

**MONOGRAFIA
SINTESI**

OPDIVO[®] (nivolumab)

**Linfoma di Hodgkin classico recidivante/refrattario
dopo ASCT e Brentuximab Vedotin**

A cura della Commissione Terapeutica Oncologica

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Nivolumab (OPDIVO®) è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Studio CheckMate-205 (P. Armand, 2018, Extended Follow-Up): studio registrativo multicentrico di fase II, non comparativo, multi coorte, a braccio singolo in pazienti adulti con cHL. Studio attualmente attivo, conclusione prevista per ottobre 2020. I pazienti sono stati suddivisi in 4 coorti a ricevere nivolumab in pazienti brentuximab vedotin (BV)-naïve (coorte A), nivolumab dopo BV dopo auto-HCT (coorte B), nivolumab dopo BV ricevuto prima e/o dopo auto-HCT (coorte C), nivolumab-AVD in prima linea (coorte D). Tutti i pazienti sono stati trattati con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione della malattia/tossicità inaccettabile. I principali end-points primari erano: il tasso di risposta obiettiva (ORR) basato sulle valutazioni IRRC, la durata della ORR, il tasso di RC e la durata della RC. Tra gli end-points secondari c'erano il tasso e la durata di PR. I risultati che hanno portato alla registrazione del farmaco per l'indicazione in oggetto sono quelli relativi agli 80 pazienti trattati nella coorte B; l'età mediana era di 37 anni. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 regimi precedenti. Il 49% (39/80) dei pazienti aveva ricevuto ≥5 linee precedenti di terapia. Al cut-off dei dati (dicembre 2016) con durata mediana del follow-up di 18 mesi (23 mesi per coorte B), il 40% dei pazienti è rimasto in terapia. L'ORR valutato per IRRC per i pazienti in B era del 68% (IC 95%: 56%, 78%). I tassi di CR e di PR per IRRC erano di 13% e 55%, rispettivamente. La durata mediana della risposta è stata prolungata a 15,9 mesi. La PFS mediana dell'IRRC era di 14,7 mesi e la sopravvivenza globale a 12 mesi (OS) del 95%. Il tempo mediano di risposta è stato di 2,1 mesi. Gli eventi avversi più comuni correlati al farmaco di qualsiasi grado sono stati astenia (23%), diarrea (15%) e reazioni correlate all'infusione (14%); le reazioni avverse più gravi (grado 3-4) correlate al farmaco sono state: aumento delle lipasi (5%), neutropenia (3%) e aumenti di ALT (3%). In totale, 29 pazienti sono deceduti. Tutti i decessi sono stati considerati non correlati al farmaco in studio.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NCPE (Irlanda - gennaio 2017) ne approva il rimborso a seguito di una negoziazione del prezzo. Secondo il IQWiG (Germania - maggio 2017) il beneficio aggiuntivo di nivolumab rispetto alla terapia di confronto appropriata non è provato. SMC (Scozia - giugno 2017) ne vincola l'accettazione all'accordo commerciale (PAS) che ne migliora la costo-efficacia. Secondo NICE (Inghilterra - luglio 2017), sebbene le evidenze circa l'efficacia clinica di nivolumab siano altamente incerte (dati immaturi, derivanti da studi ad un solo braccio), in considerazione della cattiva prognosi dei pazienti con cHL recidivante o refrattario dopo trapianto autologo e trattamento con brentuximab vedotin, nivolumab soddisfa i criteri di farmaco per il fine-vita, e ne è giustificabile la raccomandazione come costo-efficace condizionatamente al rispetto da parte del produttore dell'accordo commerciale (PAS). CADTH (Canada - marzo 2018) ne raccomanda l'uso condizionatamente al raggiungimento di un livello accettabile di costo-efficacia. La commissione, tuttavia, non raccomanda nivolumab per i pazienti con cHL che siano progrediti dopo tre o più linee di trattamento sistemico, di cui un trapianto autologo e che siano eleggibili a brentuximab vedotin. La Regione Emilia Romagna (maggio 2018) raccomanda l'uso di nivolumab in pazienti adulti (selezionati, ben informati e motivati) affetti da cHL, recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin (raccomandazione positiva debole, evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi: favorevole). La Regione Veneto (ottobre 2018) ne vincola la prescrivibilità a Centri di I livello o Centri di II livello solo con Piano di Cura Regionale.

L'AIFA (settembre 2018), in considerazione della presenza di un bisogno clinico massimo, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove bassa in un setting di malattia rara attribuisce a Opdivo, nell'indicazione di linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo

trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin (BV), un'innovatività di tipo condizionato, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente senza accedere al fondo dei farmaci innovativi oncologici.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo di nivolumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con BV, per singolo paziente è di circa €45.000, assumendo una PFS mediana di trattamento di 12 mesi. Tenuto conto della limitata casistica di pazienti previsti per questa linea di terapia (indicativamente 7 pazienti/anno) l'impatto annuale sul budget regionale è stimato di circa €316.000/anno.

Pertanto l'impatto sul budget regionale di Opdivo, nel primo anno di trattamento, produce un incremento di circa 300.300€.

I dati dei costi sono relativi a maggio 2019 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

La Commissione ha valutato la letteratura disponibile su efficacia e sicurezza di nivolumab nel cHL recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin e, tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e della discussione con gli esperti, propone:

- di considerare nivolumab come possibile opzione per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin, al posto di alternative terapeutiche gravate da un differente profilo di tossicità ed efficacia quali bendamustina (indicata dopo il linee terapeutiche secondo L.648/96). Nivolumab può essere anche eventualmente considerato come bridge ad allo-HCT (secondo quanto inserito nel PDTA regionale della Rete Oncologica), valutando attentamente il profilo di rischio associato a GVHD (come riportato nell'RCP di Opdivo alla sezione "Complicanze del Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (HSCT) allogenico nel linfoma di Hodgkin classico").
- di valutare la prescrizione nell'ambito GIC di un centro Hub per la patologia (DGR n°51-2485 del 23/11/2015), coordinato con un centro Spoke qualora ci fosse la necessità di demandare la terapia.

In base a queste valutazioni la commissione ritiene che il numero di pazienti che potrebbero essere trattati con nivolumab nel cHL non dovrebbe superare i 7 pazienti l'anno in Regione Piemonte.

PROPOSTE DI MONITORAGGIO

E' prevista una valutazione periodica delle prescrizioni del farmaco attraverso l'analisi delle schede di monitoraggio AIFA per Opdivo.