

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 20-24 ottobre 2025****Medicinali:** OPDIVO (nivolumab) e YERVOY (ipilimumab)**Nuova indicazione autorizzata:**

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti nel trattamento in prima linea del carcinoma del colon-retto non resecabile o metastatico;

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti nel trattamento in prima linea del carcinoma del colon-retto non resecabile o metastatico.

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr nuova indicazione autorizzata.*

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☒
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

I carcinomi colorettali MSI-H (MSI-H/dMMR CRC) rappresentano complessivamente il 15% dei casi di CRC e il 4% dei casi di CRC metastatico; da un punto di vista clinico e patologico mostrano caratteristiche cliniche peculiari quali l'insorgenza in giovane età, sono più frequentemente localizzati nel colon di destra, presentano mutazione del gene BRAF, dal punto di vista istologico prevalgono le forme mucinose e scarsamente differenziate ed hanno una elevata infiltrazione linfocitaria, notoriamente associata a migliore risposta al trattamento con immuno-checkpoint inhibitor.

Attualmente lo standard di cura per il trattamento di prima linea (1L) del mCRC MSI-H/dMMR nei pazienti adulti è rappresentato dal farmaco immunoterapico Keytruda (pembrolizumab), sulla base dello studio KEYNOTE-177. All'analisi finale, con un follow-up mediano di 73,3 mesi, la sopravvivenza globale mediana (OS) è stata di 77,5 mesi nel braccio pembrolizumab e di 36,7 mesi nel braccio chemioterapia. I tassi di sopravvivenza a 60 mesi sono stati del 54,8% nel braccio pembrolizumab e del 44,2% nel braccio chemioterapia. Il 37,0% dei pazienti assegnati alla chemioterapia sono passati al pembrolizumab come da protocollo; il 25,3% hanno ricevuto un PD-(L)1 fuori protocollo (tasso di crossover effettivo, 62%). Lo studio ha raggiunto il coprimario endpoint PFS evidenziando un vantaggio per pembrolizumab con una differenza assoluta tra le mediane di oltre 8 mesi (16,5 vs 8,2 mesi), sebbene le curve di PFS mostrino un'iniziale inversione ed incrocio a favore del braccio di controllo; inoltre, oltre la metà dei pazienti non risponde a pembrolizumab e il 52% progredisce o muore entro 2 anni.

Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☒
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

L'efficacia di Opdivo (nivolumab) in combinazione con Yervoy (ipilimumab) in questa indicazione è stata valutata nello studio CHECKMATE 8HW. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e in rapporto 2:2:1 a tre bracci differenti: nel braccio della combinazione, 354 pazienti sono stati trattati per via endovenosa con nivolumab 240 mg e ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane, per quattro volte, e poi con nivolumab 480 mg ogni 4 settimane; nel braccio della monoterapia 353 pazienti sono stati trattati con il solo nivolumab alla dose di 240 mg ogni 2 settimane per sei volte, e poi con 480 mg ogni 4 settimane; nel terzo braccio, invece, i pazienti sono stati trattati con una chemioterapia a scelta dello sperimentatore, con o senza bevacizumab o cetuximab. L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare la PFS valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BIRC), sia di nivo+ipi vs alla chemioterapia (CHT) standard in I linea che di nivo+ipi vs nivo in tutte le linee (di cui il 60% in I linea), nei pazienti con MSI-H/dMMR confermato a livello centrale; gli obiettivi secondari includevano: OS, PFS2, ORR; tollerabilità e sicurezza della combo; qualità di vita. Risultati braccio combo nivo+ipi vs CHT: la mPFS per BIRC è stata 54,1 mesi nel braccio di combinazione vs 5,9 mesi nel braccio CHT, mostrando benefici duraturi. La PFS2 mediana non è stata raggiunta nel braccio dell'immunoterapia combinata (171 pazienti), rispetto ai 30,3 mesi del braccio della chemioterapia (84 pazienti), con una riduzione del 72% del rischio di morte o progressione dopo la prima terapia successiva (HR 0,28, 95% CI [0,18, 0,44]).

Risultati braccio combo nivo+ipi vs nivo: tra i pazienti con tumore del colon-retto con MSI-H/dMMR confermato a livello centrale, la mPFS per BIRC non è stata raggiunta nel braccio della combinazione, mentre è risultata di 39,3 mesi nel braccio della monoterapia. Tra i pazienti con MSI-H/dMMR, la combinazione ha superato la monoterapia anche in termini di tasso di risposta obiettiva (ORR) valutato mediante BICR: 71% contro 58%; la durata mediana della risposta non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci. Relativamente al profilo di tossicità, non vi sono stati eventi inattesi. Pur considerando i limiti di un confronto indiretto tra studi, i dati dello studio CheckMate 8HW a questa analisi ad interim mostrano che rispetto al Keynote 177, i risultati di PFS, ORR e DOR con nivolumab più ipilimumab sono numericamente più alti e consistenti rispetto a quelli osservati con pembrolizumab, sebbene i risultati sulla sopravvivenza globale (OS) non siano stati riportati in questa analisi ad interim.

Pertanto, poiché la maggiore efficacia è stata dimostrata sulla PFS, che si può considerare un esito surrogato della OS, il valore terapeutico aggiunto della combinazione nivolumab più ipilimumab nell'indicazione approvata è da considerarsi MODERATO.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☒
Bassa	☐	Molto bassa	☐
Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato con un criterio di downgrading per generalizzabilità.			
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ: Si ritiene che a Opdivo (nivolumab)+Yervoy (ipilimumab) possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, vantaggio terapeutico aggiunto moderato e qualità delle prove moderata.			

OPDIVO (nivolumab)_19734_ YERVOY (ipilimumab)_19735_scheda innovatività NEW_V1.0

Domanda: Opdivo (nivolumab) in combinazione con Yervoy (ipilimumab) rispetto a CHT per pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti
Setting: trattamento di prima linea

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Opdivo (nivolumab) in combinazione con Yervoy (ipilimumab)	CHT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Progression-free survival per BICR (follow up: mediana 31.57 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	48/171 (28.1%)	52/84 (61.9%)	HR 0.21 (0.15 a 0.32)	44 meno per 100 (da 48 meno a 35 meno)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	--	---	---------

Progression-free survival on next line of therapy per BICR (follow up: mediana 31.57 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	29/171 (17.0%)	40/84 (47.6%)	HR 0.27 (0.17 a 0.44)	316 meno per 1.000 (da 372 meno a 229 meno)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	---	---	------------

eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 (valutato con: incidenza cumulativa)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	46/200	42/88	non stimabile		 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--------	-------	---------------	--	--	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. André T et al. N Engl J Med 2024;391:2014-26/EPAR.
- b. il comparatore dello studio (CHT) non rispecchia quanto attualmente utilizzato in pratica clinica (pembrolizumab)