



Allegato A al Decreto n. 115 del 14 OTT. 2021

... 1/07

Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI

Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario

NIRAPARIB (ZEJULA®)

Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemioterapia a base platino

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Monoterapia di mantenimento dopo chemioterapia primaria a base platino
Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemioterapia a base platino

RUCAPARIB (RUBRACA®)

Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemioterapia a base platino

Raccomandazione n. 34

Data di aggiornamento: settembre 2021

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del
01.07.2021

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 42/2020

Membri (votanti)

CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
COPPOLA MARINA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera IOV IRCCS Padova
COSTA ENRICO	UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FIGOLI FRANCO	Cure palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria - Azienda ULSS 7 Pedemontana
GAION FERNANDO	Associazione Altre Parole ONLUS
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica -Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell’Angelo - Mestre - Venezia
OLIANI CRISTINA	Direttore UOC Oncologia – AULSS 5 Polesana - Rovigo
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAIA MARIO	Direttore UOC Governo Clinico Assistenziale – Azienda Zero, Regione del Veneto
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici, Regione del Veneto
VENTURINI FRANCESCA	Coordinatore del Dipartimento Funzionale Interaziendale Politiche del Farmaco, Azienda Ospedale - Università Padova
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova
ZUSTOVIC FABLE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 1 Dolomiti - Belluno

Segreteria Scientifica

Alberto Bortolami – Rete Oncologica del Veneto - Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)
Giovanna Troiano- Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

Supporto Metodologico

Anna Cavazzana UOC HTA, Azienda Zero
Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero
Miriana Urettini – UOC HTA, Azienda Zero
Samantha Biz – UOC HTA, Azienda Zero

Ha inoltre collaborato in qualità di referente clinico per la stesura del documento:

TASCA Giulia, Oncologo, UOC Oncologia 2 - Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell’ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell’UOC HTA dell’Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

- Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/cr/f> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it
- Rete Oncologica del Veneto
<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi> email: rov@iov.veneto.it
- UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
 - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
 - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);

(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.

A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione

selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
- principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m² (1,7 m² per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti vengono utilizzati per predisporre tabelle comparative che includono il nuovo

farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle vengono illustrate al Gruppo di lavoro che ne tiene conto ai fini della Raccomandazione.

Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel Documento di Raccomandazione ma vengono messe a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere delle rispettive Aziende ULSS, Ospedaliere, I.R.C.C.S. e Strutture Private Accreditate.

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

- [1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)
- [2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
- [3].GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
- [4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

INDICE

ABBREVIAZIONI	7
SCHEDE DEI FARMACI (PARP-inibitori)	8
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	9
1. ANALISI DELLE EVIDENZE	11
1.1 Inquadramento della patologia.....	11
1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in I linea	11
1.2.1 OLAPARIB (cpr) – mantenimento prima linea.....	11
1.3 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in recidiva.....	12
1.3.1 NIRAPARIB – mantenimento recidiva.	12
1.3.2 OLAPARIB (cpr) – mantenimento recidiva.	14
1.3.3 OLAPARIB (cps) – mantenimento recidiva.....	15
1.3.4 RUCAPARIB – mantenimento recidiva.....	16
2. PLACE IN THERAPY	17
2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.....	17
Prima linea (Tabella 1a):.....	17
Recidive (Tabella 1b):	17
2.1 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	23
Prima linea	23
Recidive	23
3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI	24
METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI	25
BIBLIOGRAFIA	27

ABBREVIAZIONI

BEVA:	bevacizumab
BRCAm:	mutazione di BRCA
BRCAwt:	BRCA wild type
CARBO:	carboplatino
chemio	chemioterapia
chemio-Pt:	chemioterapia a base platino
cpr	compresse
cps	capsule
CR:	risposta completa
gBRCAm:	mutazione germinale di BRCA
ICER	rapporto incrementale costo-efficacia
ITT	intention to treat
GEM:	gemcitabina
high-LOH	alta perdita eterozigosi
HRD	deficit della ricombinazione omologa
os:	somministrazione orale
OS:	sopravvivenza globale
PFS:	sopravvivenza libera da progressione
PR:	risposta parziale
PTX:	paclitaxel
Pt:	platino
PTX	paclitaxel
pz	pazienti
TFST	tempo al successivo primo trattamento

SCHEDE DEI FARMACI (PARP-inibitori)

Principio Attivo	NIRAPARIB	OLAPARIB		RUCAPARIB
Nome Commerciale	ZEJULA® [1]	LYNPARZA® [2]		RUBRACA® [3]
Ditta Produttrice	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	AstraZeneca AB		Clovis Oncology Ireland Limited
ATC	L01XK02	L01XK01		L01XK03
Formulazione	Capsule rigide	Capsule rigide e compresse rivestite con film		Comprese rivestite con film
Dosaggio	100 mg	cps: 50 mg cpr: 100 mg; 150 mg		200 mg; 250 mg; 300 mg
Categoria terapeutica	Farmaci antineoplastici – inibitori di poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP)	Farmaci antineoplastici – inibitori di poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP)		Farmaci antineoplastici – inibitori di poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP)
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia di mantenimento in pazienti adulte con recidiva Pt-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, in risposta completa o parziale a chemioterapia a base di platino	Monoterapia di mantenimento di pazienti adulte in CR o PR dopo completamente chemio di I linea a base Pt per cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario avanzato (stadio III e IV secondo FIGO), con mutazione germinale e/o somatica di BRCA1/2	Monoterapia di mantenimento di pazienti adulte con recidiva Pt-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (germinale e/o somatica) in CR o PR dopo chemio a base Pt.	Monoterapia di mantenimento in pazienti adulte con recidiva Pt-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta completa o parziale a chemioterapia a base di platino
Posologia	300 mg/die, os fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile	solo cpr: 300 mg x2/die, os fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile	cpr: 300 mg x2/die, os cps: 400 mg x2/die, os	600 mg x2/die, os fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile
Innovazione terapeutica	No	Sì, condizionata fino al 12/06/2022	Non valutata	Non valutata
Farmaco orfano	Sì	No		No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H		H
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo (RNRL)	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo (RNRL)		Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo (RNRL)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	100 mg, 84 cps - € 8.601,20 100 mg, 56 cps - € 5.734,13	100 mg, 56 cpr - € 2.704,78 150 mg, 56 cpr - € 2.704,78 50 mg, 448 cps - € 5409,56		200 mg, 60 cpr - € 4.598,85 250 mg, 60 cpr - € 4.598,85 300 mg, 60 cpr - € 4.598,85
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate con il SSN	Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate con il SSN		Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate con il SSN
Registro AIFA	<p>Criteri di eleggibilità</p> <p>recidive:</p> <ul style="list-style-type: none"> età ≥ 18 anni, solo F adenocarcinoma sieroso; con mutazione BRCA (germinale e/o somatica): di grado 2 o 3; BRCA non-mutato o test non eseguito: solo grado 3 ECOG 0-1 ≥ 2 precedenti linee di chemioterapia a base Pt; Pt-sensibile alla penultima chemio: CR o PR e progressione > 6 mesi dall'ultima dose; in CR o PR (RECIST) all'ultima chemio-Pt (dopo ≥ 4 cicli) e ≤ 8 settimane dall'ultima dose di questa chemio <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> precedente trattamento con PARP inibitore; rari problemi ereditari di intolleranza a galattosio, carenza di lattasi Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio 	<p>Criteri di eleggibilità</p> <p>I linea:</p> <ul style="list-style-type: none"> età ≥ 18 anni, solo F; adenocarcinoma sieroso o endometrioidico; mutazione germinale e/o somatica di BRCA; stadio III e IV FIGO; grado 2 o 3; in CR o PR a chemio-Pt di prima linea e ≤ 8 settimane dall'ultima dose di questa chemio <p>Criteri di esclusione comuni alle due indicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> precedente trattamento con PARP inibitore; funzionalità epatica grave o Child-Pugh C; compromissione renale grave (in questo caso olaparib può essere somministrato solo se il beneficio è superiore al potenziale rischio) o terminale <p>recidive:</p> <ul style="list-style-type: none"> età ≥ 18 anni, solo F; adenocarcinoma sieroso; mutazione germinale e/o somatica di BRCA; grado 2 o 3; ≥ 2 precedenti linee di chemio a base Pt Pt-sensibile alla penultima chemio: progressione ≥ 6 mesi dall'ultima dose; in CR o PR all'ultima chemio-Pt (dopo ≥ 4 cicli) e ≤ 8 settimane dall'ultima dose di questa chemio <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> precedente trattamento con PARP inibitore; compromissione epatica moderata e grave 		<p>Criteri di eleggibilità</p> <p>recidive:</p> <ul style="list-style-type: none"> Età ≥ 18 anni, solo F Adenocarcinoma sieroso o endometrioidico; con mutazione BRCA (germinale e/o somatica): di grado 2 o 3; BRCA non-mutato o test non eseguito: solo grado 3 ECOG 0-1 ≥ 2 precedenti linee di chemioterapia a base Pt; Pt-sensibile alla penultima chemio: CR o PR e progressione > 6 mesi dall'ultima dose; in CR o PR (RECIST) all'ultima chemio-Pt (dopo ≥ 4 cicli) e ≤ 8 settimane dall'ultima dose di questa chemio <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> precedente trattamento con PARP inibitore; compromissione epatica moderata e grave

[1] GU n.219 del 20.09.2018 [2] GU n.96 del 26.04.2016, n. 140 del 17-06-2019 n.308 del 12-12-2020 [3] GU n.265 del 12.11.2019

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Prima linea

FARMA CO	OLAPARIB (solo compresse)
INDICAZIONE EMA	Monoterapia di mantenimento dopo chemio-Pt di I linea
Criteri prescrittivi AIFA	Adenocarcinoma sieroso BRCA mutato (grado 2 o 3)
RACCOMANDAZIONE	POSITIVO FORTE
Report innovatività AIFA	Si, Versione 1.0_CTS novembre 2019
Bisogno terapeutico	MODERATO: Il carcinoma ovarico in fase avanzata è una patologia a prognosi severa, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni inferiore al 20%. L'approccio preferenziale in questo setting, al di là del trattamento chirurgico, è rappresentato dallo schema carboplatino + paclitaxel con o senza bevacizumab, a cui può seguire una strategia di vigile attesa o un mantenimento con bevacizumab, per una durata massima di 15 mesi. Tale approccio però ha impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti, soprattutto nelle pazienti con mutazione BRCA, pertanto il bisogno terapeutico in questa popolazione può essere considerato moderato. [Report innovatività AIFA]
Valore terapeutico aggiunto	MODERATO: Olaparib ha dimostrato in un trial clinico di Fase III in doppio cieco VS placebo di incrementare in maniera statisticamente significativa la Progression Free Survival, con una mediana non raggiunta nel braccio olaparib VS 13,8 mesi nel gruppo placebo (HR: 0,30, 95% CI, da 0,23 a 0,41; P <0,001). Poiché i dati di Overall Survival sono immaturi (HR, 0,95; IC 95%, da 0,60 a 1,53, mediana non raggiunta in nessun braccio), il valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo moderato. [Report innovatività AIFA]
Qualità evidenze	MODERATO: La qualità delle prove viene considerata moderata in quanto, per l'endpoint Overall Survival si applica un downgrading in considerazione dell'imaturità dei dati (imprecision). [Report innovatività AIFA]
Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia	Vedi Figura 1 e Tabella 1a per i confronti diretti/indiretti
Analisi costi del farmaco e delle altre opzioni in terapia	E' previsto un numero massimo di cicli, cui corrisponde un costo di terapia complessivo quasi doppio rispetto a quello di una terapia a base di BEVA+chemio-Pt. In scheda tecnica sono previste riduzioni di dosaggio per problemi di tollerabilità. Il costo/ciclo rimane costante a prescindere dal dosaggio utilizzato.

STIMA n. PAZIENTI (Figura 1): circa 78 pazienti BRCA-mutate potrebbero essere potenzialmente eleggibili ad una chemio-Pt primaria e successivo olaparib mantenimento.

Recidive

FARMACO INDICAZIONE EMA	NIRAPARIB Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemio-Pt	OLAPARIB (compresse) Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemio-Pt	RUCAPARIB Monoterapia di mantenimento delle recidive, dopo chemio-Pt
<p>Criteri prescrittivi AIFA</p> <p>RACCOMANDAIONE</p>	<p>Adenocarcinoma sieroso BRCA mutato (grado 2 o 3); BRCA non mutato (grado 3)</p> <p>POSITIVO FORTE</p>	<p>Adenocarcinoma sieroso BRCA mutato (grado 2 o 3); BRCA non mutato (grado 3)</p> <p>POSITIVO FORTE</p>	<p>Adenocarcinoma sieroso o endometrioide BRCA mutato (grado 2 o 3); BRCA non mutato (grado 3)</p> <p>POSITIVO FORTE</p>
<p>Report innovatività AIFA</p> <p>Bisogno terapeutico</p> <p>Valore terapeutico aggiunto</p> <p>Qualità evidenze</p>	<p>Versione 1.0 – CTS gennaio 2018</p> <p>IMPORANTANTE: attualmente per il trattamento di mantenimento di pazienti con recidiva platinio-sensibile di carcinoma ovarico BRCA-mutato è disponibile olaparib, PARP inibitore autorizzato e rimborsato, pertanto in questo setting il bisogno terapeutico è scarso. Nelle pazienti senza mutazione di BRCA l'unico trattamento utilizzabile è il bevacizumab, esclusivamente se non utilizzato come mantenimento dopo la prima linea, pertanto, limitatamente a queste pazienti, il bisogno terapeutico è importante. [Report innovatività AIFA]</p> <p>MODERATO: i dati attualmente disponibili riguardano unicamente la PFS, parametro che non è stato confermato come predittivo di un vantaggio in OS in questo setting. Si sottolinea inoltre che non è stato osservato alcun vantaggio in termini di qualità della vita. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto del farmaco viene considerato moderato. [Report innovatività AIFA]</p> <p>MODERATA: ENGOT-OV16/NOVA è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading (scelta di esito che non risponde alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio) in quanto non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. Essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo debba essere considerata criterio di downgrading. [Report innovatività AIFA]</p>	<p>No</p> <p>Il bisogno terapeutico di questa patologia deriva dalla necessità di introdurre opzioni terapeutiche che ritardino l'insorgenza di seconda recidiva, aumentando la OS. Il trattamento standard di induzione di base rimane la chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Il trattamento standard di induzione di base rimane la chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Olaparib ha aumentato la PFS vs placebo come terapia di mantenimento dopo chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Rucaparib ha aumentato la PFS vs placebo come terapia di mantenimento dopo chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Follow-up limitato in considerazione della bassa ricorrenza di eventi (pianificate analisi anticipate di PFS) Imprecisione per assenza stima OS. [Valutazione del GdL]</p>	<p>No</p> <p>Il bisogno terapeutico di questa patologia deriva dalla necessità di introdurre opzioni terapeutiche che ritardino l'insorgenza di seconda recidiva, aumentando la OS. Il trattamento standard di induzione di base rimane la chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Rucaparib ha aumentato la PFS vs placebo come terapia di mantenimento dopo chemio-Pt. [Valutazione del GdL]</p> <p>Follow-up limitato in considerazione della bassa ricorrenza di eventi (pianificate analisi anticipate di PFS) Imprecisione per assenza stima OS. [Valutazione del GdL]</p>
<p>Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia</p> <p>Analisi costi* del farmaco e delle altre opzioni in terapia</p> <p>Place in therapy</p>	<p>Vedi Figura 1 e Tabella 1b per i confronti diretti/indiretti</p> <p>Alla dose piena, niraparib ha il costo/ciclo per farmaco più alto, considerando sia PARP inibitori, sia la terapia con BEVA. L'ICER vs placebo è più basso nelle pazienti con gBRCA, rispetto a quelle prive di gBRCA. In presenza di gBRCA, l'ICER vs placebo di niraparib è sovrapponibile a quello di olaparib cpr. La scheda tecnica prevede riduzioni di dosaggio per problemi di tollerabilità. Riducendo il dosaggio, si riduce progressivamente il costo/ciclo del farmaco, allineandosi o diventando addirittura più basso rispetto agli altri PARP inibitori. Terapia orale (no costi somministrazione in fase di mantenimento).</p>	<p>Vedi Figura 1 e Tabella 1b per i confronti diretti/indiretti</p> <p>Alla dose piena, il costo/ciclo di farmaco è allineato a quello di rucaparib e più basso vs niraparib o BEVA. L'ICER vs placebo nelle pazienti con gBRCA è allineato a quello di niraparib, ma più alto di quello di rucaparib in tutte le categorie di pazienti. La scheda tecnica prevede riduzioni di dosaggio per problemi di tollerabilità. Il costo/ciclo rimane costante a prescindere dal dosaggio utilizzato. Terapia orale (no costi somministrazione in fase di mantenimento).</p>	<p>Vedi Figura 1 e Tabella 1b per i confronti diretti/indiretti</p> <p>Alla dose piena, il costo/ciclo di farmaco è allineato a quello di olaparib cpr e più basso di quello di niraparib o BEVA. L'ICER vs placebo è più basso nelle pazienti con mutazione BRCA in generale rispetto a quelle totali non selezionate per mutazione. Tali ICER sono molto più bassi rispetto a quelli delle altre terapie. In scheda tecnica sono previste tre dosi ridotte (500, 400 e 300 mg/bid), oltre alla massima raccomandata (600 mg/bid), per problemi di tollerabilità. Il costo/ciclo rimane uguale a quello della dose massima per le prime due riduzioni di dosaggio (500 mg/bid e 400 mg/bid) e si dimezza dimezzando la dose (300 mg/bid). Terapia orale (no costi somministrazione in fase di mantenimento).</p>

STIMA n. PAZIENTI (Figura 1): nel setting delle recidive, si stima un massimo di circa 66 pazienti potenzialmente eleggibili a ricevere chemio-Pt, seguita da mantenimento con PARP-inibitori, qualora non ricevuti in linee precedenti.

1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Il cancro all'ovaio interessa nell'80-90% dei casi donne di età compresa tra i 20 e 65 anni e il 15-20% dei casi è maligno, e di questi il 90% è diagnosticato in donne di età superiore ai 40 anni.

L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America, dove si contano 15 nuovi casi anno ogni 100.000 donne.

Le neoplasie epiteliali rappresentano il 60% dei casi di tumore ovarico e sono classificate secondo il tipo cellulare (sieroso, mucinoso, endometriode, a cellule chiare, transazionale). Tali neoplasie rappresentano il 30% dei tumori del tratto genitale femminile e la quarta causa di morte nelle donne per neoplasia maligna nei paesi industrializzati.

I tumori epiteliali dell'ovaio sono un gruppo eterogeneo di neoplasie con differenti caratteristiche morfologiche e biologiche. Ad oggi sono individuati 5 tipi di carcinoma epiteliale ovarico: carcinoma sieroso di alto grado (70%), che si presenta in stadio avanzato e con propensione alla disseminazione extra-ovarica e al coinvolgimento estensivo dell'omento; carcinoma endometriode (10%), ovvero adenocarcinomi a basso grado (G1, G2) spesso associati ad endometriosi; carcinoma a cellule chiare (10%), spesso correlato ad endometriosi e associato a buona prognosi; carcinoma mucinoso (3%), benigni nell'80% dei casi e borderline nei restanti casi; carcinoma sieroso a basso grado (<5%).

Le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano varianti patogenetiche di BRCA >10%, indipendentemente da età, diagnosi, storia familiare di tumore mammella/ovaio. La presenza di tali varianti aumenta nel carcinoma ovarico sieroso (17-20%) e nelle pazienti Pt-sensibili (30-40%).

Mutazioni germinali di BRCA sono state evidenziate in: 6,3 % di pazienti con carcinoma a cellule chiare; 8,4% di quelle con carcinoma endometriode; 16,6% in quelle con istologia sierosa; 17,1% in pazienti con carcinoma sieroso ad alto grado¹.

La chemio-Pt rappresenta il trattamento standard di base sia in prima linea che in recidiva. Bevacizumab può essere associato alla chemio-Pt sia in I linea che in recidiva, per poi continuare in entrambi i casi fino a progressione.

Gli inibitori di PARP (olaparib, niraparib e rucaparib) sono nuove terapie di mantenimento, da utilizzarsi in pazienti che hanno raggiunto CR o PR a chemio-Pt.

Ad oggi, nessuna terapia ha dimostrato un vantaggio in termini di OS in termini di endpoint primario.

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in I linea

1.2.1 OLAPARIB (cpr) – mantenimento prima linea

Efficacia (studio SOLO1)². RCT in doppio cieco di fase III condotto in donne adulte con carcinoma ovarico, carcinoma peritoneale primario o carcinoma alle tube di Falloppio, di nuova diagnosi, avanzato (stadio FIGO III o IV), di alto grado, ad istologia sierosa o endometriode. Le pazienti dovevano aver completato chemio-Pt di I linea, raggiungendo CR o PR e presentare mutazione germinale BRCA1/2; performance status ECOG 0-1.

Le pazienti allo stadio III dovevano essere state sottoposte a chirurgia di debulking ottimale precedente alla chemio (upfront) o dopo l'inizio, ma prima della fine della chemio (citoriduzione di intervallo); quelle in stadio IV dovevano aver subito intervento per biopsia e/o citoriduzione upfront o di intervallo.

Erano escluse le pazienti precedentemente trattate con BEVA o un inibitore di PARP (tra cui olaparib).

Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere, entro 8 settimane dall'ultima dose di chemio-Pt primaria, trattamento di mantenimento con olaparib (cpr: 300 mg, os bid) o placebo, ciascuno fino a progressione. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di risposta clinica alla chemio-Pt (CR vs PR).

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dagli sperimentatori (ITT). Tra gli endpoint secondari erano inclusi OS e TFST.

Sono state arruolate 391 pazienti (età mediana 53 anni) in CR (82%) o PR (18%) a chemio-Pt primaria, dopo precedente chirurgia upfront (63%) o chirurgia d'intervallo (35%) e con malattia residua macroscopica nel 18% dei casi. Oltre il 90% delle pazienti presentava istologia sierosa e solo 9 pazienti istologia endometrioidale, tutte incluse nel braccio olaparib (3%).

A causa della bassa ricorrenza di eventi primari rispetto a quelli previsti, l'analisi primaria di PFS è stata anticipata a circa il 50% degli eventi attesi o al momento in cui l'ultimo paziente era stato randomizzato da 3 anni. Ad un follow-up mediano (olaparib vs placebo) di 40,7 vs 41,2 mesi (50% eventi attesi), la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio BEVA vs 13,8 mesi in quello placebo (HR 0,30; p<0,001).

La stima Kaplan – Meier della % di PFS è stata 88% vs 51% a 1 anno; 74% vs 35 a 2 anni; 60% vs 27% a 3 anni; e 53% vs 11% a 4 anni.

In un'analisi ad interim di OS (21% dei decessi attesi), non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa tra i bracci e la % di OS a 3 anni è stata pari a 84% vs 80% (HR 0,95; 95% CI, 0,60 to 1,53).

Il TFST (olaparib vs placebo) è stato pari a 51,8 vs 15,1 mesi (HR 0,30; 95% CI, 0,22-0,40).

L'analisi primaria è stata confermata nelle analisi per sottogruppi pre-specificati (per mutazione e tipo di risposta a chemio-Pt) e nei sottogruppi basati su stadio di malattia e per esito della precedente chirurgia citoriduttiva³.

Tra le pazienti trattate con olaparib è stata rilevata una riduzione di 3 punti vs placebo, considerata non clinicamente rilevante, al questionario FACT-O sulla qualità della vita (p=0,0010). I principali sintomi riportati sono stati nausea e vomito⁴.

Sicurezza (studio SOLO1)². La durata mediana di trattamento con olaparib compresse è stata pari a 24,6 vs 13,9 mesi nel gruppo placebo. La frequenza di eventi avversi (olaparib vs placebo) è stata pari a 98% vs 92%.

Eventi avversi di grado 3-4 (olaparib vs placebo) sono stati: anemia (22% vs 2%), neutropenia (9% vs 5%), affaticamento o astenia (4% vs 2%), diarrea (3% vs 0%), dolore addominale (2% vs 1%), trombocitopenia (1% vs 2%), nausea (1% vs 0%), mal di testa (<1% vs 2%), vomito (<1% vs 1%).

Episodi di polmonite o malattia polmonare interstiziale sono stati riportati nel 2% vs 0%; leucemia mieloide acuta è stata riportata nell'1% vs 0%; nuovi tumori primari si sono verificati nel 2% di ciascun braccio.

La % di pazienti che ha interrotto olaparib per eventi avversi è stata pari a 52% vs 17%.

La % di pazienti che ha ridotto la dose di trattamento (olaparib vs placebo) è stata pari a 28% vs 3%.

La % di pazienti che ha sospeso il trattamento con olaparib era 12% vs 2%. I più comuni eventi avversi (olaparib vs placebo) che hanno portato a sospensione della terapia sono stati: nausea (2,3% vs 0,8%) e anemia (2,3% vs 0%).

1.3 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in recidiva

1.3.1 NIRAPARIB – mantenimento recidiva.

Efficacia (studio NOVA)⁵. RCT in doppio cieco di fase III condotto in donne adulte con recidiva di alto grado, istologia a predominanza sierosa, di carcinoma ovarico o carcinoma peritoneale primario o carcinoma alle tube di Falloppio, con performance status ECOG 0-1. Le pazienti dovevano aver ricevuto almeno due precedenti chemio-Pt e avere malattia Pt-sensibile, ovvero documentata progressione radiologica \geq 6 mesi dopo l'ultima dose della penultima chemio-Pt ricevuta ed essere in CR o PR all'ultima chemio-Pt ricevuta (almeno 4 cicli). Sono state escluse dallo studio pazienti precedentemente trattate con un inibitore di PARP.

Le pazienti sono state arruolate in due coorti indipendenti, in base allo stato mutazionale di BRCA: con mutazione germinale BRCA (coorte gBRCA) o prive di mutazione germinale di BRCA (coorte non-gBRCA). Prima del termine dello studio e del database lock, nella coorte di pazienti non mutate è stata

testata la presenza di deficit della ricombinazione omologa (HRD), allo scopo di identificare le pazienti HRD+.

In ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere, entro 8 settimane dal termine dell'ultima chemio-Pt, trattamento di mantenimento con niraparib (300 mg/die, os) o placebo fino a progressione. La randomizzazione è stata stratificata per intervallo libero da trattamento dopo la penultima chemio-Pt (6-12 mesi vs > 12 mesi), per utilizzo di BEVA durante l'ultima o la penultima chemio-Pt (sì vs no) e per tipo di risposta all'ultima chemio-Pt (CR vs PR).

Endpoint primario era la PFS, determinata in modo indipendente in ciascuna coorte da revisore indipendente e in cieco. Nella coorte delle mutate, era prevista un'analisi dell'intera popolazione; nella coorte delle non mutate, era prevista una analisi gerarchica con determinazione iniziale della PFS nelle pazienti HRD+ e, solo in caso di significatività statistica in questo sottogruppo, successiva analisi della PFS dell'intera coorte delle non mutate.

Sono state arruolate pazienti con le seguenti caratteristiche:

- coorte gBRCA (n=203): età mediana 57 (niraparib) vs 58 (placebo); 25% con precedente uso di BEVA; circa 43% aveva ricevuto >2 precedenti chemio-Pt;
- coorte non-gBRCA (n=350): età mediana 63 (niraparib) vs 61 (placebo); 26% con precedente uso di BEVA; circa 25% aveva ricevuto >2 precedenti chemio-Pt; 162 (46%) pazienti erano HRD+, di cui 47 con mutazione BRCA somatica e le altre BRCAwt.

Oltre il 70% delle pazienti in ciascuna coorte era allo stadio III.

La PFS è stata aumentata in modo statisticamente significativo, in ciascuna delle popolazioni di efficacia:

- coorte gBRCA: 21,0 vs 5,5 mesi (HR 0,27; p<0,001);
- coorte non-gBRCA solo HRD+: 12,9 vs 3,8 (HR 0,38; p<0,001);
- coorte non-gBRCA totale: 9,3 vs 3,9 (HR 0,45; p<0,001).

Il TFST mediano è stato di 21,0 vs 8,4 mesi nel gruppo gBRCA (HR 0,31; p<0,001) e 11,8 vs 7,2 mesi nel gruppo non-gBRCA (HR 0,55; p<0,001).

Non sono disponibili dati maturi di OS.

L'analisi della qualità della vita non ha evidenziato differenze tra i due bracci in alcuna delle coorti. Uno dei sintomi maggiormente riportati dalle pazienti trattate con niraparib era la nausea⁶. Una successiva analisi ha mostrato un miglioramento del tempo privo di sintomi e tossicità tra le pazienti trattate con niraparib vs controllo⁷.

Sicurezza (studio NOVA)⁵. La frequenza di eventi avversi (niraparib vs placebo) è stata pari al 100% vs 95,5%.

L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 (niraparib vs placebo) è stata pari a 74,1% vs 22,9%, e ha incluso principalmente tossicità ematologiche, come segue (niraparib vs placebo): trombocitopenia (33,8% vs 0,6%), anemia (25,3% vs 0%), neutropenia (19,6% vs 1,7%), ipertensione (8,2% vs 2,2%), nausea (3% vs 1,1%), vomito (1,9% vs 0,6%), dolore addominale (1,1% vs 1,7%), dispnea (1,1% vs 1,1%), infezioni del tratto urinario (0,8% vs 1,1%), costipazione (0,5% vs 0,6%), dolore alla schiena (0,5% vs 0%), mal di testa (0,3% vs 0%), riduzione dell'appetito (0,3% vs 0,6%), insonnia (0,3% vs 0%), diarrea (0,3% vs 1,1%), artralgia (0,3% vs 0%), mialgia (0,3% vs 0%).

La % di pazienti che ha interrotto niraparib per eventi avversi di ogni grado è stata pari a 14,7% vs 2,2%.

La % di pazienti che ha ridotto la dose per eventi avversi di ogni grado è stata pari a 66,5% vs 14,5%.

Ad un follow-up di 4 anni si è osservato che la riduzione del dosaggio di niraparib è richiesta nei primi tre cicli di trattamento (34% nel ciclo 1; 27% nel ciclo 2; 20% nel ciclo 3). L'incidenza di eventi ematologici è maggiore nei primi tre cicli e si riduce progressivamente grazie alla riduzione del dosaggio; la trombocitopenia di grado ≥ 3 ha avuto un'incidenza del 28% nel ciclo 1, si è ridotta al 9% nel ciclo 2, rimanendo < 1% nei cicli successivi. Leucemia mieloide acuta (niraparib vs placebo) è stata riportata in 2 vs 1 paziente. Sindrome mielodisplastica (niraparib vs placebo) è stata riportata in 6 vs 1 paziente.

1.3.2 OLAPARIB (cpr) – mantenimento recidiva.

Efficacia (studio SOLO2; n=295)⁸. RCT in doppio cieco di fase III condotto in donne adulte con recidiva di alto grado di carcinoma sieroso ovarico o di carcinoma endometriode, incluso carcinoma peritoneale primario o carcinoma alle tube di Falloppio, con mutazione (o sospetta mutazione) deleteria germinale BRCA1/2 e performance status ECOG 0-1. Le pazienti dovevano aver ricevuto almeno due precedenti chemio-Pt e avere malattia Pt-sensibile, ovvero documentata progressione radiologica ≥ 6 mesi dopo l'ultima dose della penultima chemio-Pt ricevuta ed essere in CR o PR all'ultima chemio-Pt ricevuta. Sono state escluse dallo studio pazienti precedentemente trattate con un inibitore di PARP.

Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere, entro 8 settimane dopo il termine dell'ultima chemio-Pt, trattamento di mantenimento con olaparib (cpr: 300 mg/die, os bid) o placebo, ciascuno fino a progressione. Dopo progressione non era consentito cross-over, tuttavia le pazienti di ciascun braccio potevano ricevere un successivo PARP-inibitore.

La randomizzazione è stata stratificata per intervallo libero da trattamento dopo la penultima chemio-Pt (6-12 mesi vs > 12 mesi) e per tipo di risposta all'ultima chemio-Pt (CR vs PR).

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore (ITT). Il piano statistico ad analisi multiple prevedeva, in caso di significatività statistica di PFS all'analisi primaria, la misura di TTSP e OS.

Sono state arruolate 295 pazienti (età mediana 56 anni), di cui, complessivamente, il 90% circa con istologia sierosa; il 19% circa aveva ricevuto BEVA in una precedente linea e il 39% circa aveva ricevuto 3 o più precedenti chemio-Pt.

All'analisi primaria pre-definita di PFS (63% eventi attesi; follow-up mediano 22,1 mesi con olaparib vs 22,2 mesi con placebo) lo studio ha incontrato l'endpoint primario di superiorità di olaparib vs placebo: PFS mediana 19,1 vs 5,5 mesi (HR 0,30; $p < 0,0001$). Le analisi per sottogruppo pre-pianificate hanno confermato l'esito dell'analisi primaria.

All'analisi primaria, il TTSP mediano (40% decessi attesi) non è stato raggiunto nel braccio olaparib vs 18,4 mesi nel braccio placebo (HR 0,50; $p < 0,0002$).

Il 10% dei pazienti nel braccio olaparib e il 38% in quello placebo hanno ricevuto un PARP-inibitore come terapia di mantenimento dopo una successiva chemio-Pt o come successiva monoterapia⁹. Il TFST mediano è stato pari a 27,4 vs 7,2 mesi (HR 0,37; 95% CI 0,28-0,48)⁹.

L'analisi finale di OS (61% decessi attesi; follow up mediano 65,7 vs 64,5 mesi) non ha incontrato la significatività statistica (mediana 51,7 vs 38,8 mesi; HR 0,74; $p = ns$)⁹.

L'analisi della qualità della vita non ha evidenziato differenze significative tra i due bracci di trattamento. I pazienti trattati con olaparib hanno mostrato migliori PFS aggiustata per la qualità e tempo senza significativi sintomi di tossicità¹⁰.

Sicurezza (studio SOLO2)⁸. La durata mediana di trattamento con olaparib compresse è stata pari a 19,4 vs 5,6 mesi nel gruppo placebo.

I principali eventi avversi di grado 3 ($\geq 5\%$) sono stati (olaparib vs placebo): anemia (20% vs 2%), neutropenia (6% vs 3%), astenia ed affaticamento (6% vs 2%).

Eventi avversi di grado 4 (olaparib vs placebo) sono stati: neutropenia (2% vs 1%), leucopenia (2% vs 0%), ipokaliemia (1% vs 1%), anemia (1% vs 0%), trombocitopenia (1% vs 0%), tosse (1% vs 0%), sindrome mielodisplastica (1% vs 0%).

Evento avversi di grado 5 (olaparib vs placebo) è stato la sindrome mielodisplastica (1% vs 0%).

Eventi avversi gravi (olaparib vs placebo) sono stati riportati in 26% vs 8% e i più comuni erano: anemia (4% vs 0%), ostruzione intestinale (2% vs 1%), sindrome mielodisplastica (2% vs 0%), costipazione (2% vs 0%).

Eventi avversi che hanno portato al decesso si sono verificati nel 3% di entrambi i gruppi. Nel gruppo olaparib gli eventi avversi risultati fatali sono stati riportati in 6 pazienti ed erano sindrome

mielodisplastica (n=3) e leucemia mieloide acuta (n=3). Nel gruppo placebo gli eventi fatali si sono verificati in 3 pazienti dopo il follow-up di sicurezza ed erano leucemia mieloide acuta (n=1), shock settico con sindrome mielodisplastica come causa secondaria di morte (n=1), problemi respiratori con sindrome mielodisplastica come causa secondaria di morte (n=1).

La % di pazienti che ha interrotto il trattamento con olaparib era 50% vs 19% e quella di riduzioni di dosaggio è stata 28% vs 3%.

1.3.3 OLAPARIB (cps) – mantenimento recidiva.

Efficacia (studio 19)¹¹. RCT, di fase II, condotto in doppio cieco in donne adulte con recidiva di carcinoma ovarico o carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, sieroso di alto grado (grado 2-3), a prescindere da mutazioni BRCA e con ECOG Performance Status (PS) 0-2. Le pazienti dovevano aver ricevuto ≥ 2 precedenti chemio-Pt e avere malattia Pt-sensibile, ovvero aver presentato recidiva ≥ 6 mesi dopo la penultima chemio-Pt ed essere in CR o PR all'ultima chemio-Pt. Erano escluse le pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate e che avevano ricevuto un precedente inibitore di PARP.

Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere olaparib (400 mg/bid, cps) oppure placebo, fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento doveva iniziare entro otto settimane dal completamento dell'ultima chemioterapia a base di platino. La randomizzazione era stratificata sulla base dell'intervallo di tempo tra la progressione di malattia e il completamento del penultimo regime platinum-based (6-12 mesi vs più di 12 mesi), risposta obiettiva all'ultimo regime (CR vs PR), discendenza etnica (ebreo vs non-ebreo). Non era previsto cross-over da placebo a olaparib dopo progressione, ma circa un quarto delle pazienti con mutazione BRCA in trattamento con placebo, dopo progressione, ha ricevuto un successivo trattamento con un inibitore di PARP¹².

L'endpoint primario dello studio era la PFS, valutata dallo sperimentatore (ITT)¹¹.

Sono state arruolate 265 pazienti, di cui solo il 5,7% circa trattato in linee precedenti con BEVA¹².

All'analisi primaria, la PFS mediana è stata di 8,4 vs 4,8 mesi (olaparib vs placebo; HR 0,35; $p < 0,0001$)¹¹. Alle due analisi ad interim (38% e 58% maturità dati), non sono state rilevate differenze statisticamente significative di OS tra i bracci nella popolazione ITT^{11,13}. All'analisi finale di OS (79% maturità dati; follow-up mediano 78,0 mesi), non è stato raggiunto il livello di significatività statistica pre-definito e la OS mediana ITT è risultata pari a 29,8 vs 27,8 mesi (HR 0,73; $p = ns$).

Lo stato mutazionale di BRCA è stato determinato retrospettivamente e il 51% (n=136) delle pazienti è risultato BRCA-mutato. In questo sottogruppo la OS è risultata pari a 34,9 vs 30,2 mesi (HR 0,62; $p = ns$) e il TFST mediano è risultato pari a 15,6 vs 6,2 mesi (HR 0,33; $p < 0,00001$)¹⁴.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra olaparib e placebo in relazione ai sintomi riferiti dalle pazienti o alla qualità della vita¹².

Sicurezza (studio 19)^{11,13}. La durata mediana di trattamento con olaparib capsule è stata pari a 206,5 vs 141 giorni nel gruppo placebo. La frequenza di eventi avversi (olaparib vs placebo) è stata pari a 97% vs 93%.

La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (olaparib vs placebo) è stata pari a 40% vs 22% e sono stati (olaparib vs placebo): affaticamento (7% vs 3%), anemia (5% vs $< 1\%$), neutropenia (4% vs $< 1\%$), dolore addominale (2% vs 3%), diarrea (2% vs 2%), vomito (2% vs $< 1\%$), nausea (2% vs 0%), dolore alla schiena (2% vs 0%), artralgia ($< 1\%$ vs 0%), astenia ($< 1\%$ vs 0%).

La % di eventi avversi gravi era 18% vs 9%, di cui il più comune era l'ostruzione dell'intestino tenue riportato in 1% dei pazienti trattati con olaparib vs 2% placebo.

Una maggiore percentuale di pazienti trattati con olaparib vs placebo ha interrotto il trattamento (36% vs 16%) o ha avuto riduzione del dosaggio (42% vs 22%). I più comuni eventi avversi associati ad olaparib che hanno portato ad interruzione o riduzione del dosaggio sono stati: vomito, nausea e affaticamento.

1.3.4 RUCAPARIB – mantenimento recidiva.

Efficacia (studio ARIEL3)¹⁵. RCT in doppio cieco di fase III condotto in donne adulte con recidiva di alto grado di carcinoma ovarico o carcinoma peritoneale primario o carcinoma alle tube di Falloppio, istologia sierosa o endometrioidale, con performance status ECOG 0-1. Le pazienti dovevano aver ricevuto almeno due precedenti chemio-Pt e avere malattia Pt-sensibile, ovvero documentata progressione radiologica ≥ 6 mesi dopo l'ultima dose della penultima chemio-Pt ricevuta ed essere in CR o PR all'ultima chemio-Pt ricevuta (almeno 4 cicli). Sono state escluse dallo studio pazienti precedentemente trattate con un inibitore di PARP.

Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere, entro 8 settimane dal termine dell'ultima chemio-Pt, trattamento di mantenimento con rucaparib (600 mg/bid, os) o placebo fino a progressione. La randomizzazione è stata stratificata per intervallo libero da trattamento dopo la penultima chemio-Pt (6-12 mesi vs > 12 mesi), per utilizzo di BEVA durante l'ultima o la penultima chemio-Pt (sì vs no) e per tipo di risposta all'ultima chemio-Pt (CR vs PR).

È stato pianificato l'arruolamento di 540 pazienti, di cui 180-200 con mutazione BRCA (di cui massimo 150 con mutazione BRCA deleteria germinale) e non più di 360 pazienti senza mutazione.

Endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore nelle seguenti coorti di efficacia: con mutazione di BRCA (deleteria germinale o somatica); HRD+ [mutate + non-mutate ad alta perdita di eterozigosi (high-LOH)]; ITT.

Sono state arruolate 564 pazienti in linea con quanto previsto in sede di calcolo dimensione campionaria, di cui: 196 BRCA (35%) mutate; 368 BRCAwt (di cui 158 high-LOH).

Complessivamente, le pazienti presentavano istologia sierosa (95%) ed endometrioidale (4%); il 36% ha ricevuto >2 chemio-Pt e circa il 23% ha ricevuti BEVA in linee precedenti.

All'analisi primaria, la PFS mediana è stata aumentata in modo statisticamente significativo in tutte le coorti di analisi, come mostrato in Tabella 1b.

Le pazienti trattate con rucaparib hanno mostrato un TFST mediano (Tabella 1b) prolungato¹⁶.

Sicurezza (ARIEL3)^{15,16}. La durata mediana di trattamento è stata 8,3 mesi nel gruppo in trattamento con rucaparib vs 5,5 mesi nelle pazienti trattate con placebo. La frequenza di eventi avversi (rucaparib vs placebo) è stata pari al 100% vs 96%.

Principali eventi avversi di grado 3 ($>5\%$) sono stati (rucaparib vs placebo): anemia o riduzione della concentrazione di emoglobina (21% vs 0%), aumento di ALT e AST (10% vs 0%), astenia o affaticamento (7% vs 3%), neutropenia o ridotta conta dei neutrofili (6% vs 1%).

Eventi avversi di grado 4 sono stati: trombocitopenia o ridotta conta delle piastrine (2% vs 0%), neutropenia o ridotta conta dei neutrofili (2% vs 1%), anemia o riduzione della concentrazione di emoglobina (1% vs 1%). Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta (rucaparib vs placebo) sono stati riportati nell'1% vs 0%.

La % di interruzione per eventi avversi è stata pari a 65% vs 10%. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento nel gruppo rucaparib sono stati trombocitopenia o riduzione delle piastrine (17%), anemia o diminuzione dell'emoglobina (15%), aumento di ALT o AST (10%) e nausea (10%), mentre l'evento avverso più comune che ha portato all'interruzione del trattamento nel gruppo placebo è stata astenia o affaticamento (3%).

2. PLACE IN THERAPY

Il place in therapy dei farmaci è rappresentato in Figura 1, tenendo conto per ciascun farmaco dei criteri di eleggibilità definiti nel rispettivo Registro AIFA, qualora previsto.

2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Prima linea (Tabella 1a):

L'utilizzo di BEVA in prima linea (BEVA+PTX+CARBO, seguito da BEVA monoterapia in mantenimento) ha apportato un vantaggio di PFS di 3,8 mesi vs sola chemio-PT senza mantenimento, in una popolazione non selezionata per mutazione di BRCA, con una riduzione del rischio di morte o progressione di circa il 30%.

L'utilizzo di olaparib come mantenimento dopo chemio-Pt primaria ha dimostrato un vantaggio di PFS vs placebo (endpoint primario: mediana non raggiunta a 4 anni vs 13,8 mesi con placebo), in pazienti con mutazione di BRCA1/2 (99% germinale), apportando una riduzione del rischio di morte o progressione del 70%, nettamente maggiore, al confronto indiretto, rispetto all'effetto di BEVA nella popolazione generale. Il trattamento con olaparib è stato associato ad una elevata frequenza di interruzione per eventi avversi e di riduzione della dose.

Nessuno dei due trattamenti, nel rispettivo studio, ha mostrato un vantaggio di OS. Data la diversa popolazione inclusa negli studi su BEVA e olaparib, rispettivamente non selezionata per mutazione vs mutata, è difficile ogni ulteriore confronto.

Recidive (Tabella 1b):

L'efficacia di BEVA è stata dimostrata in studi clinici condotti su pazienti non selezionate per mutazione di BRCA, con prima recidiva di malattia Pt-sensibile^(a). BEVA+CARBO+GEM, seguito da BEVA mantenimento, ha dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario) di 6 mesi vs solo CARBO+GEM, con riduzione del rischio di morte o progressione del 42%. Nello studio su BEVA+CARBO+PTX seguito da BEVA mantenimento, l'endpoint primario di OS non è stato raggiunto. Minore vantaggio di PFS al confronto indiretto.

Gli inibitori di PARP (niraparib, olaparib, rucaparib) sono stati studiati come monoterapia di mantenimento in pazienti già trattate con almeno due linee di chemio-Pt, in presenza di malattia Pt-sensibile^(a) e di CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt ricevuta. Tutti gli inibitori di PARP hanno dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario) vs mantenimento con placebo. In tutti i casi i dati di OS non sono ancora maturi.

Gli studi sugli inibitori di PARP si differenziano per tipologia di popolazione inclusa, con particolare riferimento allo stato mutazionale di BRCA e in tutti gli studi solo una minoranza di pazienti aveva ricevuto BEVA in una precedente linea di trattamento.

L'efficacia di olaparib compresse è stata dimostrata in pazienti con mutazione BRCA1/2 germinale (indicazione autorizzata per mutazione BRCA germinale o somatica), mentre l'efficacia di olaparib capsule è stata studiata in pazienti non selezionate per mutazione di BRCA e i dati nella popolazione BRCA mutata, in cui trova indicazione, sono riferiti ad una analisi retrospettiva post-hoc. Niraparib è stato studiato in pazienti con mutazione germinale di BRCA; senza mutazione germinale di BRCA ma HRD+ e senza mutazione germinale di BRCA in generale. Rucaparib è stato studiato in pazienti con e senza mutazione di BRCA (germinale+somatica).

I maggiori vantaggi di efficacia, ad un confronto indiretto, sono stati ottenuti con niraparib in presenza di mutazione germinale di BRCA1/2 seguito da olaparib compresse sempre in presenza di mutazione

germinale di BRCA1/2 e da rucaparib in presenza di mutazione di BRCA (germinale+somatica). In tutte queste categorie di pazienti la riduzione del rischio di morte o progressione rilevata è stata di circa il 70%. In tutti gli studi con inibitori di PARP, sono state pianificate analisi anticipate di PFS, data la bassa ricorrenza degli eventi attesi.

Gli inibitori di PARP sono stati associati ad un prolungamento del tempo al successivo primo trattamento, in linea con i vantaggi di PFS ottenuti.

Questi farmaci sono anche associati ad una elevata % di interruzione per eventi avversi e di riduzione di dosaggio. I principali eventi avversi di grado 3/4 associati sono di natura ematologica. Da segnalare anche l'ipertensione con niraparib e le tossicità gastrointestinali soprattutto in caso di olaparib compresse e rari casi di sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta.

^(a) Pt-sensibile: malattia che abbia mostrato CR o PR alla penultima chemio-Pt ricevuta e la cui recidiva sia insorta oltre 6 mesi dopo la conclusione della stessa penultima chemio-Pt (definizione in linea con quanto previsto dai Registri AIFA dei PARP-inibitori).

La modalità di utilizzo dei PARP-inibitori prevista dai rispettivi Registri AIFA riflette quanto consentito all'interno dei rispettivi studi clinici: utilizzo in pazienti in CR o PR all'ultima chemio-Pt ricevuta, con inizio terapia entro 8 settimane dopo l'ultima dose di tale chemio-Pt.

Tabella 1. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano in prima linea
Tabella 1a. evidenze di efficacia in prima linea

Terapia	Studio	Popolazione inclusa		Endpoint primario	OS mediana, mesi		PFS mediana, mesi		TFST mediano		Note/altri risultati
		Istologia	Stadio e fase malattia		Stato mutazione BRCA	Terapia	Controllo	Delta HR, p	Terapia	Controllo	
BEVA +PTX +CARBO +BEVA mant.	GOG-0218 ^{17,18,19} RCT fase III, doppio cieco	Adenocarcinoma sieroso (85%)	IIIb, IIIc, IV dopo chirurgia upfront o di intervallo	Pazienti non selezionate per mutazione	PFS	43,4* 41,1	HR 0,96; p = ns	14,1* 10,3	+3,8 HR 0,717; p<0,001	NR NR	/
OLAPARIB mant. (cpr)	SOLO1 ^{2,3,4} RCT fase III, doppio cieco	Sieroso (97%); Endometrioide solo 9 pz in braccio olaparib	III (81%) o IV chirurgia upfront (63%) o chirurgia d'intervallo (35%) in CR o PR a chemio-Pt primaria	BRCA 1/2m: germinale (99%) somatica solo 2 pazienti nel braccio olaparib	PFS	% a 3 anni: 84% % a 3 anni: 80%	HR 0,95 95%IC 0,60-1,53 ns	NR (% a 4 anni: 53%) 13,8 % a 4 anni: 11%	HR 0,30 p<0,001	51,8 15,1	+36,7 mesi HR 0,30 95% CI, 0,22-0,40

*Lo studio ha valutato sia BEVA+chemio-PT+BEVA mant. vs chemio-Pt che BEVA+chemio-PT+placebo mant. vs chemio-Pt. Nella tabella è stato riportato il solo confronto BEVA+chemio-PT+BEVA mant. Vs chemio-Pt, in quanto riferito allo schema di trattamento approvato in scheda tecnica e oggetto di valutazione.

BEVA: bevacizumab; **BRCAwt:** BRCA wild type; **CARBO:** carboplatino; **chemio-Pt:** chemioterapia a base platino; **CR:** risposta completa; **GEM:** gemcitabina; **gBRCA:** mutazione BRCA germinale; **ITT:** intention to treat; **ND:** non disponibile; **NR:** non raggiunto; **ns:** non significativo; **PTX:** paclitaxel; **PR:** risposta parziale; **Pt:** platino

Tabella 1b. evidenze di efficacia nelle recidive

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa			Endpoint primario	Controllo	Analisi	OS mediana, mesi			PFS mediana, mesi			TFS mediano, mesi			Note/altri risultati
		Grado e Istologia	Mutazione BRCA	Tipo recidiva				Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	
BEVA +CARBO +PTX +BEVA mant	GOG-0213 ²⁰ RCT fase III, Endometrioide in aperto	Sieroso 81% Endometrioide 7%	no selezione per mutazione	Prima recidiva, Pt-sensibile	OS	CARBO +PTX senza mant.	ITT	42,2	37,3	HR 0,828; p=ns	13,8	10,4	+3,4 mesi HR 0,628 p<0,0001	ND	ND	ND	Dato OS non aggiustato per fattori stratificazione; PFS aggiustata per fattori stratificazione
BEVA +CARBO +GEM +BEVA mant.	OCEANS ^{1, 22} RCT fase III, Endometrioide doppio cieco	Sieroso 81% Endometrioide 6%	no selezione per mutazione	Prima recidiva, Pt-sensibile	PFS	Placebo +CARBO +GEM +placebo mant.	ITT	33,6	32,9	HR 0,95; p=ns	12,4	8,4	+6,0 mesi HR 0,484 p<0,0001	ND	ND	ND	
NIRAPARIB	NOVA ^{5,6,7} RCT fase III, doppio cieco	a predominanza sierosa	BRCA 1/2 germinale n=203	Qualsiasi recidiva Pt-sensibile, in CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt	PFS	Placebo	gBRCA	NR	NR	NR	21,0	5,5	+15,5 mesi HR 0,27; p<0,001	21,0	8,4	+12,6 mesi HR 0,31 p<0,001	Nella coorte non-gBRCA era previsto test gerarchico per determinazione in ordine di pazienti HRD+, e poi pazienti totali.
NIRAPARIB	NOVA ^{5,6,7} RCT fase III, doppio cieco	a predominanza sierosa	BRCA 1/2 germinale n=350	Qualsiasi recidiva Pt-sensibile, in CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt	PFS	Placebo	non-gBRCA HRD+	NR	NR	NR	12,9	3,8	+9,1 mesi HR 0,38 p<0,001	ND	ND	ND	Alta % interruzione per eventi avversi e riduzione dose.
OLAPARIB (cps) mant. dopo chemio-Pt	STUDIO 19 ^{11,12,13,14} RCT fase II, doppio cieco	Alto grado Sieroso	Determinata post-hoc (51% BRCAm, n=136)	Qualsiasi recidiva Pt-sensibile, in CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt 5,7% pazienti trattate con BEVA in linee precedenti	PFS	Placebo	BRCA-mutati (analisi sottogruppo post-hoc)	34,9	30,2	HR 0,62; p=ns	11,2	4,3	+6,9 mesi HR 0,18; p < 0,0001	15,6	6,2	+9,4 mesi HR 0,33; p < 0,00001	Nella popolazione ITT, lo studio ha incontrato l'endpoint primario di PFS, senza mostrare differenze di OS Alta % interruzione per

eventi avversi e riduzione dose.							
<p>OLAPARIB (cpr) mant. Dopo chemio-Pt</p> <p>SOLO2^{8,9,10} RCT fase III, Sieroso circa doppio cieco 90%</p> <p>Alto grado;</p> <p>BRCA1/2 germinale</p> <p>Qualsiasi recidiva Pt-sensibile, in CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt</p> <p>PFS</p> <p>Placeto</p> <p>19% circa aveva ricevuto BEVA in una precedente linea</p>	<p>564 pz così ripartite</p> <p>196 pz (35%) BRCA mutate (germinali 24%; somatica 9%);</p> <p>368 (65%) BRCAwt (di cui 158 high-LOH)</p>	<p>ITT (gBRCA)</p>	<p>51,7</p> <p>38,8</p> <p>HR 0,74 p=ns</p>	<p>19,1</p> <p>5,5</p> <p>+13,6 mesi HR 0,30; p < 0,0001</p>	<p>27,4</p> <p>7,2</p> <p>+20,8 mesi HR 0,37; IC95% (0,28-0,48)</p>	<p>Alta % interruzione per eventi avversi e riduzione dose.</p>	
<p>RUCAPARIB</p> <p>ARIEL3^{15,16} RCT fase III, Sieroso (95%) doppio cieco</p> <p>Qualsiasi recidiva Pt-sensibile, in CR o PR dopo l'ultima chemio-Pt</p> <p>PFS</p> <p>placeto</p> <p>37% >2 precedenti chemio-Pt</p> <p>23% circa aveva ricevuto BEVA in una precedente linea e il.</p>	<p>BRCA- mutati (germinale +somatica)</p> <p>HRD+ (BRCA mutate +high-LOH)</p>	<p>ITT</p>	<p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p>	<p>16,6</p> <p>5,4</p> <p>+11,2 mesi HR 0,23; p < 0,0001</p>	<p>18,9</p> <p>7,2</p> <p>+11,7 mesi HR 0,28; p < 0,0001</p>	<p>Test gerarchico con analisi prima della coorte BRCA-mutata. Se significativa, poi analisi coorte HRD+ e infine ITT.</p>	
<p>Alta % interruzione per eventi avversi e riduzione dose.</p>	<p>12,4</p> <p>7,2</p> <p>+5,2 mesi HR 0,43; p < 0,0001</p>	<p>10,8</p> <p>5,4</p> <p>+5,4 mesi HR 0,36; p < 0,0001</p>	<p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p>	<p>16,4</p> <p>7,4</p> <p>+9,0 mesi HR 0,39; p < 0,0001</p>	<p>12,4</p> <p>7,2</p> <p>+5,2 mesi HR 0,43; p < 0,0001</p>	<p>Alta % interruzione per eventi avversi e riduzione dose.</p>	

BEVA: bevacizumab; **BRCAwt:** BRCA wild type; **CARBO:** carboplatino; **chemio-Pt:** chemioterapia a base platino; **CR:** risposta completa; **GEM:** gemcitabina; **gBRCA:** mutazione BRCA germinale; **high-LOH:** alta perdita di eterozigosi **HRD:** deficit della ricombinazione omologa; **ITT:** intention to treat; **ND:** non disponibile; **NR:** non raggiunto; **ns:** non significativo; **PR:** risposta parziale; **Pt:** platino; **PTX:** paclitaxel

2.1 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle sono state illustrate al Gruppo di lavoro che ne ha tenuto conto ai fini della Raccomandazione.

Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel presente Documento di Raccomandazione, ma vengono messe a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere.

Per confrontare i costi/ciclo dei farmaci, sono stati considerati, per ciascuna terapia, cicli di 21 giorni. Nel caso delle terapie infusive, sono stati considerati i costi del farmaco per mg, assumendo la possibilità di effettuare drug day, ottimizzando pertanto il consumo di farmaco. Laddove necessario, sono state considerate pazienti con peso corporeo di 65 kg e area superficie corporea 1,7 m².

Prima linea

E' stato effettuato un confronto tra la terapia a base di BEVA [induzione con BEVA+chemio-Pt seguita da mantenimento con BEVA monoterapia] e la terapia a base di chemio-Pt di induzione seguita da mantenimento con olaparib cpr.

Nella fase di induzione (massimo 6 cicli in entrambi i casi) i costi di BEVA+chemio-Pt sono nettamente più alti rispetto ad una terapia con sola chemio-Pt, i cui farmaci hanno costi ormai irrisori.

La fase di mantenimento di entrambe le terapie ha una durata massima consentita. Rispetto a BEVA, olaparib cpr ha un costo/ciclo per farmaco simile, a fronte di una durata massima circa doppia (35 cicli vs 16 cicli, normalizzati a 21 giorni). Pertanto, il costo farmaco massimo prevedibile per paziente (induzione+mantenimento), è nettamente più alto per la terapia chemio-Pt seguita da mantenimento con olaparib cpr, rispetto alla terapia contenente BEVA.

Olaparib cpr presenta il vantaggio di essere terapia orale e come tale non genera costi di somministrazione in fase di mantenimento, diversamente da BEVA in quanto terapia infusiva.

In caso di riduzione dosaggio per tossicità, i costi di olaparib cpr rimangono invariati.

Data l'assenza di dati maturi di efficacia per olaparib cpr, non sono stati possibili confronti farmacoeconomici.

Recidive

I confronti sono stati effettuati considerando olaparib cpr e non olaparib cps in quanto formulazione ormai in disuso (richiederebbe la somministrazione di 16 cps al giorno).

Per tutti e tre gli inibitori di PARP, sono previste in scheda tecnica possibili riduzioni di dosaggio per problemi di tollerabilità nel corso del trattamento. A tal proposito, si rileva che:

-niraparib a dose piena presenta il costo/ciclo per farmaco più alto di circa il 60% rispetto a quello degli altri PARP inibitori a dose piena; al diminuire del dosaggio il costo/ciclo di niraparib diminuisce proporzionalmente, allineandosi o addirittura risultando più basso di quello degli altri PARP-inibitori;

-per olaparib cpr, il costo/ciclo per farmaco a dose piena è allineato a quello di rucaparib a dose piena e rimane costante a prescindere dal dosaggio utilizzato;

-per rucaparib, sono previste tre dosi ridotte (500, 400 e 300 mg/bid), oltre alla massima raccomandata (600 mg/bid): il costo/ciclo rimane uguale al costo/ciclo della dose massima per le prime due riduzioni di dosaggio (500 mg/bid e 400 mg/bid) e si dimezza dimezzando la dose (300 mg/bid).

Nella fase di induzione (massimo 8-10 cicli in tutti i casi), le terapie a base di BEVA hanno sempre i costi più alti, in quanto prima dei PARP-inibitori deve essere utilizzata chemio-Pt da sola.

La fase di mantenimento di qualunque terapia deve essere somministrata fino a progressione, pertanto non è possibile prevedere durata e costi massimi. I PARP inibitori presentano il vantaggio di essere terapie orali e

come tali non generano costi di somministrazione nella fase di mantenimento, diversamente da BEVA in quanto terapia infusiva.

Alle dosi piene raccomandate, niraparib ha il costo/ciclo per farmaco più alto; olaparib cpr e rucaparib hanno costi/ciclo per farmaco tra loro sovrapponibili e solo di poco più alti di quello di BEVA. Le possibili riduzioni di dosaggio comportano un significativo abbattimento dei costi solo per niraparib e rucaparib.

Le analisi del rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) evidenziano che niraparib ha un ICER vs placebo più basso nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA, rispetto a quelle prive di mutazione germinale di BRCA.

Rucaparib presenta valori di ICER vs placebo più bassi nelle pazienti con mutazione BRCA rispetto a quelle totali non selezionate per mutazione.

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero delle pazienti con carcinoma epiteliale ovarico, peritoneale primitivo o delle tube di Falloppio potenzialmente eleggibili agli inibitori di PARP è stata effettuata a partire dal dato di incidenza generale della patologia in Regione Veneto, secondo il modello epidemiologico illustrato, unitamente al *place in therapy*, in Figura 1.

Circa 78 pazienti BRCA-mutate potrebbero essere potenzialmente eleggibili ad una chemio-Pt primaria e successivo olaparib mantenimento.

Nel setting delle recidive, si stima un massimo di circa 66 pazienti potenzialmente eleggibili a ricevere chemio-Pt, seguita da mantenimento con PARP-inibitori, qualora non ricevuti in linee precedenti.

METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1. Criteri PICOD di ricerca:

	Bevacizumab	Olaparib	Niraparib	Rucaparib
P (popolazione)	Pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario: (1) prima linea in stadio avanzato (IIIB, IIIC e IV, secondo FIGO) (2) prima recidiva se malattia Pt-sensibile	Pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario con mutazione germinale e/o somatica di BRCA1/2: (1) prima linea: in risposta completa o parziale a chemio-Pt di prima linea (2) con recidiva Pt-sensibile in risposta completa o parziale a chemio-Pt	Pazienti adulte con recidiva Pt-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, in risposta completa o parziale a chemio-Pt	Pazienti adulte con recidiva Pt-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta completa o parziale a chemio-Pt
I (intervento)	(1) in prima linea: BEVA+CARBO+PTX seguito da BEVA mantenimento (2) in recidiva: BEVA+CARBO+PTX seguito da BEVA mantenimento oppure BEVA+CARBO+GEM seguito da BEVA mantenimento	OLAPARIB monoterapia di mantenimento	NIRAPARIB monoterapia di mantenimento	RUCAPARIB monoterapia di mantenimento
C (controllo)	(1) in prima linea: chemio-Pt con/senza mantenimento con olaparib (2) in recidiva: chemio-Pt con/senza mantenimento con PARP-inibitore	(1) in prima linea: BEVA+CARBO+PTX seguito da BEVA mantenimento oppure chemio-Pt senza mantenimento (2) in recidiva: chemio-Pt con/senza mantenimento con altro PARP-inibitore oppure chemio-Pt+BEVA secondo indicazione	chemio-Pt con/senza mantenimento con altro PARP-inibitore oppure chemio-Pt+BEVA secondo indicazione	chemio-Pt con/senza mantenimento con altro PARP-inibitore oppure chemio-Pt+BEVA secondo indicazione
O (outcome)	Efficacia (PFS e OS); Sicurezza; Qualità della vita			
D (disegno dello studio)	Studio randomizzato e controllato (RCT)			

2. Ricerca dei sinonimi e codici associati ai farmaci più recenti:

Per i farmaci di nuova commercializzazione, la ricerca è stata effettuata considerando, oltre al nome principio attivo, anche i rispettivi “entry term(s)” nel dizionario Medical Subject Headings (MESH).

3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);

EMBASE via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>): solo pubblicazioni su Trials;

- **criteri di selezione delle pubblicazioni:**

per ciascun farmaco, sono state selezionate le pubblicazioni in extenso relative agli studi clinici rispondenti ai criteri del PICOD, mediante analisi del titolo, dell’abstract e, se necessario, del full-text di tutti i record risultanti dalla ricerca;

- **strategia di ricerca ed esiti:**

vedi Tabella 2.

I codici degli studi selezionati sono stati reperiti/verificati attraverso la consultazione del registro americano degli studi clinici “ClinicalTrials.gov” e del registro degli studi clinici in EU “EUDraCT”.

Gli esiti della revisione sistematica della letteratura sono illustrati in Tabella 2.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 10/09/2021

Tabella 2. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Publicazioni selezionate (n)
BEVACIZUMAB	PubMed	(bevacizumab OR mvasi OR avastin) AND ((carboplatin AND paclitaxel) OR (carboplatin AND gemcitabine)) AND ((ovarian cancer) OR (fallopian tube cancer) OR (peritoneal neoplasm)) AND (study OR trial)	196	(1) Prima linea <ul style="list-style-type: none"> • GOG-0218 (NCT00262847; 3 pubblicazioni^{17,18,19}) (2) Recidiva Pt-sensibile <ul style="list-style-type: none"> • GOG-0213 (NCT00565851; 1 pubblicazione²⁰) • OCEANS (NCT00434642; 2 pubblicazioni^{21,22})
	Embase via Cochrane CENTRAL		113	
OLAPARIB	PubMed	(olaparib OR "AZD 2281" OR AZD2281 OR "AZD-2281" OR AZD221 OR Lynparza) AND ((ovarian cancer) OR (fallopian tube cancer) OR (peritoneal neoplasm)) AND maintenance AND (study OR trial)	183	(1) con mutazione BRCA, dopo chemioterapia di I linea <ul style="list-style-type: none"> • SOLO1 (NCT01844986; 3 pubblicazioni^{2,3,4}) (2) Recidiva Pt-sensibile <ul style="list-style-type: none"> • SOLO2 (NCT01874353; 3 pubblicazioni^{8,9,10}) • Studio 19 (NCT00753545; 4 pubblicazioni^{11,12,13,14})
	Embase via Cochrane CENTRAL		125	
NIRAPARIB	PubMed	(niraparib OR zejula OR "MK 4827" OR MK4827 OR "MK-4827") AND ((ovarian cancer) OR (fallopian tube cancer) OR (peritoneal neoplasm)) AND maintenance AND (study OR trial)	98	Recidiva Pt-sensibile: <ul style="list-style-type: none"> • NOVA (NCT01847274; 3 pubblicazioni^{5,6,7})
	Embase via Cochrane CENTRAL		73	
RUCAPARIB	PubMed	(rucaparib OR "PF-01367338" OR rubraca OR "AG 014699" OR AG014699 OR "AG-014699") AND ((ovarian cancer) OR (fallopian tube cancer) OR (peritoneal neoplasm)) AND maintenance AND (study OR trial)	63	Recidiva Pt-sensibile: <ul style="list-style-type: none"> • ARIEL3 (NCT01968213; 2 pubblicazioni^{15,16})
	Embase via Cochrane CENTRAL		47	

BIBLIOGRAFIA

¹ Linee Guida AIOM 2019

² Moore K et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505

³ Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis. Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3528-3537

⁴ Friedlander M et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 632–42

⁵ Mirza MR et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154-64

⁶ Oza AM et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1117-1125

⁷ Matulonis UA et al. Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 37:3183-3191.

⁸ Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2

⁹ Poveda A et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 620–31

¹⁰ Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1126-1134

¹¹ Ledermann J. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–1392

¹² Lynparza (Olaparib) EMA Assessment Report EMA/CHMP/789139/2014

¹³ Ledermann J. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:852-61

¹⁴ Friedlander M et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119:1075–1085

¹⁵ Coleman RL et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1949–61

¹⁶ Ledermann JA et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2020; 21: 710–22

¹⁷ Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-2483

¹⁸ Tewari KS et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317-2328

¹⁹ Monk BJ et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):573-578

²⁰ Coleman RL et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779-791.

²¹ Aghajanian C et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-2045

²² Aghajanian C et al. Gynecologic Oncology Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Published online 2015