



PRINCIPI ATTIVI IN PILLOLE "NIVOLUMAB"

NUMERO 2

GIUGNO 2016

Nivolumab nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule con istotipo squamoso.

Profilo in sintesi:

- Nivolumab è il primo farmaco immuno-oncologico approvato dopo precedente chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule con istotipo squamoso.
- Nivolumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che inibisce il checkpoint immunitario PD-1, permettendo così l'attivazione delle cellule T che colpiscono le cellule tumorali, rimuovendo uno dei 'freni' all'attivazione del sistema immunitario.
- L'approvazione dell'EMA si basa sui dati uno di fase III in pazienti già sottoposti a precedenti trattamenti dove dimostra un guadagno in sopravvivenza globale mediana rispetto docetaxel pari a 3,2 mesi.
- Le reazioni avverse con incidenza >15% sono affaticamento, prurito, nausea e diarrea. Globalmente il profilo di tossicità compete favorevolmente con quello di docetaxel e della chemioterapia.

All'interno:
pag.2 I farmaci, Meccanismo d'azione
pag.3-4 Analisi degli studi
pag. 5 Stima budget impact Costi Conclusioni
pag.6 Bibliografia

NIVOLUMAB nel SQ-NSCLC	OPDIVO ®
10 mg/ml concentrato per infusione 1 flaconcino 4 ml	Prezzo € 574
10 mg/ml concentrato per infusione 1 flaconcino 10 ml	Prezzo €1.434
Classe di rimborsabilità: H	ATC: L01XC17- Antineoplastici-Anticorpi monoclonali altri
Classificazione ai fini della fornitura: OSP da usarsi solo in ambito ospedaliero	
Indicazioni. 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	
Conservazione Conservare a temperatura 2-8 ° C, non congelare	

LA MALATTIA

Il cancro al polmone non a piccole cellule (NSCLC), è causa di circa l'85% di tutti i tumori al polmone.¹ Gli istotipi più comuni sono l'adenocarcinoma, il carcinoma a cellule squamose e il carcinoma a grandi cellule. Il carcinoma polmonare a cellule squamose o squamocellulare è una delle varianti più frequenti del carcinoma polmonare. Si tratta di una neoplasia maligna a carattere invasivo che origina dall'epitelio bronchiale e costituisce circa il 20% di tutti i NSCLC. ^{1,2} Tuttavia, nel trattamento del cancro al polmone avanzato a cellule squamose finora sono stati fatti pochi progressi rispetto a quanto avvenuto nel cancro al polmone non a piccole cellule, di tipo non squamoso.³

I farmaci

Il carcinoma a cellule squamose SQ-NSCLC risulta meno chemio sensibile rispetto l' adenocarcinoma. Standard di prima linea rimane l' associazione a base di platino, ma questo istotipo non risulta responsivo a bevacizumab e pemetrexed e sfortunatamente raramente si riscontrano le mutazioni EGFR e la traslocazione ALK che rendono i pz portatori candidabili a terapie specifiche.³

In seconda linea nel SQ-NSCLC, docetaxel è considerato lo standard e nessun nuovo agente quando impiegato in monoterapia ha dimostrato superiorità nei suoi confronti. Solo una piccola parte dei pazienti risponde però al docetaxel (3,3-15,5%) con una durata mediana della risposta di circa 6 mesi; nei dati di letteratura, la mediana di sopravvivenza è di circa 6-10 mesi e l'OS ad un anno varia dal 30% al 40% (dati che includono sia SQ-NSCLC che NSQ-NSCLS). Gli inibitori di EGFR, come erlotinib e gefitinib, hanno dimostrato la non-inferiorità nei confronti di docetaxel in seconda linea in pazienti con NSCLC; tuttavia, è probabile che la maggior parte del beneficio clinico sia osservato nei pazienti con mutazioni EGFR, riscontrabili per la maggior parte negli adenocarcinomi. Afatinib⁴ e Ramucirumab⁵ sono due farmaci che hanno appena ricevuto da EMA l' approvazione per il trattamento del SQ-NSCLC ed il loro ruolo va approfondito.

Nei pazienti con SQ-NSCLC refrattario in progressione invece dopo 2 o più regimi chemioterapici precedenti non esistono terapie efficaci approvate o raccomandate al di fuori delle migliori terapie di supporto o dell' inserimento in uno studio clinico.³ Nivolumab è il primo farmaco immuno-oncologico approvato e rimborsato dal SSN per il trattamento del SQ-NSCLC.

Indicazioni

OPDIVO è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.⁶

Meccanismo d'azione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1 [morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l' inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli singenici nel topo, il blocco dell'attività del PD1 è risultato in una diminuzione della crescita del tumore.^{6,7}

Studio clinico registrativo di fase III

CheckMate-017 (CA209017)⁷

Lo studio in aperto includeva pazienti (n=272) di età \geq 18 anni, che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo un precedente regime chemioterapico con due farmaci, uno dei quali a base di platino, per randomizzarli a ricevere nivolumab somministrato per via endovenosa, in un periodo di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (N = 135) o docetaxel alla dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane (N = 137).

Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando non era più tollerato. Le valutazioni del tumore, in accordo ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST), versione 1.1, erano condotte 9 settimane dopo la randomizzazione, e continuate successivamente ogni 6 settimane. La durata mediana del trattamento era 3,3 (1-52) mesi con nivolumab VS 1,4 mesi docetaxel.

Numero e caratteristiche dei pazienti

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con un performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >1, malattia autoimmune attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica o metastasi cerebrali non trattate. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se tornati al basale, da un punto di vista neurologico, almeno due settimane prima dell'arruolamento, o non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone. Le caratteristiche al basale tra i due gruppi erano equilibrate. L'età mediana era pari a 63 anni (range: 39-85) con il 44% di pazienti di età ≥65 anni e l'11% di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (93%) e di sesso maschile (76%). Il trentuno per cento dei pazienti aveva progressione di malattia riportata come miglior risposta al più recente regime precedente ed il 45% aveva ricevuto nivolumab entro 3 mesi dal completamento del più recente regime precedente. Il PS ECOG al basale era pari a 0 (24%) o a 1 (76%).^{6,7,8}

Gli endpoint

La misura di esito di efficacia primaria era la sopravvivenza globale (OS). Le misure di esito di efficacia secondaria principali erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutate dallo sperimentatore.

Inoltre, il miglioramento dei sintomi e lo stato generale di salute sono stati valutati utilizzando l'indice del carico sintomatico medio secondo la scala Lung Cancer Symptom Score (LCSS) e la Scala Visuo-Analogica EQ-5D (EQ-VAS), rispettivamente.

Risultati

Nivolumab ha dimostrato rispetto a docetaxel, un miglioramento statisticamente significativo dell'OS con HR: 0,59 (95% IC: 0,43-0,81; p=0,0002). L'OS mediana è stata 9,2 mesi (95% IC: 7,3-13,3) per nivolumab e 6,0 mesi (95% IC: 5,1-7,3) per docetaxel. Il tasso OS stimato ad 1 anno era del 42% (95% IC: 33,7-50,3) per nivolumab e del 24% (95% IC: 16,9-31,1) per docetaxel. Il trattamento con nivolumab ha dimostrato, rispetto a docetaxel, anche un miglioramento statisticamente significativo della PFS con HR: 0,62 (95% IC: 0,47-0,81; p=0,0004). La PFS mediana è stata 3,5 mesi (95% IC: 2,1-4,9) per nivolumab e 2,8 mesi (95% IC: 2,1-3,5) per docetaxel. Il tasso di miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, come misurato dal LCSS è stato simile tra il gruppo nivolumab (18,5%) ed il gruppo docetaxel (21,2%).

Il punteggio LCSS medio nel gruppo nivolumab è generalmente diminuito (migliorato) nel tempo e le modifiche rispetto al basale hanno superato la soglia clinicamente significativa a circa 10 mesi; nel gruppo docetaxel, l'indice medio dei sintomi è stato stabile per un periodo nel quale c'era un numero sufficiente di pazienti per poter interpretare i dati (circa 6 mesi). La EQ-VAS media è aumentata nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento, indicando un miglior stato di salute generale nei pazienti che sono rimasti in trattamento.^{6,7,8}

	nivolumab (n = 135)		docetaxel (n = 137)
Sopravvivenza globale			
Eventi	86 (63,7)		113 (82,5)
Hazard ratio		0,59	
95% IC		(0,43; 0,81)	
p-value		0,0002	
Mediana (95% IC) mesi	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Tasso (95% IC) a 12 mesi	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Risposta obiettiva confermata (95% IC)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)		12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (95% IC)		2,64 (1,27; 5,49)	
p-value		0,0083	
Risposta Completa (CR)	1 (0,7%)		0
Risposta parziale (PR)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Malattia stabile (SD)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Durata mediana della risposta			
Mesi (intervallo)	Non raggiunta (2,9 - 20,5*)		8,4 (1,4* - 15,2*)
Tempo mediano alla risposta			
Mesi (intervallo)	2,2 (1,6 - 11,8)		2,1 (1,8 - 9,5)
Sopravvivenza libera da progressione			
Eventi	105 (77,8)		122 (89,1)
Hazard ratio		0,62	
95% IC		(0,47; 0,81)	
p-value		< 0,0004	
Mediana (95% IC) (mesi)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Tasso (95% IC) a 12 mesi	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)



Studio di fase II CheckMate- 063 (CA209063)⁹

Lo studio CA209063 era uno studio a braccio singolo, in aperto, condotto su 117 pazienti con NSCLC squamoso localmente avanzato o metastatico che avevano ricevuto tutti due o più linee di terapia; il 35% ne aveva ricevuti due, il 44% ne aveva ricevuti tre ed il 21% ne aveva ricevuti 4 o più.

A parte questo, i criteri di inclusione applicati erano simili a quelli dello studio CA209017. Nivolumab alla dose di 3mg/kg ha mostrato un tasso di risposta globale del 14,5% (95% IC: 8,7-22,2%), una OS mediana di 8,21 mesi (95% IC: 6,05-10,9 mesi), e una PFS mediana di 1,87 mesi (95% IC: 1,77-3,15 mesi). La PFS è stata misurata secondo RECIST versione 1.1. Il tasso di sopravvivenza stimato ad un anno era pari al 41%.

Studio di fase I MDX1106-03 (CA209003)⁷

Studio in aperto, di dose-escalation, condotto su pazienti pretrattati con diverse patologie tumorali, inclusa una importante coorte (N=129) di pazienti affetti da NSCLC, e di questi 54 erano SQ-NSCLC e ricevevano nivolumab a tre differenti dosi, 1 mg/kg, 3 mg/kg, o 10 mg/kg ogni 2 settimane per un massimo di 2 anni. Per i trattati a 3 mg/kg l' ORR riportato per 4 dei 18 trattati a quel dosaggio era 22% [95% CI: 6.4-47.6]

...da approfondire

L'efficacia con il trattamento è stata osservata in tutti gli studi, indipendentemente dal numero di trattamenti precedenti e dall'espressione del PD-L1. Un limite, ad oggi, è rappresentato dall'assenza di un ruolo preciso di biomarcatori predittivi di risposta al trattamento come la positività di PD-L1. L'espressione di PD-L1 e PD-L2 nel microambiente tumorale e la relazione con le risposte tumorali pertanto necessita di ulteriore valutazione, così come il cut-off ottimale per la positività a PD-L1 e le possibili modifiche dello stato di PD-L1 durante il trattamento e/o la progressione tumorale.^{6,7}

Lo studio potrebbe aver selezionato una popolazione in migliori condizioni generali rispetto quella solitamente rinvenibile in real life e mancano le evidenze per supportare l' utilizzo in pz con PS > 1, sebbene sia contemplato dalle condizioni di rimborsabilità,¹⁰ al contrario di quanto accadeva sino a quando l' accesso del farmaco era consentito con la legge 648 che non consentiva l' impiego nei pz con PS >1.

Non è probabilmente in questione per questa popolazione la tollerabilità di nivolumab quanto la possibilità di trarre beneficio clinico per lo scadimento delle condizioni generali.

Lo studio CA209017 includeva un numero limitato di pazienti di età ≥75 anni (11 nel gruppo nivolumab e 18 nel gruppo docetaxel). Nivolumab ha mostrato un effetto numericamente inferiore sull'OS (HR 1,85; 95% IC: 0,76-4,51); PFS (HR=1,76; 95% IC: 0,77-4,05) e ORR (9,1% vs 16,7%). A causa delle piccole dimensioni del campione, da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.⁶

La trasferibilità dei risultati dello studio non appare pertanto automaticamente trasferibile a tutta la popolazione affetta da SQ-NSCLC.

Tollerabilità e sicurezza

Nivolumab è più comunemente associato a reazioni avverse risultanti da un'attività immunitaria aumentata o eccessiva. Molte di queste, incluse reazioni gravi, si sono risolte dopo aver iniziato un'appropriata terapia medica o dopo aver interrotto nivolumab. Nei dati aggregati derivati da due studi nel NSCLC (CA209017 e CA209063) le reazioni avverse riportate più frequentemente (≥10%) sono state affaticamento (33%), diminuzione dell'appetito (15%) e nausea (12%). La maggior parte delle reazioni erano da lievi a moderate (grado 1 o 2). Il tasso di reazioni avverse di grado 3 e 4 erano dell' 8% con nivolumab e del 56% con docetaxel.^{6,7,8}

PAZIENTI INTERESSATI AL TRATTAMENTO (INDICATO DALL'AZIENDA):

Il numero di pazienti potenziali sono gli affetti da SQ-NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

La stima nazionale di Tab.2 è opera del produttore, non si discosta molto dal valore di incidenza del NSCLC del rapporto ARTIUM 2014, ma andrà verificata dopo commercializzazione.

	Stima	1° anno	2° anno	3° anno	Referenza
Incidenza pazienti NSCLC – Friuli-Venezia Giulia		660	662	666	Indagine BMS sugli ospedali del Friuli-Venezia Giulia
Pazienti con istologia squamosa	30%	198	199	200	EPIC Oncology, (ITACAN, AIOM-AIRTUM) ISTAT
Pazienti in 1° linea di trattamento	70%	138	139	140	
2° linea di trattamento (eleggibili a nivolumab)	37%	51	51	52	
3° linea di trattamento (eleggibili a nivolumab)	36%	18	18	19	
Totale pazienti eleggibili		69	69	71	

Stima numero pazienti potenziali candidati in FVG

Approssimando il calcolo a quello nazionale, in FVG risulterebbero 69 pz da trattare in II/III linea nel primo anno di commercializzazione

Costo terapia pz 80 kg

- Per ciclo terapia: € 3.442
- Per mese terapia: € 6.884

Stima costo complessivo mediano per pz

- €27.536 (3.422-165.216)

Il calcolo è basato sul valore mediano del numero di somministrazioni, pari a 8 (1-48) dello studio registrativo.

Stima budget impact FVG

- € 1.899.984 da considerarsi interamente additivo rispetto quelli di docetaxel generico.

CONCLUSIONI

Il carcinoma polmonare a cellule squamose continua ad essere una malattia caratterizzata da un elevato bisogno medico non "soddisfatto". La riduzione del rischio relativo di decesso del 41% rispetto docetaxel si traduce in un guadagno di sopravvivenza di poco superiore ai tre mesi, stabilito con un'analisi ad interim che ha portato a chiudere anzitempo lo studio.^{11,12}

L'aspetto innovativo del farmaco, rispetto le chemioterapie classiche che rallentano semplicemente la progressione di malattia, potrebbe risiedere nella stabilizzazione prolungata di malattia, ma sono necessari follow up prolungati per poterlo stabilire ad al momento non esistono biomarkers e/o fattori predittivi di risposta per stabilire quali possono essere i pazienti possibili beneficiari a lungo termine per far sì che l'intervento si possa dimostrare costo/efficace, differentemente da quanto stabilito da altri sistemi sanitari che agli attuali costi non lo considerano ancora tale.¹³

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2014

http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numeri_del_cancro_2014.pdf Accesso il 26.04.2016

2. Reck M et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39

https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii27.full.pdf+html Accesso il 26.04.2016

3. Besse B et al. Non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines in advanced disease. Ann Oncol (2014) doi: 10.1093/annonc/mdu123.

<https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/8/1475.full.pdf+html> Accesso il 26.04.2016

4. Soria JC, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:897-907

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651> Accesso il 26.04.2016

5. Garon EB et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.

Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332> Accesso il 26.04.2016

6. Riassunto caratteristiche prodotto OPDIVO

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_044291_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[pdfFileName=footer_000829_044291_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_044291_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) Accesso il 26.04.2016

7. EPAR-Public assessment report OPDIVO

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500197950.pdf

Accesso il 26.04.2016

8. Brahmer J¹, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.

N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504627> Accesso il 26.04.2016

9. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, 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 Oncol. 2015;16:257-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70054-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9).

10. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Schede_Opdivo_SQNSCLC_22042016.zip

11. Pocock SJ¹ et al. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation.

Control Clin Trials. 1989 Dec;10(4 Suppl):209S-221S.

12. Faisal Siddiqui et al. Potential pitfalls of interim analysis Canadian Journal of Anesthesia August 2006, Volume 53, Issue 8, pp 848-849

13. NICE Appraisal consultation document.

Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer

<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG506/documents/appraisal-consultation-document>

Accesso il 26.04.2016