



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Opdivo (*nivolumab*)

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

### Cos'è Opdivo e per cosa si usa?

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

- melanoma, un tipo di cancro della cute;
- cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC);
- carcinoma a cellule renali avanzato, un cancro del rene;
- linfoma di Hodgkin classico, un cancro dei linfociti (un tipo di globulo bianco);
- cancro a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN);
- cancro uroteliale, un cancro della vescica e del tratto urinario;
- mesotelioma della pleura maligno (un cancro della mucosa dei polmoni);
- un tipo di cancro del colon o del retto (parte inferiore dell'intestino) caratterizzato da elevata instabilità dei microsattelliti (MSI-H) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR);
- cancro esofageo a cellule squamose (un cancro dell'esofago, la porzione di canale alimentare interposta tra la bocca e lo stomaco);
- cancro esofageo e cancro della giunzione gastro-esofagea (cancro alla giunzione tra stomaco ed esofago) in seguito a chemioterapia, radioterapia e intervento chirurgico;
- adenocarcinoma gastrico (dello stomaco), della giunzione gastro-esofagea o esofageo.

Il medicinale è usato negli adulti; per il melanoma è usato anche negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

Opdivo è usato principalmente quando il cancro è in stadio avanzato, non è asportabile chirurgicamente, è metastatico (si è diffuso ad altre parti del corpo) o ancora quando non risponde ad altri trattamenti.

Per l'NSCLC che può essere asportato chirurgicamente, ma che è a elevato rischio di recidiva, Opdivo può essere somministrato anche prima di un intervento chirurgico (trattamento neoadiuvante). In presenza di melanoma, cancro esofageo, cancro della giunzione gastro-esofagea e cancro uroteliale,

---

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Opdivo è anche utilizzato per contribuire a prevenire la ricomparsa del cancro dopo che i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico (trattamento adiuvante).

Opdivo agisce sulle cellule tumorali che producono una proteina denominata PD-L1. Per alcuni tipi di cancro, Opdivo è indicato solo se gli esami confermano che le cellule tumorali producono una quantità sufficiente di PD-L1.

Opdivo può essere utilizzato da solo e, per determinati tipi di cancro, anche in associazione ad altri medicinali antitumorali, quali cabozantinib, ipilimumab o chemioterapia a base di platino.

Opdivo contiene il principio attivo nivolumab.

## **Come si usa Opdivo?**

La terapia a base di Opdivo deve essere iniziata e controllata da un medico con esperienza nel trattamento del cancro. Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

Opdivo è somministrato tramite infusione (flebo) in una vena. La dose e la frequenza di somministrazione dipendono dall'affezione trattata e se Opdivo è utilizzato da solo o in associazione ad altri medicinali antitumorali. In caso di comparsa di determinati effetti indesiderati il medico può rinviare la somministrazione delle dosi o, se tali effetti sono gravi, interrompere del tutto 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 legarsi a un recettore denominato PD-1, presente sulle 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 a PD-L1 e PD-L2 di bloccare le cellule T, aumentando quindi la capacità del sistema immunitario di distruggere le cellule tumorali.

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

### **Melanoma**

Opdivo usato da solo è stato esaminato in due studi principali su adulti con melanoma avanzato che non erano stati sottoposti a intervento chirurgico. Il primo studio, che ha interessato 418 pazienti affetti da melanoma avanzato non trattati in precedenza, ha evidenziato che i pazienti trattati con Opdivo vivevano più a lungo dei pazienti a cui era stato somministrato il medicinale antitumorale dacarbazina: il 73 % dei pazienti trattati con Opdivo era in vita dopo 12 mesi rispetto al 42 % di quelli trattati con dacarbazina. Nel secondo studio sono stati seguiti per almeno 6 mesi 405 pazienti con melanoma avanzato, la cui malattia era peggiorata malgrado un precedente trattamento con un medicinale antitumorale. Circa il 32 % (38 su 120) dei pazienti trattati con Opdivo ha risposto al trattamento, segnalando una riduzione dei tumori, rispetto all'11 % circa (5 su 47) dei pazienti trattati con un medicinale scelto dal medico curante (dacarbazina o una combinazione di carboplatino e paclitaxel).

In un terzo studio, condotto su 906 adulti con melanoma che erano stati sottoposti a intervento chirurgico e presentavano un rischio elevato di recidiva del cancro, Opdivo è stato confrontato con

ipilimumab. I pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto in media per 31 mesi prima della recidiva del cancro, della comparsa di un nuovo melanoma o del decesso, rispetto a 24 mesi nel caso dei pazienti trattati con ipilimumab. In un quarto studio, condotto su 790 adulti con melanoma allo stadio IIB o IIC sottoposti a intervento chirurgico, Opdivo è stato confrontato con placebo (un trattamento fittizio). Dopo essere stati seguiti in media per 24 mesi, il 19 % dei pazienti che hanno assunto Opdivo ha avuto una recidiva del cancro o un nuovo melanoma o è deceduto, rispetto al 32 % di pazienti ai quali è stato somministrato il placebo.

Un quinto studio, condotto su 945 adulti con melanoma avanzato non trattati in precedenza, ha esaminato Opdivo in associazione a ipilimumab, Opdivo da solo o ipilimumab da solo. I pazienti trattati con Opdivo e ipilimumab hanno vissuto 11,5 mesi senza peggioramento della malattia rispetto ai 6,9 mesi osservati nei soggetti trattati con Opdivo da solo e ai 2,9 mesi dei pazienti trattati con ipilimumab da solo. Dopo 2 anni erano sopravvissuti più pazienti trattati con Opdivo e ipilimumab (64 %) che con Opdivo in monoterapia (59 %) o ipilimumab in monoterapia (45 %). Lo studio ha incluso pazienti nei quali le cellule tumorali producevano livelli di PD-L1 sia elevati sia bassi. Miglioramenti relativamente al tempo di sopravvivenza dei pazienti senza peggioramento della malattia se trattati con Opdivo in associazione a ipilimumab in confronto a Opdivo da solo sono stati riscontrati solo nei pazienti le cui cellule tumorali hanno prodotto bassi livelli di PD-L1.

Poiché il melanoma negli adolescenti è simile alla malattia negli adulti, i dati relativi a questi ultimi si applicano anche agli adolescenti.

I dati relativi ad adulti, adolescenti e bambini hanno inoltre dimostrato che nel trattamento del melanoma avanzato e come trattamento adiuvante del melanoma negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, Opdivo si comporta in modo simile a quello osservato negli adulti.

## **NSCLC**

Per quanto riguarda un tipo di NSCLC noto come cancro non squamoso è stato condotto uno studio principale su 582 adulti la cui malattia era peggiorata malgrado precedenti trattamenti. Il tempo medio di vita dei pazienti è stato di 12,2 mesi con Opdivo, rispetto a 9,4 mesi con docetaxel (un altro medicinale antitumorale).

Per un altro tipo di NSCLC noto come cancro squamoso, uno studio su 272 adulti ha evidenziato che i pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto per 9,2 mesi dall'inizio del trattamento, rispetto ai 6,0 mesi dei pazienti ai quali era stato somministrato docetaxel. Informazioni di supporto tratte da un altro studio hanno evidenziato che Opdivo aveva indotto una risposta in pazienti con NSCLC squamoso la cui malattia era peggiorata malgrado diversi trattamenti precedenti.

Per l'NSCLC metastatico, uno studio condotto su 719 adulti non trattati in precedenza ha evidenziato che i pazienti ai quali era stato somministrato Opdivo in associazione a ipilimumab e a un altro medicinale antitumorale hanno vissuto in media per 14 mesi dall'inizio del trattamento, rispetto agli 11 mesi dei pazienti trattati con altri medicinali antitumorali.

Un altro studio è stato condotto su 358 adulti con NSCLC che non si era diffuso e che poteva essere asportato chirurgicamente. Tra i pazienti il cui cancro produceva PD-L1 ed era a rischio di recidiva dopo l'intervento chirurgico, il 32 % (26 su 81) di coloro che hanno assunto Opdivo in combinazione con la chemioterapia a base di platino prima dell'intervento chirurgico non aveva alcun tumore rilevabile nel tessuto polmonare asportato durante l'intervento, rispetto al 2 % (2 su 86) di coloro ai quali è stata somministrata la sola chemioterapia a base di platino. Inoltre, i pazienti che hanno ricevuto la sola chemioterapia sono vissuti in media 21 mesi prima del peggioramento o della ricomparsa della malattia, oppure prima del decesso; nel caso dei pazienti a cui è stato somministrato Opdivo in

associazione a chemioterapia non è stato possibile calcolare questo periodo perché uno scarsissimo numero di pazienti aveva lamentato uno di questi eventi nel corso di un follow-up medio di 41 mesi.

### **Carcinoma a cellule renali avanzato**

Opdivo è stato confrontato con everolimus (un altro medicinale antitumorale) in uno studio principale su 821 pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato che era peggiorato malgrado un trattamento precedente. I pazienti ai quali era stato somministrato Opdivo hanno vissuto per 25,0 mesi, rispetto ai 19,6 mesi di quelli trattati con everolimus.

Un altro studio principale, condotto su 1 096 adulti con carcinoma a cellule renali avanzato non trattato in precedenza, ha confrontato il trattamento con Opdivo e ipilimumab con il trattamento a base di un altro medicinale antitumorale, sunitinib. Dopo 24 mesi, il 66,5 % dei pazienti, trattato con la combinazione di farmaci, a rischio di peggioramento, moderato o elevato, del cancro era vivo, rispetto al 52,9 % del gruppo trattato con sunitinib. Inoltre, alla terapia di associazione ha risposto il 41,6 % dei pazienti (177 su 423), rispetto al 26,5 % (112 su 416) di quelli trattati con sunitinib. Il tempo vissuto dai pazienti prima di un peggioramento della malattia è stato di 11,6 mesi con la terapia di associazione, rispetto a 8,4 con sunitinib.

Un terzo studio principale ha confrontato il trattamento con Opdivo in associazione a cabozantinib con il trattamento con sunitinib da solo in 651 pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato non trattato in precedenza o da carcinoma a cellule renali che si era diffuso. In questo studio, i pazienti trattati con Opdivo in associazione a cabozantinib hanno vissuto in media circa 17 mesi senza peggioramento del cancro, mentre quelli trattati con sunitinib sono sopravvissuti per circa 8 mesi senza che il cancro peggiorasse.

### **Linfoma classico di Hodgkin**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale e in uno studio di supporto condotti su un totale di 95 adulti con linfoma di Hodgkin classico che non aveva risposto o si era ripresentato dopo un trapianto autologo di cellule staminali e un trattamento con il medicinale antitumorale brentuximab vedotin. Opdivo è stato usato da solo e non è stato confrontato con altri medicinali. Dopo il trattamento le cellule tumorali sono state parzialmente o totalmente eliminate nel 66 % circa dei pazienti (63 su 95).

### **SCCHN avanzato**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale su 361 adulti affetti da SCCHN il cui cancro era peggiorato malgrado una precedente terapia con medicinali a base di platino. Opdivo è stato usato da solo e confrontato con un altro medicinale antitumorale (cetuximab, metotressato o docetaxel) scelto dal medico curante. I pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto in media per 7,5 mesi, rispetto ai 5,1 mesi di quelli sottoposti ad altre terapie.

### **Cancro uroteliale**

Opdivo è stato esaminato in uno studio principale su 270 adulti con cancro uroteliale che era peggiorato o si era ripresentato nonostante fossero stati sottoposti a trattamento precedente con medicinali a base di platino. Opdivo è stato usato da solo e non è stato confrontato con altri medicinali. Nello studio, il 20 % dei pazienti (54 su 270) ha risposto al trattamento con una riduzione delle dimensioni del tumore.

Un altro studio principale condotto su 709 soggetti ad alto rischio di recidiva del cancro uroteliale dopo l'asportazione chirurgica dell'intera massa tumorale ha dimostrato l'efficacia di Opdivo nel prevenire la

ricomparsa del cancro nei pazienti le cui cellule tumorali esprimevano la proteina PD-L1. I pazienti di tale gruppo trattati con placebo hanno vissuto in media 8,4 mesi prima della ricomparsa della malattia, mentre per i soggetti trattati con Opdivo non è stato possibile raccogliere questo dato perché in molti di loro il cancro non si era ancora ripresentato durante la visita di controllo effettuata in media dopo 22 mesi.

### **Mesotelioma della pleura maligno**

Uno studio principale condotto su 605 pazienti con mesotelioma della pleura maligno non asportabile chirurgicamente ha esaminato il tempo di sopravvivenza dei pazienti con la somministrazione di Opdivo in associazione a ipilimumab o con una chemioterapia a base di pemetrexed e platino. In questo studio i pazienti trattati con Opdivo sono sopravvissuti in media 18 mesi, mentre quelli sottoposti a chemioterapia hanno vissuto in media 14 mesi.

### **Cancro di colon e retto avanzato**

Uno studio principale condotto su 119 pazienti con cancro del colon o del retto con MSI-H o dMMR ha esaminato l'effetto del trattamento con una associazione di Opdivo e ipilimumab. Il 65 % circa dei pazienti ha risposto al trattamento, evidenziando una riduzione delle dimensioni del tumore.

### **Cancro esofageo a cellule squamose avanzato**

Uno studio principale ha coinvolto 419 adulti affetti da cancro esofageo a cellule squamose avanzato o metastatico la cui malattia era peggiorata o si era ripresentata dopo il trattamento con chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino o per i quali tali medicinali non erano idonei. In questo studio i pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto per una media di 11 mesi rispetto a quelli trattati con docetaxel o paclitaxel, che hanno vissuto in media per 8 mesi.

Un altro studio principale ha interessato 970 adulti con cancro esofageo a cellule squamose non trattato in precedenza, che non poteva essere asportato chirurgicamente, si era ripresentato o si era diffuso. Lo studio ha esaminato l'efficacia di Opdivo in associazione a ipilimumab o di Opdivo abbinato a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia.

I pazienti affetti da tumore che esprimeva la proteina PD-L1 e trattati con Opdivo e ipilimumab hanno vissuto in media 13,7 mesi rispetto ai 9,1 mesi di vita registrati nei soggetti trattati con chemioterapia. Per quanto riguarda, invece, il tempo trascorso senza peggioramento della malattia, non si sono osservate differenze tra i due trattamenti.

I pazienti con tumore che esprimeva PD-L1 e che sono stati trattati con Opdivo e chemioterapia hanno vissuto in media 15,4 mesi rispetto ai 9,1 mesi di vita osservati nei pazienti trattati con la sola chemioterapia. Inoltre, il tempo vissuto dai pazienti prima di un peggioramento della malattia è stato di 6,9 mesi con Opdivo associato a chemioterapia rispetto a 4,4 mesi di trattamento con la sola chemioterapia.

### **Cancro esofageo localizzato (precoce) e cancro della giunzione gastro-esofagea**

Uno studio principale condotto su 794 pazienti ha esaminato l'effetto di Opdivo in pazienti affetti da cancro localizzato precoce e cancro della giunzione gastro-esofagea. In tutti i pazienti erano ancora presenti alcune cellule tumorali rimaste nell'organismo dopo la chemioterapia, la radioterapia e l'intervento chirurgico; il rischio di riscontrare il cancro era elevato.

In questo studio i pazienti trattati con Opdivo hanno vissuto in media 22 mesi senza che il cancro si ripresentasse, rispetto agli 11 mesi di quelli ai quali era stato somministrato placebo.

## **Adenocarcinoma gastrico, della giunzione gastro-esofagea o esofageo avanzato**

In uno studio principale condotto su 955 adulti precedentemente non trattati affetti da adenocarcinoma gastrico, della giunzione gastro-esofagea o esofageo avanzato o metastatico, ove il cancro presentava livelli elevati di PD-L1 (definito come un punteggio positivo combinato  $\geq 5$ ), il trattamento a base di Opdivo in abbinamento a chemioterapia è stato confrontato con la sola chemioterapia. I pazienti sottoposti al trattamento combinato di Opdivo e chemioterapia hanno vissuto 14 mesi complessivamente, di cui in media 8 mesi senza segni di peggioramento della malattia, rispetto a 11 e 6 mesi osservati, rispettivamente, nei pazienti sottoposti al solo trattamento chemioterapico.

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

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

Gli effetti indesiderati più comuni di Opdivo somministrato da solo (che possono riguardare più di 1 persona su 10) comprendono stanchezza, dolore ai muscoli e alle ossa, diarrea, eruzione cutanea, tosse, nausea, prurito, appetito ridotto, dolore articolare, stipsi, difficoltà respiratoria, dolore addominale, infezione di naso e gola, febbre, cefalea, anemia (bassa conta di globuli rossi) e vomito. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è simile a quello osservato negli adulti.

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.

Ulteriori effetti indesiderati possono verificarsi quando Opdivo è usato in combinazione con altri medicinali antitumorali.

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

L'Agenzia europea per i medicinali ha ritenuto che Opdivo avesse dimostrato di recare beneficio ai pazienti con determinati tipi di cancro avanzato (melanoma, NSCLC, carcinoma a cellule renali, mesotelioma della pleura maligno, cancro del colon o del retto e certi tipi di cancro dello stomaco ed esofageo). Opdivo è anche efficace nella prevenzione della ricomparsa del cancro dopo un intervento chirurgico nei pazienti affetti da melanoma, cancro esofageo, cancro della giunzione gastro-esofagea e dello stomaco, e cancro uroteliale.

Il medicinale si è dimostrato efficace anche nel trattamento del NSCLC prima di un intervento chirurgico, quando il cancro produce PD-L1 ed è ad alto rischio di recidiva.

Il melanoma negli adolescenti è simile alla malattia negli adulti e Opdivo si comporta in modo analogo sia negli adulti sia negli adolescenti. Pertanto, se usato negli adolescenti per il trattamento del melanoma avanzato o per la prevenzione della ricomparsa del melanoma dopo un intervento chirurgico, Opdivo dovrebbe produrre benefici simili a quelli osservati negli adulti.

I pazienti affetti da cancro uroteliale hanno risposto al trattamento con Opdivo dopo il fallimento di altri trattamenti medici. Per i pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico, benché gli studi abbiano interessato solo un numero limitato di pazienti, sono stati osservati tassi di risposta elevati in questi ultimi, in cui altri trattamenti non avevano avuto successo e che disponevano di scarse opzioni terapeutiche alternative.

Gli effetti indesiderati di Opdivo sono ritenuti gestibili con opportune misure e sono largamente compensati dai benefici. Pertanto, l'Agenzia ha deciso che i benefici di Opdivo sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

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

La ditta fornirà una scheda di allerta per i pazienti contenente informazioni sui rischi del medicinale e istruzioni su quando contattare il medico in caso di comparsa di sintomi di effetti indesiderati immuno-correlati. La ditta trasmetterà inoltre ulteriori informazioni sui benefici di Opdivo nel lungo termine ed effettuerà studi per individuare i soggetti con le maggiori probabilità di trarre beneficio dal trattamento con il medicinale.

Poiché non è chiaro in che misura ipilimumab contribuisca a recare beneficio quando è somministrato in associazione a Opdivo a pazienti con cancro a cellule renali avanzato, la ditta deve condurre uno studio per determinare il ruolo di ipilimumab e se i rischi a esso associati possano essere ulteriormente ridotti.

La ditta è inoltre tenuta a fornire ulteriori dati sull'efficacia di Opdivo tratti da uno studio in corso su pazienti con cancro dell'esofago o della giunzione gastro-esofagea, da uno studio in corso su pazienti con cancro uroteliale e da uno studio in corso su adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma di stadio IIB o IIC. Deve infine fornire ulteriori dati in merito all'efficacia di Opdivo tratti da uno studio in corso condotto su pazienti affetti da NSCLC quando il medicinale viene somministrato prima di un intervento chirurgico.

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/medicines/human/EPAR/opdivo](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo).

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 08-2023.