

**MONOGRAFIA**

SINTESI

**NIVOLUMAB (Opdivo®)**

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), squamoso e non squamoso, localmente avanzato o metastatico, dopo una precedente chemioterapia contenente platino

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Nivolumab (OPDIVO) è stato approvato all'uso in seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule da FDA (istotipo squamoso a marzo 2015, istotipo non squamoso ad ottobre 2015) e da EMA (istotipo squamoso a luglio 2015, con estensione all'uso per l'istotipo squamoso nel 2016). L'AIFA con la Determina 252/2017 stabilisce che «Opdivo» è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), squamoso e non squamoso, localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

### 1.1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

#### *Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza*

Studio CheckMate 017 (Brahmer, 2015): Studio di fase III, randomizzato volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di nivolumab verso docetaxel in pazienti con diagnosi di NSCLC squamoso avanzato o metastatico in progressione durante o dopo un solo trattamento di prima linea contenente platino, interrotto dopo i risultati dell'analisi ad interim per dimostrata superiorità in termini di OS di nivolumab. I pazienti arruolati avevano età media pari a 63 anni (range 39-85); un PS ECOG di 0 (26%) o 1 (76%) e una prevalenza elevata di assenza di MTS del SNC (94%). L'OS ha evidenziato un differenziale nella mediana di sopravvivenza di 3.2 mesi a favore di nivolumab, con un HR di 0.59 (0.44-0.79). La tossicità grave, di grado  $\geq 3$ , è risultata nettamente inferiore nel gruppo trattato con nivolumab (7% vs 55%).

Studio CheckMate 057 (Borghaei, 2015): Studio di fase III, randomizzato volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di nivolumab verso docetaxel in pazienti con diagnosi di NSCLC non squamoso avanzato o metastatico in progressione durante o dopo trattamento di prima linea a base di platino. L'end-point primario è OS; endpoint secondari: ORR confermata, PFS, tossicità ed efficacia in base all'espressione di PD-L1. 61 anni (range 37-84) è l'età mediana dei pazienti randomizzati a nivolumab, 64 anni (range 21-85) nel gruppo con docetaxel. Predominano i soggetti in stadio IV e con PS=1. All'analisi ad interim, l'OS ha evidenziato un differenziale di 2.8 mesi a favore di nivolumab, con un HR di 0.73 (0.59-0.89). Si segnala che la mediana di PFS per nivolumab e per docetaxel risultano rispettivamente pari a 2.3 mesi (2.2-3.3) e 4.2 (3.5-4.9). Il 69% dei soggetti trattati con nivolumab ha avuto tossicità di qualunque grado rispetto all'88% dei pazienti trattati con docetaxel; la tossicità grave (grado 3 o 4) è risultata inferiore nei pazienti trattati con nivolumab rispetto ai pazienti trattati con docetaxel (10% vs 54%).

#### *Sintesi delle valutazioni di agenzie HTA e valutazioni economiche*

SCM (Scozia) accetta l'uso del nivolumab per entrambi gli istotipi, con restrizione nella forma non squamosa (interruzione del trattamento dopo due anni). CADTH (Canada) raccomanda il rimborso di nivolumab a condizione che la costo-efficacia del trattamento raggiunga livelli considerati accettabili, per il trattamento

di pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con progressione di malattia durante o dopo chemioterapia e con un buon performance status. LBI (Austria) ed ICQWIG (Germania) sostengono per l'istotipo squamoso, sulla base della letteratura disponibile, un beneficio addizionale di nivolumab rispetto al docetaxel in termini di sopravvivenza globale e di minore tossicità, in particolare nei soggetti con età < 75 anni. ICQWIG riconosce un beneficio addizionale per il trattamento dell'istotipo non squamoso dopo precedente trattamento a base di platino, in particolare nei pazienti con status PD-L1 positivo (espressione ≥ 5%). I documenti prodotti dalle agenzie della regione Veneto ed Emilia Romagna riguardano, fino ad oggi, esclusivamente l'istotipo squamoso e raccomandano l'utilizzo di nivolumab in seconda linea in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico squamoso dopo precedente chemioterapia a base di platino e con un performance status ottimale (0-1). Le valutazioni economiche condotte dagli enti di valutazione Inglese (NICE) e Irlandese (NCPE) hanno prodotto evidenze per cui nivolumab rispetto a docetaxel non è stato considerato costo-efficace e pertanto non ne è stato raccomandato l'utilizzo.

#### *Valutazione di impatto economico a livello regionale*

Il costo di trattamento con Nivolumab per un singolo paziente affetto da NSCLC non squamoso è di circa €32.000 assumendo una durata media di trattamento di 9 mesi. Ipotizzando circa 200 pazienti all'anno l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Docetaxel è stimato di circa €6.200.000. Il costo di trattamento per un singolo paziente affetto da NSCLC squamoso è di circa € 32.000 assumendo una durata media di trattamento di 9 mesi. Ipotizzando circa 180 pazienti all'anno l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Docetaxel è stimato di circa € 5.600.000. Assumendo un totale di circa 200 pazienti all'anno da trattare per i paziente con Carcinoma polmonare NSCLC in II LINEA, il costo stimato a livello regionale è pari a circa €6.300.000 per Nivolumab. Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto a Pembrolizumab considerando nove mesi di terapia è di € -1.500.000.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

#### 1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze disponibili, tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione propone:

- che i pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR e/o riarrangiamento ALK o in pazienti privi di alterazione molecolare e non responsivi alla prima linea di trattamento con derivato del platino, con progressione nei primi 3 mesi dopo il termine della terapia di induzione e/o con una progressione rapida e sintomatica dopo terapia di prima linea siano valutati per un'opzione terapeutica alternativa al nivolumab;

- l'utilizzo di Nivolumab (Opdivo) per il trattamento di carcinoma polmonare non a piccole cellule a istologia **squamosa**, avanzato o metastatico, in progressione dopo trattamento di prima linea, per i pazienti con performance status 0-1, come alternativa al docetaxel, tenuto conto della aspettativa di vita del paziente;
- l'utilizzo di Nivolumab (Opdivo) per il trattamento di carcinoma polmonare non a piccole cellule a istologia **non squamosa**, avanzato o metastatico, in progressione dopo trattamento di prima - seconda linea, per i pazienti con performance status 0-1 e preferibilmente con positività immunohistochimica per PD-L1, come alternativa al Docetaxel (nella seconda linea), tenuto conto della aspettativa di vita del paziente;
- di considerare con particolare cautela, in aggiunta alle precedenti indicazioni, l'utilizzo di Nivolumab (Opdivo), come opzione terapeutica anche per i pazienti con performance status 2 (non inclusi negli studi registrativi) o con età >75 anni (pari al 10% della popolazione inclusa negli studi registrativi) sulla base delle raccomandazioni delle linee guida e del parere degli esperti consultati.