



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Indicazioni in esame:

carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico
dopo una precedente chemioterapia negli adulti

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete
Oncologica Veneta**

Raccomandazione n. 21
data di redazione: maggio 2016

Documento approvato nella seduta del 23.06.2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV)

Membri (votanti)

CONTE Pierfranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 4 Alto Vicentino
CAVASIN Francesco, Medico di Medicina Generale – SIMG
COSTA Enrico, UOC Farmacia Ospedaliera – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DE CHIRICO Cosimo, Coordinatore Nucleo Cure Palliative – Az. ULSS 7 Pieve di Soligo (TV)
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera – Az. ULSS 18 Rovigo
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
GRION Annamaria, Direttore Dip. Interaziendale Politiche del Farmaco – Az. ULSS 16 di Padova-Azienda Ospedaliera di Padova
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell'Angelo, Mestre
MARTELLO Tiziano, Direzione Sanitaria – Az. ULSS 1 Belluno
PALOZZO Angelo Claudio, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – IOV
PASINI Felice, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 18 Rovigo
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica dU – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
VICARIO Giovanni, Direttore UOC Oncologia – Az. ULSS 8 Asolo Ospedale di Castelfranco
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
GIGLI Vincenzo, FederAnziani

Supporto metodologico

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria Scientifica

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
RONI Chiara Farmacista Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - Regione Veneto

Segreteria

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

Il presente documento è stato realizzato dal “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi” nell’ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta
<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco
www.cruf.veneto.it email: cruf.fh@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *European Society for Medical Oncology* (ESMO) per la valutazione dei farmaci destinati ai tumori solidi. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi¹.

Sulla base del punteggio ottenuto, è quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, stratificato secondo i seguenti livelli:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ESMO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro esprime una raccomandazione tenendo in considerazione le alternative terapeutiche disponibili.

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative

¹ Cherny NI et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	OPDIVO
Principio Attivo	Nivolumab
Ditta Produttrice	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
ATC	L01XC17
Formulazione	Soluzione per infusione
Dosaggio	10 mg/mL
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Innovazione terapeutica	Sì
Farmaco orfano	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Nivolumab è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, gastroenterologo, epatologo, internista, endocrinologo (RNRL).
Prezzo SSN	1 flacone ev 40 mg/4 mL - €596,13* 1 flacone ev 100 mg/10 mL - €1.489,20*
Ulteriori condizioni negoziali	Applicazione di un meccanismo prezzo/volume con sconto progressivo sul fatturato da restituire tramite payback, come da condizioni negoziali
Registro AIFA	<p>Sì</p> <p>I prescrittori devono familiarizzare con le Informazioni per il Medico e le Linee Guida per la Gestione, devono discutere con il paziente i rischi associati alla terapia. Ad ogni prescrizione, deve essere consegnata al paziente la Scheda di Allerta per il Paziente.</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Età > 18 anni -Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamocellulare; -Precedente terapia sistemica per malattia metastatica; -Recidiva o progressione documentata dopo precedente trattamento chemioterapico di prima linea con una doppietta contenente platino; -Performance Status (ECOG) 0-2; <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Terapia precedente con nivolumab o agenti anti PD1, anti PDL-1 e anti PDL-2; - Performance Status (ECOG) >2; - Anamnesi positiva di malattia polmonare interstiziale. -Malattie autoimmuni (ad esclusione di vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva) e trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi - prednisone o equivalente- con dose ≤10 mg die

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di nivolumab *in seconda linea* per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia?

Raccomandazione: **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: molto favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30 e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (18 votanti presenti): 1 “Raccomandato”, 16 “Moderatamente raccomandato”, 1 “Raccomandato in casi selezionati”.

Rapporto benefici/rischi: in uno studio randomizzato e controllato di fase III, nivolumab ha aumentato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (endpoint primario) vs docetaxel (9,2 vs 6,0 mesi; HR 0,59; $p < 0,001$).

Gli eventi avversi insorti con maggiore frequenza nel braccio nivolumab rispetto a quello di controllo sono stati: polmonite; ipotiroidismo; aumento della creatinina; aumento delle transaminasi epatiche. Nivolumab è stato associato a una minor incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (51% vs. 73%), di eventi avversi seri (47% vs. 54%) e di interruzioni dovute a eventi avversi (11% vs. 20%). La maggior parte degli eventi avversi insorti nel braccio nivolumab sono stati ritenuti immuno-correlati.

Qualità delle evidenze: la principale criticità dello studio di fase III è l'interruzione precoce. Considerando i criteri di inclusione/esclusione, i risultati non sono trasferibili a pazienti con performance status ECOG > 1 e/o che abbiano ricevuto una chemioterapia di prima linea non contenente platino.

Alternative terapeutiche: docetaxel (standard di terapia); erlotinib (da preferire in pazienti non candidabili alla chemioterapia).

Costo rispetto alle alternative: superiore.

Nivolumab rappresenta una nuova alternativa di trattamento di seconda linea per i pazienti con NSCLC squamoso localmente avanzato o metastatico. I risultati disponibili sono trasferibili esclusivamente a pazienti con performance status ECOG pari a 0-1 e che abbiano ricevuto una chemioterapia di prima linea a base di platino.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 2

E' raccomandato l'utilizzo di nivolumab in *terza linea* per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: non valutabile

alternative terapeutiche: assenti/disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo non superiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (18 votanti presenti): 7 "Raccomandato in casi selezionati"; 11 "Non raccomandato".

Rapporto benefici/rischi: lo studio di fase III ha investigato l'uso di nivolumab in seconda linea. Solo in uno studio di fase II a singolo braccio erano inclusi pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, localmente avanzato o metastatico e precedentemente trattato con due o più linee di trattamento. Il 14,5% dei pazienti ha avuto una risposta oggettiva (endpoint primario) secondo una valutazione radiologica indipendente.

Qualità delle evidenze: non esistono studi comparativi sulla popolazione oggetto del quesito.

Alternative terapeutiche: erlotinib.

Costo rispetto alle alternative: superiore.

Studi comparativi vs erlotinib sono necessari per definire il rapporto rischio beneficio e il *place in therapy* di nivolumab come trattamento di terza linea in pazienti con NSCLC squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Inquadramento della patologia e trattamenti standard

Il tumore del polmone è una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole. Nel 2006 vivevano in Italia 75.365 malati di tumore del polmone e l'incidenza stimata nel 2014 era di 40.000 nuovi casi, pari al 3,4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia, di cui il 6% uomini e l'1,5% donne. La sopravvivenza a 5 anni è moderatamente aumentata tra i primi anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 10% al 14% tra gli uomini e dal 12% al 18% tra le donne².

Il tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta l'85-90% di tutti i casi di tumore al polmone e nel 27% dei pazienti presenta istologia squamosa e a cellule transazionali³. Alla diagnosi circa il 70% dei casi è metastatico⁴.

La terapia a base di platino rappresenta lo standard di trattamento di prima linea del NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV) in pazienti con ECOG performance status 0-2⁵.

In caso di progressione, un trattamento di seconda linea potrebbe essere previsto per tutti i pazienti con NSCLC avanzato/metastatico che presentino performance status ECOG 0-2. I due farmaci disponibili sono docetaxel (terapia standard) e erlotinib, entrambi indicati senza alcuna specifica restrizione in funzione dell'istologia del tumore. Le monoterapie sono preferite alle terapie di associazione in quanto queste ultime non sono associate a vantaggi in termini di sopravvivenza^{2,5}.

NIVOLUMAB

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 umano che inibisce il recettore *programmed death-1* (PD-1), un regolatore negativo dell'attività delle cellule T. Pertanto nivolumab potenzia le risposte immunitarie mediate dalle cellule T, incluse quelle anti-tumorali.

La clearance del farmaco non è influenzata da età, sesso, razza, tipo o dimensione di tumore, o dall'eventuale compromissione della funzione epatica. Gli effetti sulla clearance indotti da performance status, funzionalità renale, peso corporeo e compromissione epatica non sono stati ritenuti clinicamente significativi⁶.

Posologia: 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane. Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente.

•Efficacia

Uno studio randomizzato, controllato di fase III è stato condotto in aperto in 272 pazienti adulti con NSCLC avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV), a istologia squamosa, in progressione dopo una chemioterapia di prima linea a base di platino e con performance status ECOG pari a 0-1. Dallo studio sono stati esclusi pazienti con malattie autoimmuni; malattia polmonare interstiziale sintomatica; in terapia immunosoppressiva sistemica⁷.

I pazienti (età mediana 63 anni; 76% maschi; 80% allo stadio IV) sono stati randomizzati a ricevere nivolumab (ev, 3 mg/kg ogni 2 settimane) o docetaxel (ev 75 mg/m² ogni 3 settimane) e la randomizzazione è stata stratificata per precedente utilizzo di paclitaxel e per regione geografica di origine.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS).

Lo studio è stato interrotto prematuramente a seguito dei risultati positivi ottenuti dall'analisi *ad interim*, alla quale si erano verificati l'83% degli eventi primari attesi.

Nivolumab ha aumentato in modo statisticamente significativo vs docetaxel la OS mediana, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta (Tabella 1). Solo un paziente trattato con nivolumab ha presentato risposta completa al farmaco. Nessun paziente trattato con docetaxel ha presentato risposta completa, ma solo risposte parziali⁷.

Il tasso di sopravvissuti a un anno era pari a 42% vs 24% (nivolumab vs docetaxel) e quello di pazienti liberi da progressione era pari a 21% vs 6%.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia dello studio su nivolumab.

Principali risultati*	NILO (n=86)	DOCE (n=85)	HR (95%IC); p
OS mediana, mesi (endpoint primario)	9,2	6,0	0,59 (0,44-0,79); p<0,001
PFS mediana, mesi	3,5	2,8	0,62 (0,47-0,81); p<0,001
Risposte oggettive (complete o parziali)#, %	20	9	p=0,008
Durata mediana della risposta, mesi	NR (2,9; 20,5+)	8,4 (1,4+; 15,2+)	

*Analisi ad interim. **DOCE**: docetaxel; **HR**: hazard ratio; **IC**: intervallo di confidenza; **NILO**: nilotinib; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **OS**: sopravvivenza globale

Non è stato rilevato un vantaggio di efficacia nel sottogruppo di pazienti di età maggiore di 75 anni [OS: 6,34 vs 6,37. HR 1,85 (95%IC: 0,76-4,51)], e in quello di pazienti di sesso femminile [OS: 7,31 vs 7,52. HR 0,67 (95%IC: 0,36-1,25)]. Entrambe queste categorie di pazienti erano scarsamente rappresentate^{7,8}.

Dopo un ulteriore follow-up minimo di 18 mesi (al raggiungimento di 225 eventi di morte), l'OS mediana è risultata pari a 9,2 vs 6,0 mesi (HR 0,62; p=0,0004), con un tasso di sopravvissuti a 18 mesi di 28% con nivolumab vs 13% con docetaxel⁹.

Il miglioramento dei sintomi correlati alla malattia è stato valutato in questo studio come endpoint secondario utilizzando l'indice del carico sintomatico medio secondo la scala Lung Cancer Symptom Score (LCSS), che è risultato simile tra i due gruppi di trattamento. Altri endpoint che avevano come obiettivo la valutazione della qualità della vita sono di valore puramente esplorativo¹⁰.

In uno studio di fase II (CheckMate 063) a singolo braccio, 117 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, localmente avanzato o metastatico e precedentemente trattato con due o più linee di trattamento, sono stati trattati con nivolumab (3 mg/kg ogni 2 settimane). Il 14,5% dei pazienti ha avuto una risposta oggettiva (endpoint primario) seconda la valutazione radiologica di una commissione indipendente¹¹.

•Sicurezza

Nello studio di fase III, la frequenza di eventi avversi totali è stata pari a 97% in entrambi i bracci di trattamento. Nivolumab è stato associato a una minor incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (51% vs. 73%), di eventi avversi seri (47% vs. 54%) e di interruzioni dovute a eventi avversi (11% vs. 20%)⁸.

La percentuale di eventi avversi correlati al trattamento è stata 58% vs 86% e quelli insorti con maggior frequenza nel braccio nivolumab anziché in quello docetaxel sono stati: polmonite (5% vs 0); ipotiroidismo (4% vs 0); aumento della creatinina (3% vs 2%); aumento delle alanina-amino transferasi (ALT: 2% vs 0) e delle aspartato-amino transferasi (AST: 2% vs 0)⁷.

Il tempo mediano di insorgenza degli eventi ritenuti correlati al farmaco è stato di 7,4 settimane con nivolumab, mentre non era stimabile per docetaxel^{7,8}.

Gli eventi avversi correlati al trattamento risolti in seguito a somministrazione di agenti immunomodulanti sono stati: eventi gastrointestinali (18% con nivolumab vs 0% con docetaxel); eventi di natura endocrina (20%, vs 0); eventi polmonari (83% vs 100%); eventi renali (50% vs 0); cutanei (25% vs 36%); ipersensibilità/reazioni all'infusione (0 vs 33%)⁷. EMA ha concluso che molte reazioni avverse al nivolumab sono immuno-correlate^{7,8}.

I seguenti eventi avversi sono stati più frequenti con docetaxel: affaticamento, diminuzione appetito, astenia, nausea, diarrea, artralgia, piressia, rash, infiammazione mucose, mialgia, anemia, neuropatia periferica,

leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, alopecia. Le frequenze di ciascuno di questi eventi avversi erano comprese tra 0% e 16% nel braccio nivolumab vs 6-83% in quello docetaxel^{7,8}.

•Valutazione aspetti metodologici

Validità interna e rilevanza clinica. La principale criticità dello studio è l'interruzione precoce dopo l'analisi *ad interim*, che può sempre essere causa di sovrastima dell'effetto.

Altra criticità è la scelta di aver previsto la valutazione degli endpoint secondari solo da parte dello sperimentatore e non da parte di un valutatore indipendente in cieco, soprattutto a fronte del disegno in aperto.

E' da segnalare che l'endpoint primario è stato cambiato dallo sponsor nel corso dello studio: da OS e ORR a sola OS. Nell'EPAR è riportato che tale scelta non è stata determinata dall'andamento dei risultati e che lo sponsor è sempre stato in cieco rispetto a tali risultati⁸.

Analisi di trasferibilità. Il Registro AIFA prevede il trattamento di pazienti con ECOG PS pari a 0-2, indipendentemente dal numero di precedenti linee di trattamento. Tuttavia, considerando la popolazione inclusa nello studio clinico, i risultati dello studio sono trasferibili solo a pazienti con ECOG PS 0-1 e in seconda linea di trattamento, dopo una precedente chemioterapia a base di platino.

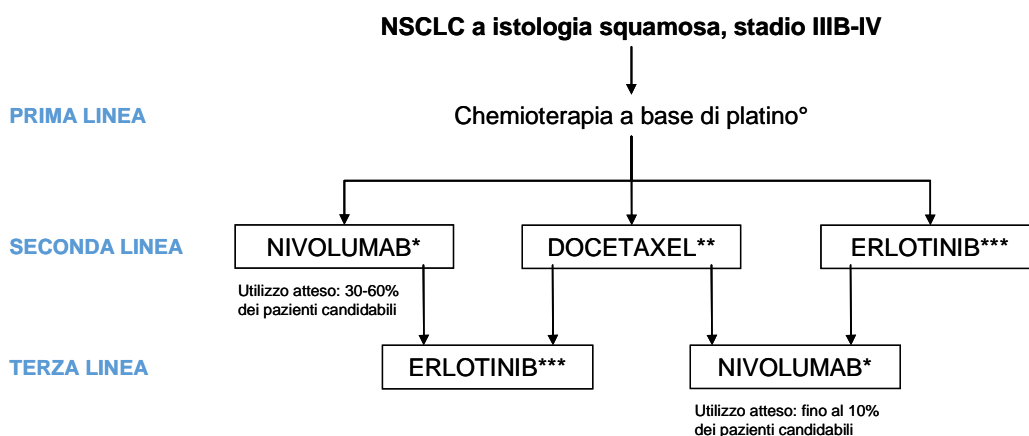
Place in therapy e costi

Nivolumab si pone come alternativa di seconda linea a docetaxel e a erlotinib per i pazienti con NSCLC in progressione dopo una terapia a base di composti del platino. Differentemente dagli altri due farmaci, che non sono destinati ad una tipologia particolare di pazienti, nivolumab è indicato specificamente per il NSCLC a istologia squamosa.

Erlotinib, farmaco orale a differenza di nivolumab e docetaxel, è stato studiato in uno studio randomizzato, in aperto e controllato vs docetaxel condotto in 702 pazienti con NSCLC (EGFR non mutato) precedentemente trattato con chemioterapia a base di platino (esclusi i taxani). Nello studio la OS mediana (endpoint primario) è stata aumentata in modo non statisticamente significativo nel braccio docetaxel (8,2 vs 5,4 mesi; HR 0,73; p=0.05). La PFS mediana è stata aumentata in modo statisticamente significativo nel braccio docetaxel (2,9 vs 2,4 mesi; HR 0.71; p=0.02)¹².

Il place in therapy di nivolumab è illustrato in Figura 1, tenendo in considerazione le indicazioni AIFA, i criteri di eleggibilità del Registro AIFA e le più recenti Linee Guida AIOM ed ESMO⁵.

Figura 1. Place in therapy di nivolumab



°Il registro AIFA prevede l'utilizzo di nivolumab anche in pazienti non pretrattate in prima linea con una chemioterapia a base di platino, solo nelle pazienti in cui tale terapia non sia ritenuta praticabile.

*La scheda AIFA prevede l'utilizzo, a prescindere dalla linea di trattamento, in pazienti con ECOG performance status (PS) 0-2. Non vi sono tuttavia evidenze conclusive sull'utilizzo di nivolumab in pazienti con ECOG PS 2, né in linee successive alla seconda, in quanto escluse dallo studio di fase III.

**Utilizzato i pazienti con ECOG PS 0-2

***Utilizzato in pazienti con ECOG PS 0-4. Dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti non candidabili a chemioterapia

NSCLC: tumore al polmone non a piccole cellule

I costi di una terapia a base di nivolumab, docetaxel e erlotinib sono illustrati in Tabella 2. Il calcolo dei costi delle terapie infusionali è stato calcolato al mg, ammettendo che l'allestimento sia centralizzato e che, pertanto, non ci sia spreco. Per le terapie infusionali, sono stati considerati i costi di somministrazione pari a €343, ovvero il costo della prestazione fornita dalla struttura, come da Nomenclatore Tariffario¹³.

Tabella 2. Stima dei costi

	Schedula	Dose per ciclo	Costo [°] per ciclo (costo somm ^{°°}), €	N. mediano di cicli**	Costo [°] terapia mediana, €	
					Costo farmaco	Costi ^{°°} di somministrazione
NIVOLUMAB	ev, 3 mg/kg ogni 2 sett	210 mg	2.736 (343)	7,6	20.807	2.607
DOCETAXEL	ev, 75 mg/m ² ogni 3 sett	140 mg	16 (343)	4,1	64	1.406
ERLOTINIB	orale, 150 mg/die	150 mg/die per 30 giorni	1.962	2,4 (~3 confezioni)	5.887#	-

[°]I costi sono stati calcolati considerando i prezzi dei farmaci al netto delle riduzioni di legge ed eventuali sconti negoziati oppure i prezzi da gara regionale se disponibili, ipotizzando pazienti con peso corporeo di 70 kg e/o superficie corporea di 1,86 m². I costi delle terapie infusionali sono stati calcolati considerando il prezzo per mg. ^{*}Il numero di cicli è stato calcolato moltiplicando il numero di mesi della PFS mediana per 30,4 giorni e dividendo per la durata in giorni di ciascun ciclo. PFS mediana: 3,5 mesi (nivolumab); 2,8 mesi (docetaxel); 2,4 mesi (erlotinib). [#]Si è considerato il costo di 3 confezioni intere; ^{°°}Tariffa da Nomenclatore Tariffario della Regione del Veneto - Decreto n. 47 del 22.5.2013.

BIBLIOGRAFIA

² Neoplesie del polmone. Linee guida AIOM edizione 2014

³ http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.28.html. Accesso del 13/10/2015

⁴ Mayo. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Clin Proc 2008, 83:584-594

⁵ Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 00: 1-13, 2014.

⁶ Nivolumab (Nivolumab BMS). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

⁷ Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2015;373:123-35.

⁸ Nivolumab, EPAR di EMA Opdivo-H-C-3985-II-0001 : EPAR - Assessment Report -Variation

⁹ Reckamp et al. Phase 3, Global, Randomized Trial (CheckMate 017) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 16th World Conference on Lung Cancer in Denver, Colorado. September 6-9, 2015

¹⁰ Gralla RJ et al. Evaluation of Disease-related symptoms in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel. 16th World Conference on Lung Cancer in Denver, Colorado. September 6-9, 2015

¹¹ Rizvi NA et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncology 2015, 16:257-265

¹² Garassino MC et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. The Lancet Oncology 2013,14:981-988

¹³ Nomenclatore Tariffario della Regione del Veneto - Decreto n. 47 del 22.5.2013