

**MONOGRAFIA**  
SINTESI

**NIVOLUMAB (Opdivo®)**  
Carcinoma renale a cellule chiare

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

### *Indicazioni autorizzate da AIFA*

Il 23/11/2015 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato nivolumab per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma renale avanzato o metastatico che abbiano ricevuto precedenti terapie.

Nivolumab è un farmaco immuno-oncologico che agisce inibendo le proteine PD-1/PD-L1 e aiutando il sistema immunitario a combattere le cellule tumorali; inizialmente approvato negli USA per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico e approvato in seguito per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, è destinato ora anche al trattamento di pazienti con carcinoma renale che abbiano ricevuto una precedente terapia antiangiogenica.

In data 22/02/2017 a seguito delle pubblicazioni nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 21/02/2017, AIFA dichiara che sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale OPDIVO per la seguente indicazione terapeutica: OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.

### 1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

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

**Studio CheckMate 025 (CA209-025):** La sicurezza e l'efficacia del farmaco per questo utilizzo sono stati dimostrati in uno studio clinico randomizzato su 821 pazienti con carcinoma renale avanzato con una componente a cellule chiare che avevano ricevuto uno o due precedenti regimi di terapia antiangiogenica e non più di tre precedenti regimi di terapia sistemica con farmaci chemioterapici. I pazienti sono stati trattati con nivolumab (infusione di 3 mg/Kg per 60 minuti ogni 2 settimane) o con everolimus (10 mg al giorno, per via orale). I pazienti proseguivano il trattamento assegnato fino a progressione della malattia o fino a quando non si verificava una tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario era la OS (dopo follow up mediano di 14 mesi).

#### Principali risultati:

- Differenze significative tra nivolumab e everolimus sono risultate per:
  - o OS mediana (HR=0.73; IC95% 0.57-0.93)
  - o ORR (25,1% vs 5,4%)
- Non è stata osservata alcuna differenza tra il gruppo nivolumab e il gruppo everolimus per:
  - o il tempo mediano alla risposta (3,5 mesi contro 3,7 mesi, rispettivamente)
  - o la durata mediana della risposta (12 mesi in ciascun gruppo)
  - o PFS mediana: 4,6 mesi per nivolumab e 4,4 mesi per everolimus (HR = 0,88, IC 95% 0,75-1,03).
- Qualità della vita (QoL) valutata attraverso il questionario FKSI-DRS (punteggio da 0 a 36). In entrambi i gruppi a livello di base il punteggio medio FKSI-DRS è stato di 30. Un miglioramento sintomatico significativo si è verificato nel 55% dei pazienti nel gruppo nivolumab rispetto al 37% dei pazienti nel gruppo everolimus (p <0,0001).
- Effetti indesiderati correlati al trattamento si sono verificati nel 79% e nell'88% dei pazienti, di grado 3/4 rispettivamente nel 19% e nel 37% di pazienti nei gruppi di nivolumab e everolimus. Il 7,6% dei pazienti trattati con nivolumab ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi correlati al trattamento (vs 13% nel gruppo everolimus).

#### Considerazioni relative allo studio:

- I risultati dello studio CheckMate 025 sono relativi ad un'analisi ad interim (pianificata da protocollo) dopo l'osservazione di 398 eventi (70% del numero di eventi inclusi nell'analisi finale). Va quindi considerato che il dato sulla OS mediana è probabilmente sovrastimato e andrebbe confermato con un'analisi aggiornata dei dati con follow-up più lungo.

- Le analisi di sottogruppo hanno mostrato che la sopravvivenza globale osservata con nivolumab era indipendente dallo stato PD-L1 dei pazienti, mentre sembrerebbero indicare un vantaggio per pazienti con score MSKCC sfavorevole (HR=0.47, IC95% 0.30-0.73) e nella classi di età <65 anni (HR=0.64, IC95% 0.45-0.91).

#### *Sintesi di linee guida e valutazioni di agenzie di HTA*

Le principali linee guida riportano Nivolumab come opzione terapeutica dopo almeno un trattamento con anti-angiogenico in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare (**linee guida AIOM e NCCN**). **ESMO** raccomanda Nivolumab, anche se afferma che durata e beneficio del trattamento dopo progressione della malattia rimangono discutibili.

Il German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (**IQWiG**) conclude nel suo report di valutazione che è stato dimostrato un beneficio aggiuntivo di Nivolumab rispetto alla terapia comparativa, particolarmente evidente per i pazienti con score MSKCC sfavorevole.

L'Expert review committee **pCODR** dell'agenzia canadese, in accordo con **NCPE** e il consorzio scozzese **SMC**, ritiene Nivolumab non costo efficace nei pazienti con carcinoma renale avanzato precedentemente trattato, e con un potenziale impatto sul budget molto rilevante.

Il **NICE** inglese raccomanda l'uso di Nivolumab nei pazienti con RCC metastatico o avanzato, a condizione che il farmaco venga fornito dall'azienda con lo sconto concordato nel PAS. L'**HAS** francese riconosce il beneficio del farmaco e ne raccomanda l'utilizzo.

#### *Stima dell'impatto economico a livello regionale*

Il costo di trattamento con Nivolumab per un singolo paziente affetto da carcinoma renale avanzato è di €21.000, assumendo una durata media di trattamento di 6 mesi. Rispetto al trattamento con Everolimus e Axitinib, stimando un numero di pazienti atteso pari a 90 all'anno, rispettivamente l'impatto annuale sul budget regionale è stimato di circa € -14.600 e € 120.500.

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 della letteratura esaminata e tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e della discussione con gli esperti consultati, la commissione propone di:

- Utilizzare nivolumab come possibile opzione per il trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico in pazienti pretrattati con farmaci anti-angiogenici fino a quando non si osservi una progressione della malattia o il farmaco non sia più tollerato dal paziente.
- Rivalutare la PFS a 2 mesi dalla iniziale progressione (3 somministrazioni aggiuntive del farmaco) nei pazienti in cui si osserva un beneficio clinico del trattamento oltre la progressione. Questo è motivato dal fatto che alcuni pazienti che iniziano l'immunoterapia hanno mostrato una dimensione inizialmente aumentata della lesione tumorale seguita da regressione tumorale, che indicherebbe una errata classificazione della malattia sulla base dei criteri RECIST (fenomeno di "pseudo-progressione").

In attesa di ricevere un dato più preciso dai GIC di urologia della Rete Oncologica Regionale, i casi incidenti di RCC metastatico o avanzato sono stati stimati a partire dal Registro Tumori del Piemonte (N=180). Ipotizzando che il 50% circa dei casi incidenti abbia precedentemente effettuato almeno un trattamento con farmaci anti-angiogenici, si stima, a livello regionale, un numero di circa 90 pazienti/anno di RCC metastatico o avanzato per i quali considerare il trattamento con nivolumab.