ravitud patsiendid elasid kauem kui vähiravimit dakarbasiini saanud patsiendid: 12 kuu pärast oli elus 73% Opdivoga ravitud patsientidest ja 42% dakarbasiini saanud patsientidest. Teises uuringus jälgiti vähemalt 6 kuu jooksul 405 kaugelearenenud melanoomiga patsienti, kellel haigus süvenes vaatamata varasemale ravile vähiravimiga. Patsiente, kellel tekkis ravivastus ja kasvaja suurus vähenes, oli Opdivo uuringurühmas ligikaudu 32% (38 patsienti 120st) ning arsti valitud ravimite (dakarbasiin või karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioon) uuringurühmas ligikaudu 11% (5 patsienti 47st).

Kolmandas uuringus, milles osales 906 melanoomiga täiskasvanud patsienti, kellele oli tehtud operatsioon ja kellel esines suur vähi taastekke risk, võrreldi Opdivot ipilimumaabiga. Opdivoga ravitud patsiendid elasid enne vähi taasteket, uue melanoomi teket või surma keskmiselt 31 kuud ning ipilimumaabiga ravitud patsiendid 24 kuud. Neljandas uuringus, milles osales 790 täiskasvanud patsienti, kellel oli IIB või IIC staadiumi melanoom ja kes olid opereeritud, võrreldi Opdivot platseeboga (näiv ravim). Pärast 24-kuist jälgimist oli patsiente, kellel vähk taastekkis või tekkis uus melanoom, Opdivot saanutest 19% ja platseebot saanutest 32%.

Viiendas uuringus, milles osales 945 varem ravimata kaugelearenenud melanoomiga täiskasvanud patsienti, uuriti Opdivo ja ipilimumaabi kombinatsiooni ning Opdivo ja ipilimumaabi toimet ainuravimina. Patsientidel, kellele manustati Opdivot koos ipilimumaabiga, oli aeg haiguse süvenemiseni 11,5 kuud, patsientidel, kellele manustati Opdivot ainuravimina, 6,9 kuud ja

ipilimumaabi ainuravimina saanud patsientidel 2,9 kuud. 2 aasta möödudes oli rohkem patsiente elus Opdivo ja ipilimumaabi kombinatsioonravi rühmas (64%) kui ainult Opdivot (59%) või ainult ipilimumaabi saanute rühmas (45%). Uuringus osalesid patsiendid, kellel vähirakud tootsid valku PD-L1 suures kontsentratsioonis, ja ka patsiendid, kellel vähirakud tootsid seda valku väikeses kontsentratsioonis. Võrreldes Opdivo kasutamiseiga ainuravimina pikenes aeg haiguse süvenemiseni üksnes neil Opdivo ja ipilimumaabi kombinatsiooni kasutanud patsientidel, kellel vähirakud tekitasid valku PD-L1 väikeses koguses.

Et melanoom noorukitel on sarnane selle haigusega täiskasvanutel, kehtivad täiskasvanute andmed ka noorukite korral.

Täiskasvanute, noorukite ja laste andmed tõendasid ka, et kaugelearenenud melanoomi ravi ja melanoomi adjuvantravi korral vähemalt 12-aastastel noorukitel sarnaneb Opdivo toime täiskasvanutel täheldatud toimega.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitteväikerakk-kopsuvähi mittelamerakulise vormi ühes põhiuuringus osales 582 täiskasvanud patsienti, kellel haigus oli süvenenud vaatamata varasemale ravile. Patsientide keskmine elumus oli Opdivo kasutamisel 12,2 kuud ja dotsetakseeli (teine vähiravim) kasutamisel 9,4 kuud.

Mitteväikerakk-kopsuvähi lamerakulise vormi uuringus, milles osales 272 täiskasvanut, oli patsientide elumus pärast ravi alustamist Opdivo rühmas 9,2 kuud ja dotsetakseeli rühmas 6,0 kuud. Toetavat teavet esitati ka teisest uuringust, millest selgus, et Opdivo tekitas ravivastuse mitteväikerakk-kopsuvähi lamerakulise vormiga patsientidel, kellel haigus oli süvenenud varasemale korduvale ravile vaatamata.

Metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi uuring, milles osales 719 varem ravimata täiskasvanud patsienti, tõendas, et patsiendid, kellele manustati Opdivot koos ipilimumaabi ja veel ühe vähiravimiga, elasid pärast ravi alustamist keskmiselt 14 kuud ja muid vähiravimeid saanud patsiendid 11 kuud.

Veel ühes uuringus osales 358 metastaseerumata ja kirurgiliselt eemaldatava mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti. Patsientidest, kellel vähk tootis valku PD-L1 ja kellel oli vähi operatsioonijärgse taastekke risk, oli patsiente, kellel operatsioonil eemaldatud kopsukoest ei leitud tuvastatavat kasvajat, Opdivot koos platinapõhise keemiaraviga saanutest 32% (26 patsienti 81st) ja ainult platinapõhist keemiaravi saanutest 2% (2 patsienti 86st). Lisaks elasid ainult keemiaravi saanud patsiendid keskmiselt 21 kuud, enne kui haigus süvenes või taastekkis või patsient suri; Opdivot koos keemiaraviga saanute korral ei olnud seda perioodi võimalik arvutada, sest neid patsiente, kellel tekkis selline sündmus keskmise jälgimisperioodi (41 kuud) ajal, oli väga vähe.

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom

Opdivot võrreldi everoliimusega (samuti vähiravim) ühes põhiuuringus, milles osales 821 kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsienti, kellel haigus oli süvenenud varasemale ravile vaatamata. Patsientide keskmine elumus oli Opdivo uuringurühmas 25,0 kuud ja everoliimuse rühmas 19,6 kuud.

Veel ühes põhiuuringus, milles osales 1096 varem ravimata kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanut, võrreldi ravi Opdivo ja ipilimumaabiga raviga, mis toimus vähiravimi sunitiniibiga. 24 kuu pärast oli patsientidest, kellel oli vähi süvenemise mõõdukas või suur risk, kombinatsioonravi saanud patsientidest elus 66,5% ja sunitiniibi saanutest 52,9%. Kombinatsioonravile reageeris 41,6% patsientidest (177 patsienti 423st) ja ravile sunitiniibiga 26,5% (112 patsienti 416st). Patsiendid elasid haiguse süvenemiseta kombinatsioonravi rühmas 11,6 kuud ja sunitiniibi rühmas 8,4 kuud.

Kolmandas põhiuuringus võrreldi Opdivo ja kabosantiniibi kombinatsioonravi ja ravi sunitiniibiga ainuravimina 651 patsiendil, kellel oli varem ravimata kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom või metastaatiline neerurakk-kartsinoom. Selles uuringus elasid Opdivo ja kabosantiniibiga ravitud patsiendid ilma vähi süvenemiseta keskmiselt ligikaudu 17 kuud ja sunitiniibiga ravitud patsiendid ligikaudu 8 kuud.

Klassikaline Hodgkini lümfoom

Opdivot uuriti ühes põhiuuringus ja toetavas uuringus, milles osales kokku 95 klassikalise Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsienti, kellel pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist ja ravi vähiravimi brentuksimabvedotiiniga ei tekkinud ravivastust või haigus taastekkis. Opdivot kasutati ainuravimina ja seda ei võrreldud ühegi muu ravimiga. Pärast ravi olid vähirakud osaliselt või täielikult kadunud ligikaudu 66%-l patsientidest (63 patsienti 95st).

Pea- ja kaelapiirkonna kaugelearenenud lamerakuline vähk

Opdivot uuriti ühes põhiuuringus, milles osales 361 pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähiga täiskasvanud patsienti, kellel vähk oli süvenenud vaatamata varasemale ravile plaatinapõhiste ravimitega. Opdivot kasutati ainuravimina ja seda võrreldi teise vähiravimiga (tsetuksimaabi, metotreksaadi või dotsetakseeliga), mille valis raviarst. Opdivot kasutanud patsientide keskmine elumus oli 7,5 kuud ja teisi ravimeid kasutanud patsientidel 5,1 kuud.

Uroteliaalne kartsinoom

Opdivot uuriti ühes põhiuuringus uroteliaalse kartsinoomiga 270 täiskasvanud patsiendil, kelle vähk süvenes või taastekkis vaatamata varasemale ravile plaatinapõhiste ravimitega. Opdivot kasutati ainuravimina ja seda ei võrreldud ühegi muu ravimiga. Uuringus oli patsiente, kellel tekkis ravivastus ja vähenes kasvaja suurus, 20% (54 patsienti 270st).

Teises põhiuuringus, milles osales 709 patsienti, kellel oli pärast uroteliaalse kartsinoomi täielikku operatiivset eemaldamist vähi operatsioonijärgse taastekke suur risk, tõendati, et Opdivo oli efektiivne haiguse taastekke ennetamisel patsientidel, kellel vähk tootis valku PD-L1. Platseebot saanud patsientide keskmine elumus enne haiguse taasteket oli 8,4 kuud; Opdivoga ravitud patsientide korral ei saanud seda perioodi arvutada, sest keskmine jälgimisperiood oli 22 kuud, mille jooksul paljudel patsientidel ei olnud haigus taastekinud.

Pleura maligne mesoteliom

Põhiuuringus, milles osales 605 pleura opereerimatu maligne mesoteliomiga patsienti, vaadeldi, kui kaua patsiendid elasid, kui nad said Opdivot koos ipilimumaabiga või pemetrekseedi- ja plaatinapõhist keemiaravi. Selles uuringus elasid Opdivot saanud patsiendid keskmiselt 18 kuud ja keemiaravi saanud patsiendid keskmiselt 14 kuud.

Kaugelearenenud jämesoole- või pärasoolevähk

Põhiuuringus, milles osales 119 patsienti, kellel oli MSI-H või dMMR-ga jämesoole- või pärasoolevähk, uuriti Opdivo ja ipilimumaabiga kombinatsioonravi toimet. Ligikaudu 65%-l patsientidest tekkis ravivastus ja kasvaja suurus vähenes.

Kaugelearenenud lamerakuline söögitoruvähk

Põhiuuringus osales 419 kaugelearenenud või metastaatilise söögitoru lamerakulise vähiga täiskasvanud patsienti, kellel haigus oli süvenenud või taastunud pärast ravi fluoropürimidiini- ja

platinapõhise keemiaraviga või kellele need ravimid ei sobinud. Selles uuringus elasid Opdivoga ravitud patsiendid keskmiselt 11 kuud ja dotsetakseeli või paklitakseeliga ravitud patsiendid keskmiselt 8 kuud.

Teises põhiuuringus osales 970 täiskasvanud patsienti, kellel oli varem ravimata lamerakuline söögitoruvähk, mida ei saanud kirurgiliselt eemaldada, mis oli taastekkinud või metastaseerunud. Uuringus võrreldi kas Opdivot koos ipilimumaabiga või Opdivot koos keemiaraviga ainult keemiaraviga.

Patsiendid, kellel vähk tootis valku PD-L1 ja keda raviti Opdivo ja ipilimumaabi kombinatsiooniga, elasid keskmiselt 13,7 kuud ja keemiaravi saanud patsiendid 9,1 kuud. Mõlema ravimeetodi korral oli patsientide progresseerumiseta elumus võrdse kestusega.

Patsiendid, kellel vähk tootis valku PD-L1 ning keda raviti Opdivo ja keemiaraviga, elasid keskmiselt 15,4 kuud ja ainult keemiaravi saanud patsiendid 9,1 kuud. Lisaks oli progresseerumiseta elumus Opdivo ja keemiaravi kasutamisel 6,9 kuud ja ainult keemiaravi kasutamisel 4,4 kuud.

Lokaalne (varases staadiumis) söögitoruvähk ning gastroösofageaalse ühenduse vähk

Põhiuuringus, milles osales 794 patsienti, vaadeldi Opdivo toimet lokaalse söögitoruvähi ning gastroösofageaalse ühenduse vähiga patsientidel. Kõikidel patsientidel olid pärast keemia-, kiiritusravi või kirurgilist ravi alles mõned vähirakud ja neil oli vähi taastekke suur risk.

Selles uuringus elasid Opdivot saanud patsiendid vähi taastekketa keskmiselt 22 kuud ja platseebot saanud patsiendid 11 kuud.

Mao, gastroösofageaalse ühenduse või söögitoru kaugelearenenud adenokartsinoom

Põhiuuringus, milles osales 955 varem ravimata kaugelearenenud või metastaatilise mao, gastroösofageaalse ühenduse või söögitoru adenokartsinoomiga täiskasvanut, kellel kasvajas oli suures koguses valku PD-L1 (määratleti CPS-skooriga ≥ 5), võrreldi Opdivot koos keemiaraviga ainult keemiaraviga. Opdivot ja keemiaravi saanud patsiendid elasid haiguse süvenemiseta keskmiselt 8 kuud ning üldine elumus oli 14 kuud. Ainult keemiaravi saanud patsientidel olid vastavad näitajad 6 kuud ja 11 kuud.

Mis on Opdivo riskid?

Opdivo kõrvalnähtude ja piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

Opdivo kõige sagedamad kõrvalnähud (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10st) on näiteks väsimus, lihase- ja luuvalu, kõhulahtisus, lööve, köha, iiveldus, kihelus, isutus, liigesevalu, kõhukinnisus, hingamisraskused, kõhuvalu, nina- ja kurguinfektsioon, palavik, peavalu, aneemia (erütrotsüütide ehk vere punaliblede vähesus) ja oksendamine. Noorukite ohutusprofiil on võrreldav täiskasvanute omaga.

Opdivot seostatakse sageli ka kõrvalnähtudega, mis on seotud immuunsüsteemi toimega elunditele. Enamik kõrvalnähtudest möödub asjakohase raviga või Opdivoga ravi lõpetamise järel.

Opdivo kasutamisel koos muude vähiravimitega võivad esineda täiendavad kõrvalnähud.

Miks Opdivo ELis heaks kiideti?

Euroopa Raviamet leidis, et on tõendatud Opdivo kasulikkus teatud kaugelearenenud vähiga patsientidel (melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, neerurakk-kartsinoom, pleura maliigne mesoteliom, jämesoole- või pärasoolevähk ning teatud liiki mao- ja söögitoruvähid). Opdivo ennetab

efektiivselt ka vähi operatsioonijärgset taasteket melanoomi, söögitoruvähi ning gastroösofageaalse ühenduse vähi ning uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel.

Opdivo on tõendatult efektiivne mitteväikerakk-kopsuvähi ravis, kui vähk toodab valku PD-L1 ja esineb suur vähi taastekke risk.

Noorukitel sarnaneb melanoom haigusega täiskasvanutel ning Opdivo toime on noorukitel ja täiskasvanutel sarnane. Seetõttu eeldatakse, et kasutamisel kauglearenenud melanoomi raviks või melanoomi operatsioonijärgse taastekke ennetamiseks noorukitel, on Opdivo kasulikkus sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel tekkis Opdivoga ravivastus, kui varasem muu ravi ei olnud toiminud. Ehkki klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsientide uuringutes osales vähe patsiente, täheldati neil suurt ravivastuse määra. Neil patsientidel on muud raviskeemid olnud ebaefektiivsed ja neil on vähe muid ravivõimalusi.

Opdivo kõrvalnähte peeti asjakohaste meetmetega hallatavaks ja ravimi kasulikkust kõrvalnähte ületavaks. Seetõttu otsustas amet, et Opdivo kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita.

Mis meetmed võetakse, et tagada Opdivo ohutu ja efektiivne kasutamine?

Opdivo turustaja annab patsientidele ravimi riskide kohta hoiatuskaardi ja juhised, millal tuleb immuunsüsteemi kõrvalnähtude sümptomite ilmnemisel pöörduda arsti poole. Ühtlasi esitab ettevõtte Opdivo pikaajalise kasulikkuse lisaandmed ja teeb uuringud, et tuvastada patsiendid, kellele on Opdivo kõige kasulik.

Et ei ole teada, kui palju suurendab ipilimumaab Opdivoga koos kasutamisel kauglearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel ravi kasulikkust, peab ettevõtte tegema uuringu, et hinnata ipilimumaabi panust ja seotud riskide minimeerimise meetmeid.

Ettevõtte peab samuti esitama lisaandmed Opdivo efektiivsuse kohta gastroösofageaalse ühenduse vähiga patsientide toimuvast uuringust, uroteliaalse kartsinoomiga patsientide toimuvast uuringust ning IIB või IIC staadiumi melanoomiga täiskasvanute või vähemalt 12-aastaste noorukite toimuvast uuringust. Ettevõtte peab esitama ka lisaandmed praegu toimuvast uuringust Opdivo efektiivsuse kohta mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ravimi kasutamisel enne operatsiooni.

Opdivo ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite korral, tehakse ka Opdivo kasutamise kohta pidevat järelvalvet. Opdivo oletavaid teatatud kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

Muu teave Opdivo kohta

Opdivo on saanud müügiloa, mis kehtib kogu ELis, 19. juunil 2015.

Lisateave Opdivo kohta on ameti veebilehel: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo.

Kokkuvõtte viimane uuendus: 08-2023.