

MONOGRAFIA

SINTESI

Medicinale TECENTRIQ (atezolizumab)

Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia.

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

SINTESI DELLE EVIDENZE

Indicazione **AIFA** (GU n. 162 del 14-7-2018): Tecentriq e' indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia.

L'indicazione da scheda **EMA** (11/07/2018) e': Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. **Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Epidermal growth factor receptor, EGFR) o con tumori positivi per la chinasi del linfoma anaplastico (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).**

L'indicazione EMA è analoga a quella di **FDA** (maggio 2017): Metastatic non-small cell lung cancer who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving TECENTRIQ. (1.2)

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio **OAK**, uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto a docetaxel in 1225 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico in progressione durante o dopo un regime a base di platino. Nella analisi primaria di efficacia sono stati inclusi i primi 850 pazienti randomizzati, i rimanenti 375 arruolati sono stati inclusi nelle analisi sulla sicurezza (su 1225 pazienti).

Lo studio aveva stringenti criteri di eleggibilità. Erano inclusi pazienti con NSCLC di stadio IIIB/IV, in progressione radiologica durante o dopo chemioterapico (a base di platino, al massimo due precedenti trattamenti) e, in aggiunta, in progressione dopo terapie mirate se EGFR/ALK mutati, con ECOG PS 0-1 e adeguata funzionalità d'organo. Principali criteri di esclusione: -anamnesi positiva per malattia autoimmune (es. miastenia grave, miosite, epatite autoimmune, LES, artrite reumatoide, ecc); -metastasi cerebrali attive o dipendenti da corticosteroidi (se trattati con metastasi del Sistema Nervoso Centrale sopratentoriali asintomatiche potevano essere inclusi); -somministrazione di immunostimolatori o immunosoppressori sistemici rispettivamente nelle 4 e 2 settimane precedenti all'arruolamento; -anamnesi di fibrosi polmonare idiopatica (inclusa polmonite), o evidenza di polmonite attiva; -patologie concomitanti significative (es. cirrosi, cardiovascolari di classe NYHA >II, infezioni severe nelle precedenti 4 settimane, neuropatie periferiche di grado >2; -impossibilità di interrompere trattamenti con inibitori P450 (CYP)3A4).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 stratificando per livello di espressione di PD-L1, numero di precedenti chemioterapie e istologia. Lo studio era stato inizialmente disegnato per includere 850 pazienti, è stato successivamente ampliato per avere sufficiente potenza per un confronto nella Overall Survival (OS) nei pazienti con elevata espressione del PD-L1 (TC3 o IC3), con un arruolamento finale di 1225 pazienti. Successivamente, lo studio è stato emendato per testare la OS nella popolazione totale (ITT) e nella popolazione TC1/2/3 o IC1/2/3 come end-point co-primari. Quindi l'analisi primaria ha incluso i primi 850 pazienti randomizzati.

Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1.200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. Non è stata ammessa riduzione della dose. I pazienti sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore o tossicità inaccettabile. Docetaxel è stato somministrato a una dose di 75 mg/m² mediante infusione endovenosa il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Non era permesso il crossover ad atezolizumab.

Al cut off 7 luglio 2016, il follow up mediano era di 21 mesi. Nella popolazione ITT l'età mediana dei pazienti era di 63 anni (range 33-82) per atezolizumab e 64 anni (range 34-85) per docetaxel, e la percentuale di pazienti con età \geq 65 anni era del 45% e 49% rispettivamente. Oltre il 60% dei pazienti aveva ECOG=1. Il 75% dei pazienti aveva ricevuto solo una precedente terapia nel setting metastatico. Il 57% dei pazienti nel braccio atezolizumab e il 52% del braccio docetaxel apparteneva alla popolazione TC1/2/3 o IC1/2/3. Al gruppo TC3 o IC3 appartenevano 72 (17%) pazienti in atezolizumab e 65 (15%) pazienti in docetaxel.

Nella popolazione ITT, atezolizumab ha riportato rispetto a docetaxel un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS: OS mediana di 13.8 mesi (IC95% 11.8-15.7) nel braccio atezolizumab e di 9.6 mesi (IC 95% 8.6-11.2) nel braccio docetaxel (differenza assoluta di 4.2 mesi, HR: 0,73 (IC% 0.62–0.87)). Il vantaggio in OS non si osserva nel sottogruppo di pazienti con mutazioni di EGFR (HR pari a 1,24, intervallo di confidenza al 95%: 0,71-2,18; OS mediana di 10,5 mesi versus 16,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). Non si osservano differenze significative di PFS.

Nella popolazione TC1/2/3 o IC1/2/3, la OS mediana era di 15.7 mesi (IC 95% 12.6-18) in atezolizumab e di 10.3 mesi (IC 95% 8.8-12) nel braccio docetaxel (differenza assoluta di 5.4 mesi, HR 0.74 (IC 95% 0.58-0.93), mentre non si osservano differenze nella PFS.

Nelle analisi esplorative nella popolazione TC3 o IC3, la OS mediana era di 20.5 mesi (IC 95% 17.5-NE) in atezolizumab e di 8.9 mesi (IC 95% 5.6-11.6) nel braccio docetaxel (differenza assoluta di 11.6 mesi, HR 0.41 (IC 95% 0.27-0.64), e si osservano differenze significative anche nella PFS [mediana 4.2 (IC 95% 2.9-7.0) e 3.3 (IC 95% 2.7-4.2) rispettivamente per atezolizumab e docetaxel, HR 0.63 (0.43-0.91)]. Inoltre, gli autori riportano che le analisi di sottogruppo (test di interazione) eseguite considerando gruppi di espressione PD-L1 mutuamente esclusivi dimostrano che l'espressione PD-L1 è un modificatore dell'effetto del trattamento sulla OS (p interazione=0.0086), e che questo risultato può essere attribuito al pronunciato beneficio nella OS nel gruppo con la più alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3).

Nelle analisi esplorative nella popolazione TC0 e IC0 la OS mediana era di 12.6 mesi (IC 95% 9.6-15.2) nel braccio atezolizumab e di 8.9 mesi (IC 95% 7.7-11.5) nel braccio docetaxel (differenza assoluta di 3.7 mesi, HR 0.75 (IC 95% 0.59–0.96).

La frequenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata inferiore nel braccio atezolizumab (227/608 pazienti, 37%) rispetto a docetaxel (310/578 pazienti, 54%). La frequenza di eventi avversi classificati come serious è stata simile nei due bracci (32% e 31% rispettivamente per atezolizumab e docetaxel). Gli eventi avversi che hanno portato a decesso sono stati pari al 2% in ciascun gruppo, e si è verificato un decesso treatment-related nel braccio con docetaxel.

Sono anche disponibili i risultati dello studio **POPLAR**, uno studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in aperto e controllato, su 287 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico andati incontro a progressione durante o dopo un regime a base di platino, analizzati sia nella popolazione ITT (a prescindere dall'espressione di PD-L1) sia in sottogruppi per espressione PD-L1, condotto in 61 centri di 13 paesi tra il 2013 e 2014. L'outcome primario di efficacia era la OS in ITT e nei sottogruppi PD-L1 (usando una procedura gerarchica). Alla data di analisi (Maggio 2015) il follow up mediano era di 14.8 mesi nel gruppo atezolizumab e 15.7 mesi nel gruppo docetaxel.

Il beneficio di atezolizumab sulla OS si osservava sia nella popolazione ITT sia in tutti i sottogruppi di espressione PD-L1 ad eccezione del gruppo TC0 e IC0. Il beneficio di atezolizumab sulla OS aumentava all'aumentare dell'espressione PD-L1 nelle TC e/o nelle IC, anche nelle analisi per sottogruppi PD-L1 mutuamente esclusivi.

Non ci sono studi che abbiano confrontato direttamente atezolizumab rispetto a nivolumab o pembrolizumab in questi pazienti. Quattro network metanalisi (NM) (Armoiry 2018; Crequit 2017; Tan PS 2018; Wu Y 2018) suggeriscono l'assenza di differenze significative tra i tre farmaci in termini di beneficio sulla Overall Survival. Relativamente alle evidenze di differenze tra i tre farmaci nella sicurezza: una NM (Armoiry 2018) conclude che il profilo di sicurezza di Nivolumab era significativamente migliore sia di atezolizumab sia di pembrolizumab; un'altra NM (Wu 2018) evidenzia un rischio significativamente più basso di eventi avversi di grado 3-5 per nivolumab rispetto a pembrolizumab, ed una terza NM (Crequit 2017) conclude che le evidenze sono insufficienti per derivare conclusioni robuste circa le differenze tra i farmaci sulla sicurezza, pur se i dati riportati suggeriscono l'assenza di differenze significative tra i tre

farmaci rispetto agli eventi avversi “serious”. I dati disponibili derivanti da una NM (Wu 2018) non suggeriscono differenze nella frequenza dell’evento avverso “polmoniti” tra i tre farmaci. Una NM (Armoiry 2018) conclude che, complessivamente, nivolumab era il farmaco che aveva contemporaneamente la maggiore probabilità di essere sia il più efficace (OS) sia il più sicuro (eventi avversi di grado 3-5), seguito da atezolizumab e pembrolizumab.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NCPE (Irlanda, settembre 2018) non raccomanda il rimborso di atezolizumab fino a quando la costo-efficacia non viene migliorata rispetto agli attuali trattamenti.

La Regione Emilia-Romagna (Determinazione del 25/07/2018) riporta la raccomandazione formulata dal Panel GREFO: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, wild type, in seconda linea di terapia atezolizumab potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”. Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole. Analoghe raccomandazioni vengono date per il farmaco Nivolumab e per il Pembrolizumab (quest’ultimo con la specifica che la percentuale di PD-L1 sia $\geq 1\%$).

La HAS-Francia (maggio 2018) considera che Tecentriq apporti un beneficio aggiuntivo minore (ASMR IV) in rapporto a docetaxel nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una precedente chemioterapia (e i pazienti con mutazioni EGFR o ALK devono anche avere ricevuto un trattamento target). In assenza di dati comparativi, il posizionamento di Tecentriq rispetto a nivolumab o pembrolizumab non è noto.

Il NICE-UK (maggio 2018) e SMC-Scozia (giugno 2018) raccomandano atezolizumab come una opzione di trattamento per il NSCLC localmente avanzato o metastatico in adulti che hanno ricevuto una chemioterapia (e una terapia target se positivi a EGFR o ALK), purché il trattamento abbia durata non superiore ai 2 anni (e in assenza di progressione) e la ditta fornisca il farmaco al prezzo definito nel PAS.

CADTH-Canada (Giugno 2018): la Commissione non ritiene costo-efficace atezolizumab rispetto a docetaxel in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e che hanno progressione di malattia durante o dopo chemioterapia citotossica e raccomanda il rimborso di atezolizumab a condizione che la costo-efficacia del trattamento raggiunga livelli considerati accettabili, e che il costo del trattamento con atezolizumab non sia superiore al costo di trattamento del meno costoso degli immunoterapici alternativi. I pazienti con alterazioni genomiche (es. EGFR o ALK) dovrebbero essere stati inizialmente trattati con terapie target seguite da chemioterapia citotossica prima di ricevere atezolizumab. Il trattamento dovrebbe essere proseguito fino a progressione di malattia confermata o tossicità inaccettabile.

Sul sito web di IQWiG-Germania (gennaio/marzo 2018) circa la valutazione di atezolizumab è riportato che per i pazienti per cui è indicato un trattamento con docetaxel, pemetrexed o nivolumab vi sono indicazioni di un beneficio aggiuntivo maggiore (PD-L1 elevato) o non quantificabile (PD-L1 basso). In altri pazienti: beneficio aggiuntivo non dimostrato.

AIFA (2017): GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL’INNOVATIVITA’: Il bisogno terapeutico è considerato importante, il valore terapeutico aggiunto è considerato moderato, e la qualità delle evidenze è considerata alta. Al farmaco viene pertanto riconosciuta l’innovatività di classe. Come stabilito nella determina sull’innovatività, al farmaco vengono pertanto riconosciuti i benefici associati a questo riconoscimento, per il periodo di validità residuo fino alla data di decadenza dell’innovatività di nivolumab.

Stima dell’impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento calcolato su nove mesi di terapia per un paziente con Carcinoma polmonare NSCLC trattato con atezolizumab in II LINEA è pari a circa € 38.000

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di atezolizumab in II linea, si stima in Regione un totale di circa 200 pazienti/anno da trattare; con questa assunzione il costo stimato a livello regionale è pari a circa €7.800.000 per Atezolizumab. Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto a Nivolumab, nel primo anno di trattamento, è di circa €632.000 e l'impatto rispetto a Pembrolizumab è di circa -€ 65.000.

Il numero di pazienti/anno con NSCLC avanzato o metastatico trattabili in regione con atezolizumab/pembrolizumab/nivolumab in seconda linea è peraltro destinato a ridursi nel tempo, in considerazione del fatto che l'uso di pembrolizumab è stato recentemente autorizzato nella prima linea di trattamento del NSCLC in stadio avanzato o metastatico con un'espressione di PD-L1 TPS \geq 50%.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle alternative terapeutiche di seconda linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico negli adulti, tenendo conto dei pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione ritiene:

- che atezolizumab sia un'opzione di seconda linea di trattamento, alternativa a pembrolizumab (se il tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 1%) o a nivolumab, in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico, nel caso di pazienti che si presentino con buon PS (0-1), che abbiano ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico citotossico (e anche una terapia mirata se tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK), con malattia non rapidamente evolutiva dopo la prima linea di trattamento e comunque con caratteristiche simili ai pazienti inclusi nel trial registrativo;
- che in pazienti che presentano una o entrambe le condizioni di PS=2 (non inclusi nel trial registrativo) e/o età superiore a 70-75 anni l'uso di atezolizumab/nivolumab/pembrolizumab in seconda linea sia da valutarsi caso per caso, tenendo in debita considerazione altre variabili quali il quadro clinico generale, il potenziale rischio di tossicità e l'aspettativa di vita del paziente;
- che l'efficacia di atezolizumab in pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato o metastatico e con mutazione attivante di EGFR o riarrangiamento di ALK (e già sottoposti a trattamenti target e chemioterapia citotossica) non è al momento dimostrata, pertanto l'uso di atezolizumab in terza/quarta linea per questi pazienti deve essere valutato nel singolo caso, anche in relazione ad altre variabili cliniche e alla disponibilità di altri approcci terapeutici in questo specifico setting di pazienti;
- che nei pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato o metastatico che ricevano pembrolizumab come prima linea di trattamento, al momento una seconda o terza linea con farmaco PD1 o PDL1 inibitore (atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab) non è indicata (UpToDate 2018, Linea Guida NCCN 5.2018, ESMO 2018);
- che le evidenze disponibili (da studi di fase 3) indicano, per tutti i farmaci inibitori immune-checkpoint ad oggi autorizzati in seconda linea per il NSCLC avanzato (nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab), una relazione diretta tra livello di espressione PD-L1 ed efficacia (OS), con una efficacia notevolmente più elevata nei pazienti con più alti livelli di espressione PD-L1 (ESMO 2018);
- che nella scelta fra atezolizumab, nivolumab, e pembrolizumab in seconda linea in questi pazienti, a parità di altri fattori, debba essere preso in considerazione anche il costo dei trattamenti.

Si ricorda che nei pazienti adulti affetti da NSCLC in stadio avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di trattamento e con un PS= 3-4 dovrebbe essere offerta la sola *best supportive care* (Linea Guida ESMO 2016, Linea Guida NCCN 5.2018).