



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/489091/2018  
EMA/H/C/003985

## Opdivo (*nivolumab*)

Sintesi di Opdivo e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

### Cos'è e per cosa si usa?

Opdivo è un medicinale antitumorale usato per il trattamento delle seguenti affezioni:

- melanoma, un tipo di cancro della pelle. Opdivo è usato in monoterapia (da solo) o in associazione a un altro medicinale antitumorale, ipilimumab, per il trattamento di adulti il cui cancro si è diffuso in altre parti dell'organismo o che non può essere rimosso chirurgicamente. È anche usato in monoterapia nei pazienti che hanno subito interventi chirurgici per l'asportazione del melanoma che si è diffuso ai linfonodi o altrove nell'organismo;
- cancro del polmone denominato carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che si è propagato localmente o in altre parti dell'organismo. Opdivo è usato in monoterapia in pazienti che sono stati precedentemente trattati con altri medicinali antitumorali (chemioterapia);
- carcinoma a cellule renali avanzato, un tipo di tumore ai reni. Opdivo è usato in monoterapia in pazienti che sono stati precedentemente trattati con altri medicinali antitumorali;
- linfoma di Hodgkin classico, un carcinoma dei linfociti (un tipo di globulo bianco), refrattario o recidivante dopo che i pazienti sono stati sottoposti a un trapianto autologo di cellule staminali (una procedura in cui il midollo osseo del paziente è sostituito con cellule staminali proprie del paziente per formare un nuovo midollo osseo che produce cellule ematiche sane). Opdivo è usato in monoterapia dopo il trattamento con brentuximab vedotin (un altro medicinale antitumorale);
- carcinoma squamoso della testa e del collo (SCCHN) recidivante o che si è diffuso ad altre parti dell'organismo. Opdivo è usato in monoterapia in pazienti il cui cancro è in progressione malgrado la terapia con medicinali antitumorali a base di platino;
- cancro uroteliale, un cancro della vescica e del tratto urinario, che si è diffuso localmente e non può essere rimosso chirurgicamente o si è diffuso in altre parti dell'organismo. È usato in monoterapia quando le terapie a base di platino non hanno funzionato.

Opdivo contiene il principio attivo nivolumab.



## Come si usa Opdivo?

Il trattamento con Opdivo deve essere iniziato e seguito da un medico con esperienza nel trattamento del cancro. Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

Opdivo viene somministrato tramite infusione (flebo) in una vena. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione dipendono se viene usato in monoterapia o in associazione con ipilimumab. In caso di comparsa di taluni effetti indesiderati, il medico può decidere di posticipare la somministrazione delle dosi o, a seconda della gravità degli effetti, di interrompere il trattamento.

Per maggiori informazioni sull'uso di Opdivo, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

## Come agisce Opdivo?

Il principio attivo di Opdivo, nivolumab, è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a un recettore (bersaglio), denominato PD-1, presente su alcune cellule del sistema immunitario denominate cellule T. Le cellule tumorali possono produrre proteine (PD-L1 e PD-L2) che si legano a questo recettore e bloccano l'attività delle cellule T, impedendo loro di attaccare il tumore. Legandosi al recettore, nivolumab impedisce alle PD-L1 e PD-L2 di bloccare le cellule T, aumentando quindi la capacità del sistema immunitario di distruggere le cellule cancerogene.

## Quali benefici di Opdivo sono stati evidenziati negli studi?

### Melanoma

Opdivo usato in monoterapia è stato esaminato in due studi principali in pazienti affetti da melanoma avanzato. Il primo studio, che ha interessato 418 pazienti affetti da melanoma avanzato non trattati in precedenza, ha evidenziato che i pazienti trattati con Opdivo sono sopravvissuti più a lungo dei pazienti a cui è stato somministrato il medicinale antitumorale dacarbazina: il 73 % dei pazienti trattati con Opdivo era in vita dopo 12 mesi rispetto al 42 % dei pazienti a cui veniva somministrato dacarbazina. Al secondo studio hanno partecipato 405 pazienti con melanoma avanzato, nei quali la malattia era peggiorata nonostante il precedente trattamento con un medicinale antitumorale. In questo studio, al termine del quale i pazienti sono stati seguiti per almeno sei mesi, il 32 % circa (38 su 120) dei pazienti trattati con Opdivo ha risposto al trattamento, facendo registrare una riduzione dei tumori, rispetto all'11 % circa (5 su 47) dei pazienti trattati con il medicinale scelto dal ricercatore (dacarbazina o una combinazione di carboplatino e paclitaxel).

Uno terzo studio su 945 pazienti affetti da melanoma avanzato non trattati in precedenza ha esaminato Opdivo in associazione a ipilimumab, Opdivo usato in monoterapia o ipilimumab usato in monoterapia. I pazienti a cui è stato somministrato Opdivo in associazione a ipilimumab hanno vissuto per ulteriori 11,5 mesi senza che la loro malattia peggiorasse e i pazienti a cui è stato somministrato unicamente Opdivo hanno vissuto per ulteriori 6,9 mesi senza che la loro malattia peggiorasse. I pazienti a cui era stato somministrato unicamente ipilimumab hanno vissuto per 2,9 mesi senza che la loro malattia peggiorasse. Dopo 2 anni erano vivi più pazienti trattati con Opdivo in abbinamento a ipilimumab (64 %) rispetto a Opdivo in monoterapia (59 %) o ipilimumab in monoterapia (45 %). Lo studio ha riguardato quei pazienti le cui cellule tumorali producevano elevati livelli di PD-L1, oltre ai pazienti le cui cellule tumorali producevano bassi livelli di PD-L1. Miglioramenti relativamente al tempo di sopravvivenza dei pazienti senza peggioramento della malattia quando trattati con Opdivo e ipilimumab in confronto a Opdivo usato in monoterapia sono stati riscontrati solo nei pazienti le cui cellule tumorali hanno prodotto bassi livelli di PD-L1.

Opdivo è stato confrontato con ipilimumab in un quarto studio condotto su 906 pazienti affetti da melanoma che si erano sottoposti a un intervento chirurgico e che erano ad alto rischio di recidiva del cancro. I pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto in media 31 mesi prima della ricomparsa del cancro o prima che un nuovo melanoma si ripresentasse o prima di morire, rispetto ai 24 mesi dei pazienti trattati con ipilimumab.

## **NSCLC**

Nell'NSCLC che si è diffuso localmente o ad altre parti dell'organismo, Opdivo ha migliorato il tempo medio di sopravvivenza dei pazienti rispetto a docetaxel (un altro medicinale antitumorale). Gli studi hanno mostrato vantaggi in due forme di NSCLC, note come non squamoso e squamoso.

Per l'NSCLC non squamoso, uno studio principale ha riguardato 582 pazienti la cui malattia ha avuto una progressione malgrado precedenti trattamenti. I tempi di sopravvivenza media di pazienti trattati con Opdivo sono stati di 12,2 mesi rispetto ai 9,4 mesi con docetaxel. Per l'NSCLC squamoso uno studio su 272 pazienti ha mostrato che quelli cui era stato somministrato Opdivo sono sopravvissuti per 9,2 mesi, rispetto ai 6,0 mesi dei pazienti cui era stato somministrato docetaxel. Informazioni di supporto sono state anche fornite da un altro studio che ha mostrato che Opdivo poteva produrre una risposta in pazienti con NSCLC squamoso, la cui malattia era progredita malgrado diversi precedenti trattamenti.

## **Carcinoma a cellule renali avanzato**

Opdivo è stato confrontato con everolimus in uno studio principale su 821 pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, la cui malattia era progredita malgrado un trattamento precedente. I pazienti a cui era stato somministrato Opdivo sono sopravvissuti per 25,0 mesi, rispetto ai 19,6 mesi dei pazienti a cui era stato somministrato everolimus.

## **Linfoma di Hodgkin classico**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale e in uno studio di supporto su un totale di 95 pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico la cui malattia si era rivelata refrattaria o recidivante dopo un trapianto autologo di cellule staminali e un trattamento con brentuximab vedotin. Opdivo veniva usato in monoterapia e non era confrontato con altri medicinali. Dopo il trattamento, le cellule tumorali sono state eliminate parzialmente o in totalità all'incirca nel 66 % dei pazienti (63 su 95).

## **SCCHN**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale condotto su 361 pazienti affetti da carcinoma squamoso della testa e del collo (SCCHN) in progressione malgrado una precedente terapia con medicinali a base di platino. Opdivo veniva usato in monoterapia ed era confrontato con un altro medicinale antitumorale (cetuximab, metotrexato o docetaxel) scelto dal medico curante. I pazienti trattati con Opdivo sono sopravvissuti in media per 7,5 mesi, rispetto ai 5,1 mesi dei pazienti sottoposti ad altre terapie.

## **Cancro uroteliale**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale su 270 pazienti affetti da cancro uroteliale la cui malattia era peggiorata o si era ripresentata nonostante fossero stati sottoposti a una terapia precedente con medicinali a base di platino. Opdivo veniva usato in monoterapia e non era confrontato con altri medicinali. In questo studio il 20 % dei pazienti (54 su 270) ha risposto al trattamento e ha presentato una riduzione della massa tumorale.

## **Quali sono i rischi associati a Opdivo?**

Gli effetti indesiderati più comuni di Opdivo (che possono riguardare più di 1 persona su 10) includono fatica, diarrea, nausea, eruzione cutanea e prurito, dolori alle articolazioni, ai muscoli e alle ossa e ipotiroidismo (attività sotto la norma della ghiandola tiroidea), perlopiù di entità da lieve a moderata. Altri effetti indesiderati comuni riscontrati quando Opdivo è usato in associazione a ipilimumab sono perlopiù di entità lieve o moderata e includono piressia (febbre), appetito ridotto, vomito, colite (infiammazione dell'intestino), dolore addominale, cefalea e respirazione difficoltosa.

Opdivo è inoltre solitamente associato a effetti indesiderati dovuti all'attività esercitata sugli organi dal sistema immunitario. La maggior parte di tali effetti cessa con una terapia adeguata o con la sospensione del trattamento con Opdivo.

Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Opdivo, vedere il foglio illustrativo.

## **Perché Opdivo è autorizzato nell'UE?**

L'Agenzia europea per i medicinali ha ritenuto che Opdivo abbia indiscutibilmente mostrato di apportare beneficio ai pazienti con determinati carcinomi avanzati (melanoma, NSCLC, carcinoma delle cellule renali o SCCHN) aumentando o la sopravvivenza dei pazienti o il tempo di sopravvivenza senza un peggioramento della malattia. Negli studi riguardanti il carcinoma uroteliale in cui altre terapie non avevano funzionato, i pazienti hanno risposto al trattamento con Opdivo. Gli studi del linfoma di Hodgkin classico hanno interessato unicamente un ristretto numero di pazienti. Si sono tuttavia riscontrati elevati tassi di risposta in questi pazienti, in cui altri trattamenti non erano stati coronati da successo ed era disponibile un esiguo numero di opzioni di trattamento. Gli effetti indesiderati di Opdivo sono stati ritenuti gestibili con opportune misure e sono stati compensati dai benefici. Pertanto, l'Agenzia ha deciso che i benefici di Opdivo sono superiori ai rischi e ha raccomandato che venisse autorizzato per l'uso nell'UE.

## **Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Opdivo?**

La ditta che commercializza Opdivo fornirà ai medici che possono prescrivere Opdivo materiale informativo contenente informazioni sull'impiego del medicinale e sulla gestione degli effetti indesiderati, in particolare quelli correlati all'attività del sistema immunitario, e sui possibili rischi per i pazienti affetti dal linfoma di Hodgkin classico, nel caso in cui siano sottoposti a un trapianto allogenico di cellule staminali (un trapianto di cellule staminali di un donatore). La ditta fornirà anche una scheda di allerta per i pazienti contenente informazioni sui rischi del medicinale e indicazioni su quando contattare il medico alla comparsa di sintomi. La ditta trasmetterà inoltre ulteriori informazioni sui benefici di Opdivo nel lungo termine ed effettuerà studi per cercare di individuare i soggetti con le maggiori probabilità di beneficiare del trattamento con il medicinale.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Opdivo sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Opdivo sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Opdivo sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

## **Altre informazioni su Opdivo**

Opdivo ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 19 giugno 2015.

Ulteriori informazioni su Opdivo sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 07-2018.