



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 novembre 2018  
EMA/852831/2018  
EMA/H/C/WS1278

## Parere positivo sulla modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Opdivo (nivolumab) e Yervoy (ipilimumab)

### Esito del riesame

Il 15 novembre 2018, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha raccomandato la concessione della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali Opdivo (nivolumab) e Yervoy (ipilimumab). La modifica riguarda l'uso di entrambi i medicinali in combinazione per il trattamento del carcinoma a cellule renali (cancro del rene). La ditta che ha richiesto la modifica dell'autorizzazione è Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Il 26 luglio 2018, il comitato per i medicinali per uso umano aveva inizialmente adottato un parere negativo in merito all'uso di Opdivo e Yervoy per il trattamento del carcinoma a cellule renali. Su richiesta della ditta, il CHMP ha riesaminato il proprio parere. In seguito al riesame, il CHMP ha adottato un parere finale positivo il 15 novembre 2018 raccomandando la concessione della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Opdivo e Yervoy, ma ha richiesto alla ditta di effettuare uno studio per raccogliere ulteriori dati.

### Che cosa sono Opdivo e Yervoy?

Opdivo e Yervoy sono medicinali antitumorali. Contengono rispettivamente i principi attivi nivolumab e ipilimumab.

Opdivo è autorizzato dal giugno 2015. È già stato utilizzato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali in pazienti già trattati in precedenza con altri medicinali antitumorali. È anche utilizzato per il trattamento dei seguenti tumori: melanoma (un cancro della cute), cancro del polmone non a piccole cellule, linfoma di Hodgkin classico (un cancro del sangue), carcinoma squamoso della testa e del collo e cancro uroteliale (cancro della vescica).

Yervoy è autorizzato dal luglio 2011. È indicato per il trattamento di adulti affetti da melanoma di stadio avanzato.

Ulteriori informazioni sugli usi correnti di [Opdivo](#) e [Yervoy](#) sono disponibili sul sito web dell'Agenzia.



## Per cosa devono essere usati Opdivo e Yervoy?

Opdivo e Yervoy sono indicati in combinazione in pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato non trattato in precedenza che si ritiene presenti un rischio moderato o elevato di peggioramento.

## Come agiscono Opdivo e Yervoy?

I principi attivi in entrambi i medicinali, nivolumab e ipilimumab, sono anticorpi monoclonali (un tipo di proteina) realizzati per riconoscere e legarsi a un bersaglio specifico.

Nivolumab si lega a un recettore denominato PD-1, che è presente su certe 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.

Ipilimumab si lega al CTLA-4, una proteina che controlla l'attività delle cellule T, e ne blocca l'attività. Bloccando il CTLA-4, ipilimumab determina l'attivazione e l'aumento delle cellule T, che si infiltrano nei tumori e distruggono le cellule tumorali.

## Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i risultati di uno studio principale condotto su 1 096 pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato non trattato in precedenza. Lo studio ha confrontato il trattamento con Opdivo e Yervoy con il trattamento con un altro medicinale antitumorale, sunitinib. Lo studio ha esaminato la risposta dei pazienti al trattamento, il periodo di sopravvivenza dei pazienti o quanto hanno vissuto prima che la malattia peggiorasse.

## Quali sono stati i principali motivi che hanno indotto il CHMP al parere negativo iniziale?

Nonostante fossero stati osservati miglioramenti nella sopravvivenza in pazienti non trattati in precedenza ai quali era stata somministrata la combinazione di Opdivo e Yervoy, rispetto al trattamento con sunitinib, non vi erano prove che dimostrassero se e in quale misura Yervoy avesse contribuito a tali risultati. È noto che Opdivo in monoterapia offre benefici nei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali trattati in precedenza. Questo significa che il CHMP non aveva modo di sapere se l'aggiunta di Yervoy a Opdivo apportasse un beneficio ulteriore. Allo stesso tempo era chiaro che la combinazione con Yervoy comportasse più effetti indesiderati rispetto a quelli riscontrati nell'uso di Opdivo in monoterapia.

Pertanto, in quel momento, il CHMP ha ritenuto che la combinazione non potesse essere approvata a causa della mancanza di conoscenza sul contributo di Yervoy.

## Cos'è accaduto durante il riesame?

Durante il riesame, il CHMP ha esaminato nuovamente tutti i dati e consultato un gruppo di oncologi e pazienti affetti da cancro. Il CHMP ha inoltre discusso la possibilità di richiedere che vengano raccolti ulteriori dati in seguito all'autorizzazione della combinazione.

## Quali sono state le conclusioni del CHMP dopo il riesame?

Il CHMP ha ritenuto che i risultati dello studio principale che ha confrontato Opdivo e Yervoy con sunitinib hanno mostrato un aumento considerevole dal punto di vista clinico della sopravvivenza dei pazienti a cui era stata somministrata la combinazione dei medicinali e gli effetti indesiderati sono stati considerati accettabili. Nonostante non fosse chiaro l'esatto contributo di Yervoy, il CHMP ha rivalutato i dati provenienti da altri studi clinici e non clinici, compresi gli studi con la combinazione dei medicinali in altri tipi di tumori pertinenti e ha ritenuto che i benefici di Yervoy nella combinazione fossero stati sufficientemente dimostrati. Il CHMP ha ritenuto che i benefici della combinazione fossero notevolmente superiori ai suoi rischi e pertanto ha raccomandato la concessione della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciononostante, la ditta deve condurre uno studio per stabilire con precisione il contributo di Yervoy nella combinazione e se i rischi possono essere ulteriormente ridotti.