

# **MONOGRAFIA**

## **SINTESI**

### **Medicinale OPDIVO (nivolumab)**

Monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino (da scheda tecnica)

## SINTESI DELLE EVIDENZE

Indicazione da scheda tecnica: in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino.

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

Sono disponibili i risultati dello studio **CheckMate 141**, open-label randomizzato di fase III in 64 centri nel mondo che compara l'efficacia di Nivolumab vs pratica corrente (Cetuximab, Methotrexate o Docetaxel) in 361 pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico, in progressione o recidiva tumorale entro 6 mesi dall'ultima dose di terapia con platino. Lo studio aveva stringenti criteri di inclusione. Erano inclusi solo pazienti adulti con ECOG PS  $\leq 1$ , con SCCHN ricorrente istologicamente confermato (cavità orale, faringe, laringe), stadio III / IV e non suscettibile di terapia locale con intento curativo, in progressione o recidiva tumorale entro 6 mesi dall'ultima dose di terapia con platino in adiuvante o nel contesto di malattia primaria o ricorrente; con adeguata funzionalità epatica, renale e midollare. I principali criteri di esclusione erano: - metastasi cerebrali attive o metastasi leptomeningee; - carcinoma del rinofaringe, carcinoma a cellule squamose di primaria sconosciuta, delle ghiandola salivare o a istologia non squamosa (es. melanoma della mucosa); - soggetti con malattia autoimmune attiva, nota o sospetta; immunosoppressione sistemica; infezioni note da HIV, epatite B o C; precedenti terapie con ICI o targeting T-cell costimulating.

I pazienti inizialmente iscritti erano 506, di cui 361 randomizzati. I pazienti non randomizzati presentavano o reazioni avverse, o avevano ritirato il consenso informato, o molti non soddisfacevano più i criteri dello studio.

I pazienti erano stati randomizzati tra giugno 2014 e agosto 2015, in rapporto 2:1 a ricevere Nivolumab (240 pazienti) oppure terapia standard con singolo agente a scelta dello sperimentatore (121 pazienti); la stratificazione era sulla base di una precedente terapia a base di cetuximab (sì vs no). Il braccio sperimentale prevedeva la somministrazione di Nivolumab 3mg/kg in soluzione per infusione ogni 2 settimane; non era consentita la riduzione di dose. I bracci comparatori prevedevano: Cetuximab endovenoso (IV) soluzione per iniezione 400 mg/m<sup>2</sup> (prima dose), quindi 250 mg/m<sup>2</sup> alla settimana fino alla progressione della malattia, oppure Methotrexate per via endovenosa (IV) soluzione per iniezione 40 o 60 mg/m<sup>2</sup> alla settimana fino alla progressione della malattia o Docetaxel per via endovenosa (IV) soluzione per iniezione 30 o 40 mg/m<sup>2</sup> alla settimana fino alla progressione della malattia. Il trattamento era continuato fino a progressione o tossicità inaccettabile. I pazienti in nivolumab potevano continuare il trattamento anche dopo progressione se erano soddisfatti i criteri pre-definiti da protocollo. La data di cut-off per l'analisi primaria (analisi ad interim pianificata) per la OS, PFS e sicurezza era Dicembre 2015.

L'età media era di 59 anni. Il follow-up mediano è stato di 5,1 mesi (range 0-16.8). La sopravvivenza globale mediana (endpoint primario) è stata di 7,5 mesi (intervallo di confidenza al 95% [IC], da 5,5 a 9,1) nel gruppo nivolumab rispetto a 5,1 mesi (IC 95%, 4,0-6,0) nel gruppo che ha ricevuto terapia standard, **con un guadagno di 2.4 mesi** (HR morte 0,70, IC 97,73%, 0,51-0,96, P = 0,01). Le stime del tasso di sopravvivenza a 1 anno erano del 36,0% con nivolumab e del 16,6% con chemioterapia. La PFS mediana non differiva significativamente tra i due bracci: 2,0 mesi (IC 95%, 1,9-2,1) con nivolumab rispetto a 2,3 mesi (IC 95% 1,9-1,1) con terapia standard (hazard ratio per progressione della malattia o morte 0,89, IC 95%, 0,70-1,13; P = 0,32). Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o 4 si sono verificati nel 13,1% dei pazienti nel gruppo nivolumab rispetto al 35,1% di quelli nel gruppo terapia standard.

Le successive analisi dei dati alla data di cut-off di Settembre 2017 (follow-up minimo di 24,2 mesi) confermano un beneficio sulla OS per il nivolumab (HR 0.68, 95%IC 0.54-0.86), ed il risultato per la PFS (HR=0.87 [95% CI 0.68–1.11]). Nelle analisi esplorative nei sottogruppi di pazienti con presenza o assenza di espressione PD-L1, i risultati suggeriscono un beneficio per la OS nel sottogruppo di pazienti expressors (HR 0.55,

---

95%CI 0.39-0.78), con un guadagno di 3.5 mesi, mentre il beneficio è modesto e non statisticamente significativo nel sottogruppo di non expressors (HR 0.73, 95%CI 0.49-1.09), guadagno di 1 mese.

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

NCPE (Irlanda). Il 30/5/2017 si concludeva che per il prezzo sottomesso era necessaria una full evaluation. A Maggio 2018: risulta che HSE ha approvato il rimborso dopo una negoziazione confidenziale del prezzo.

HAS-Francia: non disponibile (al 17 ottobre 2018).

Il NICE-UK (novembre 2017): Nivolumab è raccomandato nell'ambito del Cancer Drug Found come una opzione per il trattamento di Ca Testa Collo squamosi in adulti la cui malattia è in progressione durante una chemioterapia a base di platino, solo se: - la malattia è andata in progressione entro 6 mesi dalla chemioterapia; - nivolumab viene interrotto dopo due anni di trattamento continuativo (o prima in caso di progressione); - sono seguite le condizioni previste dal managed access agreement.

IQWiG-Germania (2017): Vi sono indicazioni di un beneficio aggiuntivo considerevole per nivolumab rispetto a metotrexate per gli adulti in progressione durante o entro 6 mesi da una terapia a base di platino. Non ci sono dati disponibili per i pazienti in progressione dopo oltre 6 mesi dalla chemioterapia, quindi il beneficio aggiuntivo in questi pazienti non è dimostrato.

SMC-Scozia (2017): A seguito di una submission nell'ambito dei farmaci ultra-orfani e di fine vita, nivolumab è accettato con uso restrittivo (il trattamento con nivolumab è soggetto a una norma di interruzione dopo due anni di trattamento) in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma squamoso della testa e collo in progressione durante o dopo una terapia a base di platino. Questo advice tiene in considerazione i benefici del Patient Access Scheme (PAS) che migliorano la costo-efficacia di Nivolumab, ed è condizionata al mantenimento del PAS per il NHS Scotland o alla determinazione di un prezzo equivalente o più basso.

CADTH-Canada (2017): la Commissione raccomanda il rimborso di Nivolumab a patto che la costo-efficacia sia migliorata ad un livello accettabile. Il rimborso è relativo a pazienti con tumori T-C che hanno avuto ricorrenza entro 6 mesi da una terapia neoadiuvante/adiuvante a base di platino potenzialmente curativa, *oppure* hanno avuto ricorrenza dopo aver ricevuto una terapia a base di platino in un setting non curativo e che abbiano un buon PS. Il trattamento dovrebbe essere continuato fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia.

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

Il costo del trattamento calcolato su sei mesi di terapia per un paziente con Carcinoma del testa collo trattato con Nivolumab è pari a circa € 28.000

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Nivolumab, si stima in Regione un totale di circa 100 pazienti/anno da trattare; con questa assunzione il costo stimato a livello regionale è pari a circa € 2.800.000 per Nivolumab. Pertanto l'impatto sul budget regionale sia rispetto a Docetaxel che a Metotrexate, è di circa €2.700.000

## PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

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

- che nivolumab sia un'opzione di seconda linea di trattamento, alternativa a chemioterapia, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma **squamoso** della testa e collo in progressione durante o dopo una terapia a base di platino, nel caso di pazienti che si presentino con **buon PS (0-1)**, con una malattia **non** rapidamente progressiva, con **caratteristiche simili** ai pazienti inclusi nel trial registrativo, tenuto conto dell'aspettativa di vita del paziente;
- che al momento non ci sono dati disponibili per i pazienti in progressione dopo oltre 6 mesi dalla chemioterapia, ne' in pazienti con PS  $\geq 2$ , ne' in pazienti con tumori delle cavità nasali, del rinofaringe e delle ghiandole salivari (pazienti con tumori più spesso ad istologia non-squamosa), in quanto esclusi dal trial registrativo; il beneficio aggiuntivo di nivolumab in questi pazienti non è dunque al momento dimostrato;
- che le evidenze disponibili suggeriscono una efficacia di Nivolumab maggiore nei pazienti con carcinoma squamoso della testa e collo con espressione PD-L1 (LG AIOM 2016, pag.20)
- che sia necessario valutare strettamente l'andamento della malattia nei primi 3 mesi di trattamento per identificare tempestivamente i pazienti che manifestino una iperprogressione

## Monitoraggio

Le recenti segnalazioni di casi di malattia tumorale iperprogressiva associata all'uso di farmaci immune-checkpoint inibitori (ICI) per diverse sedi tumorali (inclusi tumori testa-collo) suggeriscono l'opportunità di effettuare valutazioni sui dati della pratica clinica.

---