



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Indicazioni in esame:

trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.

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

Raccomandazione n. 22

data di redazione: maggio 2016

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

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

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

Supporto metodologico

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

Segreteria Scientifica

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

Segreteria

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

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

Riferimenti

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

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

METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

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

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

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

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

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

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

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

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

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

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

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

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

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

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

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	LYNPARZA®
Principio Attivo	Olaparib
Ditta Produttrice	AstraZeneca AB
ATC	L01XX46
Formulazione	Capsula rigida
Dosaggio	50 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici
Orfano	Sì
Innovazione terapeutica	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Olaparib è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL).
Prezzo SSN	448 capsule da 50 mg = € 5409,56*
Registro AIFA	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Età ≥ 18 anni; - Diagnosi di carcinoma ovarico epiteliale o carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma a primitività peritoneale; - Adenocarcinoma sieroso, di grado 2 (moderatamente differenziato) o 3 (scarsamente differenziato); - Mutazione di BRCA (nella linea germinale e/o somatica); - Almeno 2 precedenti linee di chemioterapia; - Malattia platino-sensibile (progressione a ≥ 6 mesi dalla precedente terapia a base di platino) - ≤ 8 settimane dall'assunzione dell'ultima dose della precedente terapia a base di platino; - Somministrazione del farmaco in monoterapia. <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Precedente terapia con altro inibitore di PARP

Gazzetta n. 96 del 26 aprile 2016 *Prezzo ex-factory al netto dell'IVA al 10%

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

E' raccomandato l'utilizzo di olaparib in pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino e che siano state pretrattate con bevacizumab?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: assenti o disponibili ma insoddisfacenti (l'alternativa è la sola chemioterapia senza mantenimento)

costo rispetto alle alternative: superiore (olaparib, in quanto terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino, comporta di per sè sempre un costo aggiuntivo rispetto alla sola chemioterapia utilizzata senza la terapia di mantenimento)

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (18 votanti presenti): 3 “Moderatamente raccomandato”, 12 “Raccomandato in casi selezionati”, 3 “Non raccomandato”.

Rapporto benefici/rischi: lo studio registrativo randomizzato e controllato di fase II è stato condotto in 265 pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (a prescindere dallo stato mutazionale di BRCA), di cui solo il 5,7% circa trattato in precedenza con bevacizumab. In un'analisi post-hoc condotta su 136 pazienti con BRCA mutato, la sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario) è stata di 11,2 vs 4,3 mesi (olaparib vs placebo HR 0,18; p<0,0001). Il trattamento con olaparib non è stato associato né a un miglioramento della sopravvivenza globale né a un miglioramento della qualità della vita.

Qualità delle evidenze: le evidenze non sono conclusive, in quanto basate su una analisi *post hoc* di uno studio per valutare l'efficacia di olaparib nella popolazione generale, a prescindere dallo stato mutazionale di BRCA. I risultati sono inoltre scarsamente trasferibili alle pazienti trattate in precedenza con bevacizumab, in quanto rappresentavano solo una minoranza del campione totale in studio.

Alternative terapeutiche: assenti o disponibili ma insoddisfacenti (l'alternativa è la sola chemioterapia senza mantenimento).

Costo rispetto alle alternative: superiore (olaparib, in quanto terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino, comporta di per sè sempre un costo aggiuntivo rispetto alla sola chemioterapia utilizzata senza la terapia di mantenimento).

Olaparib è una terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino per le recidive platino-sensibili, e può collocarsi in seconda o successive linee di trattamento.

Le evidenze a supporto di olaparib nelle pazienti con BRCA mutato non sono ad oggi conclusive, in considerazione della mancanza di uno studio *ad hoc* e della scarsa rappresentatività della popolazione oggetto del quesito.

In ogni caso, i risultati dello studio di fase III SOLO II, che sta valutando olaparib per l'indicazione in esame specificamente in pazienti con BRCA mutato, permetteranno di definire il rapporto benefici/rischi e il *place in therapy* del farmaco.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 2**

E' raccomandato l'utilizzo di olaparib in pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino e che non siano pretrattate con bevacizumab?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili (solo in seconda linea: potrebbe essere utilizzato un regime a base di bevacizumab). In tutte le altre linee l'alternativa è la sola chemioterapia senza mantenimento.

costo rispetto alle alternative: superiore (olaparib, in quanto terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino, comporta di per sé sempre un costo aggiuntivo rispetto alla sola chemioterapia utilizzata senza la terapia di mantenimento)

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (18 votanti presenti): 14 “Raccomandato in casi selezionati”, 4 “Non raccomandato”.

Rapporto benefici/rischi: lo studio registrativo randomizzato e controllato di fase II è stato condotto in 265 pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (a prescindere dallo stato mutazionale di BRCA). In un'analisi post-hoc condotta su 136 con BRCA mutato, la sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario) è stata di 11,2 vs 4,3 mesi (olaparib vs placebo HR 0,18; p<0,0001). Il trattamento con olaparib non è stato associato né a un miglioramento della sopravvivenza globale né a un miglioramento della qualità della vita.

Qualità delle evidenze: le evidenze non sono conclusive, in quanto basate su una analisi *post hoc* di uno studio per valutare l'efficacia di olaparib nella popolazione generale, a prescindere dallo stato mutazionale di BRCA.

Alternative terapeutiche: in pazienti non pretrattate in prima linea con bevacizumab, una alternativa alla chemioterapia più eventuale olaparib di mantenimento, solo in seconda linea, potrebbe essere bevacizumab associato a carboplatino + gemcitabina seguito da bevacizumab mantenimento.

Costo rispetto alle alternative: superiore (olaparib, in quanto terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino, comporta di per sé sempre un costo aggiuntivo rispetto alla sola chemioterapia utilizzata senza la terapia di mantenimento).

Olaparib è una terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino per le recidive platino-sensibili e può collocarsi in seconda o successive linee di trattamento.

Le evidenze a supporto di olaparib non sono ad oggi conclusive. I risultati dello studio di fase III SOLO II, che sta valutando olaparib per l'indicazione in esame specificamente in pazienti con BRCA mutato, permetteranno di definire il rapporto benefici/rischi e il *place in therapy* del farmaco.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Inquadramento della patologia e trattamenti standard

Il cancro all'ovaio interessa nell'80-90% dei casi donne in età compresa fra 20 e 65 anni. L'incidenza varia nelle diverse regioni geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America, dove si contano 15 nuovi casi anno ogni 100.000 donne.

I fattori di rischio sono principalmente di tipo endocrino (nulliparità, la terapia sostitutiva ormonale a base di estrogeni), ambientale (esposizione al talco, abuso di alcol, obesità) e familiare (storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio). Il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1,8% nella popolazione generale, e aumenta fino al 20-60% in presenza di mutazione di BRCA1 e BRCA2, geni che controllano la proliferazione cellulare e la riparazione di tratti cromosomici danneggiati.

Le neoplasie epiteliali rappresentano il 60% dei casi e sono classificate secondo il tipo cellulare (sieroso, mucinoso, endometriode, a cellule chiare, transazionale) e sottoclassificate in borderline (basso potenziale di malignità) e maligne (ad alto medio e basso grado di malignità) in base agli aspetti architetturali, alle caratteristiche nucleari ed alla presenza o assenza di invasione stromale.

Il 15-20% dei casi è interessato da neoplasie maligne, diagnosticate generalmente dopo i 40 anni di età; il 5-10% è caratterizzato da malignità intermedia (borderline) e riguarda prevalentemente donne giovani nella quarta e quinta decade¹.

Il carcinoma sieroso ad alto grado è biologicamente molto aggressivo e nell'80% dei casi circa si presenta alla diagnosi in stadio avanzato². La sopravvivenza globale a 5 anni della pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%, ma scende fino al 15-20% negli stadi avanzati III e IV della classificazione FIGO¹ (*Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie*)¹.

Lo standard di trattamento farmacologico di I linea in fase avanzata è la chemioterapia a base di composti del platino, con o senza l'aggiunta di bevacizumab. Qualora somministrato, bevacizumab potrebbe continuare come mantenimento^{1,3,4}.

Nell'arco dei primi due anni, circa il 70-80% delle pazienti con malattia avanzata sviluppa recidiva di malattia e necessita di una successiva linea di trattamento. La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum Free Interval, PFI). Le pazienti si distinguono in: **(i)** refrattarie a platino, se progrediscono durante la terapia o entro un mese dall'ultimo ciclo di platino, **(ii)** platino-resistenti, se PFI < 6 mesi, **(iii)** parzialmente platino-sensibili, se PFI 6-12 mesi, **(iv)** platino-sensibili se PFI > 12 mesi.

Le pazienti refrattarie o resistenti a platino hanno una prognosi sfavorevole, con una aspettativa di vita inferiore all'anno; la chemioterapia generalmente ha un'efficacia limitata.

Nelle pazienti platino-sensibili la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina peghilata). Una alternativa di seconda linea è bevacizumab, utilizzato in associazione a carboplatino e gemcitabina per sei cicli e continuato successivamente come terapia di mantenimento^{1,3}.

Ad oggi non esiste una terapia specifica per le pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato.

OLAPARIB

Olaparib è un potente inibitore dell'enzima umano poli-ADP-ribosio-polimerasi (PARP), un enzima coinvolto nei processi di riparazione del DNA⁵.

¹ Sistema di stadiazione che prevede quattro stadi, dallo stadio I (tumore localizzato alle ovaie) allo stadio IIV (presenza di metastasi a distanza)

Olaparib è metabolizzato principalmente da CYP3A4/5, pertanto non è raccomandata la somministrazione concomitante di potenti inibitori o induttori enzimatici. Olaparib inibisce il CYP3A4, pertanto è richiesta cautela nella co-somministrazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 e con finestra terapeutica ristretta.

Posologia: 400 mg (8 capsule) due volte al giorno, almeno un'ora dopo l'assunzione di cibo e astenendosi dal mangiare preferibilmente fino a 2 ore dopo. Il trattamento dovrebbe proseguire fino alla progressione della malattia. Le pazienti devono iniziare il trattamento con olaparib entro 8 settimane dall'assunzione dell'ultima dose del regime terapeutico contenente platino⁵.

•Efficacia

Uno studio randomizzato, controllato (RCT), di fase II (studio 019)⁶ è stato condotto in doppio cieco in pazienti con carcinoma ovarico o carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, sieroso di alto grado (grado 2-3) platino sensibileⁱⁱ e con ECOG Performance Status (PS)ⁱⁱⁱ 0-2. Le pazienti dovevano avere ricevuto due o più regimi chemioterapici contenenti platino (minimo quattro cicli di trattamento per ogni regime) e dovevano avere mostrato risposta (risposta completa o parziale) all'ultima chemioterapia a base di platino^{iv}. Erano escluse le pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate e che avevano ricevuto un precedente inibitore di PARP. Le pazienti erano reclutate a prescindere dallo stato mutazionale di BRCA (inizialmente noto solo per il 37% delle pazienti).

Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere olaparib (orale, 400 mg/bid) 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 (completa vs parziale), discendenza etnica (ebreo vs non-ebreo). Non era previsto cross-over da placebo a olaparib dopo progressione.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata dallo sperimentatore, nella popolazione intention-to-treat (ITT).

Sono state arruolate 265 pazienti⁶, di cui solo il 5,7% circa trattato in precedenza con bevacizumab⁸.

All'analisi primaria (153 eventi attesi), la PFS mediana è stata di 8,4 vs 4,8 mesi (olaparib vs placebo; HR 0,35; p<0,0001). La sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata aumentata da olaparib vs placebo in modo statisticamente significativo (29,8 vs 27,8 mesi; HR 0,88; p=0,442)⁷. Il tempo mediano alla successiva prima chemioterapia o morte è stato di 13,4 vs 6,7 mesi (HR 0,40; p <0,00001)⁸.

Successivamente è stato determinato retrospettivamente lo stato mutazionale di BRCA delle pazienti di cui erano disponibili i campioni genetici. E' stata condotta un'analisi post-hoc in 136 pazienti con BRCA mutato (74 con olaparib e 62 con placebo), da cui è risultata una PFS mediana (olaparib vs placebo) pari a 11,2 vs 4,3 mesi (HR 0,18; p<0,0001). Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di OS mediana (34,9 vs 27,8 mesi; HR 0,73; p=0,19)⁷.

E' da segnalare che quasi un quarto delle pazienti con mutazione BRCA in trattamento con placebo, dopo progressione, hanno ricevuto un successivo trattamento con un inibitore di PARP (classe di farmaci a cui appartiene lo stesso olaparib)⁸.

La qualità della vita (tra gli endpoint secondari dello studio) è stata valutata con tre specifici questionari: Functional assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index (FOSI), il Trial Outcome Index (TOI), e Functional assessment of Cancer Therapy Ovarian (FACT-O).

ⁱⁱ Platino-sensibile: con risposta oggettiva alla penultima chemioterapia a base di platino della durata di almeno 6 mesi.

ⁱⁱⁱ Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

^{iv} Risposta confermata secondo criteri RECIST 1.0 o criteri CA-125 secondo il Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG)

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra olaparib e placebo in relazione ai sintomi riferiti dalle pazienti o alla qualità della vita misurata sulla scala Health Related Quality of Life⁷.

•Sicurezza

Nella popolazione globale, la frequenza di eventi avversi totali (olaparib vs placebo) è stata pari a 97% vs 93%. Gli eventi avversi insorti con frequenza >10% nello studio 019 sono illustrati in Tabella 1. La frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 (olaparib vs placebo) è stata 40% vs 22%, quelli più frequenti con olaparib sono: fatigue, anemia, neutropenia, vomito, nausea e dolore alla schiena. La frequenza di eventi avversi seri (olaparib vs placebo) è stata 18% vs 9%, le interruzioni permanenti per eventi avversi 5% vs 2%⁷.

Tabella 1. Eventi avversi (incidenza≥10%) più frequenti nello studio 019

EA, %	OLP	PBO
Nausea	71	36
Fatigue	52	39
Vomito	34	14
Diarrea	27	24
Dolore addominale	25	27
Anemia	21	5
Cefalea	21	13
Costipazione	21	11
Riduzione appetito	21	13
Dispepsia	18	9
Tosse	18	10
Dolore addominale superiore	18	8
Artralgia	17	14
Dolore alla schiena	16	11
Disgeusia	16	6
Nasofaringite	15	11
Astenia	14	9
Vertigini	13	7
Distensione addominale	13	9
Neutropenia	5	4

Il profilo di tollerabilità di olaparib nelle pazienti con BRCA mutato è sovrapponibile a quello della popolazione generale in entrambi i gruppi di trattamento⁷.

Valutazione aspetti metodologici

Validità interna e rilevanza clinica. L'unica evidenza disponibile è una analisi *post hoc* di uno studio di fase II disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza nella popolazione generale. Lo stato mutazionale di BRCA è stato definito per la maggior parte delle pazienti retrospettivamente.

Altra criticità è la valutazione della PFS, endpoint primario surrogato, da parte dello sperimentatore e non da un valutatore indipendente in cieco.

Il cross-over non era consentito durante il periodo di trattamento dello studio, ma al suo completamento quasi un quarto di pazienti con mutazione BRCA in trattamento con placebo ha successivamente ricevuto un inibitore di PARP, ovvero un analogo di olaparib. L'uso di un secondo PARP inibitore nel gruppo con olaparib non era permesso; questo può aver alterato la reale stima di OS tra i due gruppi.

Analisi di trasferibilità. Le evidenze relative al sottogruppo di pazienti con BCRA mutato sono trasferibili a pazienti trattate con recidiva platino-sensibile^v responsiva all'ultima chemioterapia a base di platino (almeno quattro cicli), purché trattate entro otto settimane da quest'ultima.

I risultati non sono trasferibili a pazienti con ECOG > 2 e/o con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate, in quanto escluse dallo studio.

I risultati sono scarsamente trasferibili alle pazienti trattate in precedenza con bevacizumab, in quanto sottorappresentate (5,7% del campione totale in studio).

Il rapporto benefici/rischi e il *place in therapy* di olaparib saranno pienamente valutabili attraverso i risultati dello studio di fase III SOLO-2, che sta valutando l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento delle recidive platino-sensibili specificamente in pazienti con BCRA mutato⁹.

Place in therapy e costi

Olaparib è la prima terapia specifica per pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato e la prima terapia con indicazione di mantenimento per le recidive platino-sensibili dopo chemioterapia a base di platino. Secondo l'indicazione AIFA e criteri bloccanti del registro, olaparib può essere somministrato dopo almeno due precedenti regimi chemioterapici platinum-based.

Olaparib è una alternativa terapeutica per qualsiasi recidiva platino-sensibile, pertanto può collocarsi in seconda o successive linee di trattamento.

In pazienti non pretrattate in prima linea con bevacizumab, una alternativa di seconda linea alla chemioterapia più eventuale olaparib di mantenimento potrebbe essere bevacizumab associato a carboplatino e gemcitabina seguito da bevacizumab mantenimento. In linee successive alla seconda, in ogni caso, olaparib è l'unica terapia possibile come mantenimento.

La Figura 1 illustra il potenziale *place in therapy* di olaparib, ipotizzandone l'utilizzo fino alla terza linea (di fatto potrebbe essere utilizzato anche in linee successive). Sono mostrati diversi possibili scenari relativi a diverse tipologie di percorsi terapeutici e i costi associati.

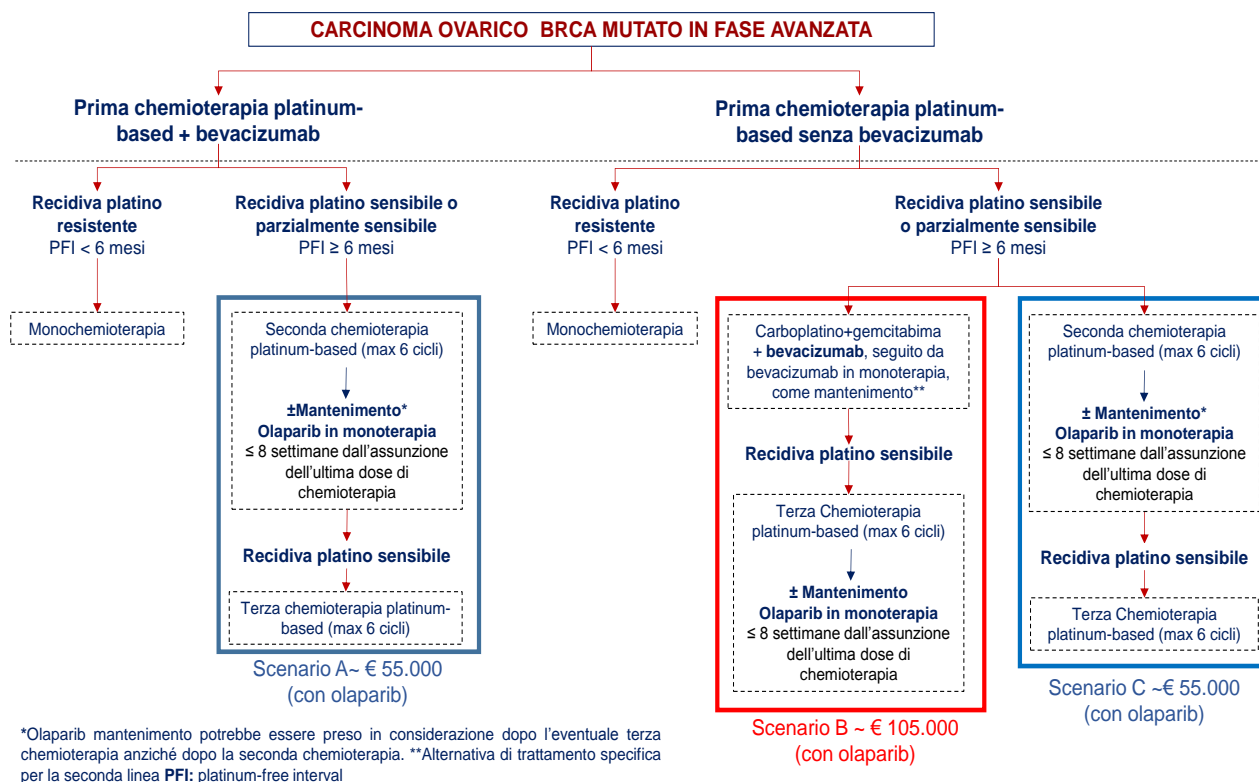
Olaparib, in quanto terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino, comporta di per sé sempre un costo aggiuntivo rispetto alla sola chemioterapia utilizzata senza la terapia di mantenimento.

Sono poi stati considerati due scenari: le pazienti trattate in prima linea con un regime a base di bevacizumab e le pazienti non trattate in prima linea con bevacizumab.

Nel caso delle pazienti non trattate con bevacizumab in prima linea, una alternativa di seconda linea alla sola chemioterapia a base di platino seguita da eventuale olaparib mantenimento, sarebbe l'utilizzo di bevacizumab, associato a sei cicli di chemioterapia (carboplatino + gemcitabina) e successivo trattamento con bevacizumab monoterapia fino a progressione. Questi due schemi terapeutici hanno complessivamente un costo simile.

^v Platino-sensibile: con risposta oggettiva alla penultima chemioterapia a base di platino della durata di almeno 6 mesi.

Figura 1. Place in therapy di olaparib. Olaparib è una alternativa terapeutica come trattamento di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino per qualsiasi recidiva platino-sensibile, pertanto può collocarsi in seconda o successive linee di trattamento. La figura illustra le alternative terapeutiche fino alla terza linea.



I costi della terapia di mantenimento a base di olaparib è illustrata in Tabella 2.

Tabella 2. Stima dei costi e della spesa

Farmaco	Schedula	Costo/ciclo*, €	Durata mediana di terapia**, mesi	Costo* mediano di terapia/paziente*, €
Olaparib	400 mg/bid fino a progressione	3.999,93°	11,2 (~13 cicli)	51.999 °°

*Prezzo al netto delle riduzioni di legge e dell’IVA 10% e di eventuali sconti negoziali; °Confezione da 112 capsule, necessari per 28 giorni di trattamento che si assume essere un ciclo di trattamento; **PFS mediana del sottogruppo BRCA mutato dello studio 019; °°Si è considerato il costo di 13 cicli interi. Il numero di cicli è stato ottenuto moltiplicando il numero di mesi per 30,4 e dividendo per il numero di giorni effettivi del ciclo.

In Tabella 3 sono riportati i costi di terapia relativi agli ipotetici scenari descritti in Figura 1. In caso di terapie infusionali sono stati calcolati i costi per mg, assumendo un allestimento centralizzato della terapia e pertanto l’assenza di spreco. Inoltre per le terapie infusionali è stato considerato anche il costo di somministrazione pari a €343, ovvero il costo della prestazione fornita dalla struttura, come da Nomenclatore Tariffario¹⁰.

Tabella 3. Costo degli scenari terapeutici A, B e C, descritti in Figura 1.

	Schema di trattamento	Farmaco	Schedula	Costo*/ciclo (somm), €	Durata mediana di terapia	Costo* mediano terapia/paziente (somm), €	
Scenario terapeutico A e C	II linea	Seconda chemioterapia platinum based	Paclitaxel	175 mg/m ² q21w	242 (343)	6 cicli	1.453 (2.058)
			Carboplatino	AUC5 q21w			
		+ olaparib mantenimento	Olaparib	400 mg/bid fino a progressione	4.000	11,2 mesi [°] (~13 cicli)	51.999 [°]
		Totale schema di II linea					53.452 (2.058)
	III linea	Terza chemioterapia platinum based	Paclitaxel	175 mg/m ² q21w	242 (343)	6 cicli	1.453 (2.058)
			Carboplatino	AUC5§ q21w			
	Totale schema di III linea					1.453 (2.058)	
	Totale percorso terapeutico A e C					54.905 (4.116)	
Scenario terapeutico B	II linea	Gemcitabina + Carboplatino + bevacizumab ¹¹	Gemcitabina	1000 mg/m ² X2 q21w	3.276 (686)	6 cicli	19.656 (4.116)
			Carboplatino	AUC 4 q21w			
		+ bevacizumab mantenimento	Bevacizumab	15 mg/kg q21w	2.895 (343)	12 cicli	34.744 (4.116)
			Bevacizumab	15 mg/kg q21w fino a progressione			
		Totale schema di II linea al lordo dell'accordo negoziale					54.400 (8.232)
		Totale schema di II linea al netto dell'accordo negoziale					51.795 (8.232)
	III linea	Terza chemioterapia platinum based	Paclitaxel	175 mg/m ² q21w	242 (343)	6 cicli	1.453 (2.058)
			Carboplatino	AUC5§ q21w			
+olaparib mantenimento		Olaparib	400 mg/bid fino a progressione	4.000	11,2 mesi (~13 cicli)	51.999 [°]	
		Totale schema di III					53.452 (2.058)
	Totale percorso terapeutico B					105.247 (10.290)	

*Prezzi al netto delle riduzioni di legge e dell'IVA 10% e di eventuali sconti negoziati. I costi delle terapie infusionali sono calcolati per mg, considerando soggetti di peso medio pari a 65 kg e superficie corporea pari a 1,7 m². §La dose di farmaco della chemioterapia è stata calcolata con la formula di Calvert, avendo come target AUC5 e AUC4 (area sotto la curva di concentrazione del farmaco target a 5 o 4 mg/mL/min) e considerando i seguenti parametri: età mediana da studio clinico, livelli di creatinina sierica (0,8 mg/dL), peso medio di 65 kg. °Si è considerato il costo di 13 cicli interi da 28 giorni. Il numero di cicli è stato ottenuto moltiplicando il numero di mesi per 30,4 e dividendo per il numero di giorni effettivi del ciclo. **q21w**: ogni 21 giorni.

BIBLIOGRAFIA

¹ AIOM. Linee guida Tumori dell'ovaio Edizione 2015.

² Prat J for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2014; 124:1-5

³ Ledermann J.A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013

⁴ du Bois A et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.

⁵ Olaparib (Lynparza). Riassunto delle caratteristiche del Prodotto

⁶ Ledermann J. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–1392

⁷ 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.

⁸ Olaparib (Lynparza) EPAR di EMA.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353?cond=ovarian&intr=olaparib&phase=2&rank=3>. Accesso del 14/06/2016

¹⁰ Nomenclatore Tariffario della Regione del Veneto - Decreto n. 47 del 22.5.2013

¹¹ 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 Jun 10; 30(17): 2039–2045