Report HTA

Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, avanzato (stadio FIGO III e IV) di alto grado in pazienti adulte, in risposta completa o parziale a chemioterapia con platino di prima linea

NIRAPARIB (ZEJULA®)
Monoterapia di mantenimento

OLAPARIB (LYNPARZA®)
in associazione a bevacizumab come terapia di mantenimento dopo chemioterapia contenente bevacizumab, in presenza di deficit di ricombinazione omologa (HRD+), definito dalla presenza di mutazione BRCA1/2 e/o instabilità genomica

Data di aggiornamento luglio 2022

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci oncologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR 36/2019 nella seduta del 21.07.2022

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto del Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 58/2022

Membri

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
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	Farmacista esperta
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	Esperto in Farmacologia
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
TABELLI VALENTINA	Responsabile U.O.S. Unità Farmaci Antiblastici, AULSS 8 Berica
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 Tecnico-Scientifica

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

Supporto Metodologico

Anna Cavazzana – UOC HTA, Azienda Zero
Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero
Gabriela Annaloro – UOC HTA, Azienda Zero
Miriana Urettini - UOC HTA, Azienda Zero

Hanno inoltre collaborato in qualità di referenti clinici per la stesura del documento:

Grazia Artioli – Oncologia, AULSS 2 Marca Trevigiana;
Veronica Parolin – Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
Giulia Tasca - Oncologia 2, IRCCS IOV;
Rocco De Vivo – Oncologia, AULSS 8 Berica

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto
email: hta@azero.veneto.it

Indice

ABBREVIAZIONI 4
1. SCHEDA FARMACI – Carcinoma ovarico – prima linea di mantenimento 5
2. EFFICACIA/SICUREZZA 6
2.1 Inquadramento della patologia 6
2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza 7
2.2.1 Niraparib 7
2.2.2 Olaparib+Bevacizumab 8
3. Valutazioni critiche delle evidenze 8
4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI 10
4.1 Definizione dei competitor e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 10
4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze (Tabella 2) 12
4.3 Stima della popolazione target 13
4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci 13
4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità – Tabella 4) 13
5. IMPATTO DI BUDGET 16
6. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETERATURA 22
BIBLIOGRAFIA 23

ABBREVIAZIONI

BRCA1/2m	BRCA1/2 mutato
BRCAwt	BRCA wild type
HR	hazard ratio
NIRA	niraparib
OLA	olaparib
OS	sopravvivenza globale
PFS	sopravvivenza libera da progressione
RCT	Studio randomizzato e controllato

1. SCHEDA FARMACI – Carcinoma ovarico – prima linea di mantenimento

Principio Attivo	**Niraparib**	**Olaparib (compresse)**
Nome Commerciale	**ZEJULA[1]**	**LYNPARZA[2]**
Ditta Produttrice	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	AstraZeneca AB
ATC	L01XK02	L01XK01
Formulazione	Capsule rigide	Compresse
Dosaggio	100 mg	100 mg; 150 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, inibitori di PARP	Agenti antineoplastici, inibitori di PARP
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino	Trattamento di mantenimento, in associazione a bevacizumab, di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino + bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (HRD+), definito dalla presenza di una mutazione BRCA1/2 e/o di instabilità genomica. **Limitazione AIFA:** rimborsato solo nei casi HRD+/BRACA-non-mutati
Posologia	Dose raccomandata: 200 mg/die, os, fino a progressione o tossicità Se peso > 77 kg e conta piastrinica al basale > 150.000/µL: 300 mg/die, os, fino a progressione o tossicità	**Olaparib**: 300 mg bid, per os, fino a progressione o tossicità inaccettabile (max 26 cicli da 28 gg solo se risposta completa a chirurgia e trattamento a base platino **+Bevacizumab:** 15 mg/kg, ev, q3w, max 20 infusioni
Innovazione terapeutica	Innovatività condizionata solo per pazienti BRCA mutate	Innovatività condizionata
Farmaco orfano	No	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H
Classificazione ai fini della fornitura	RNRL - prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo	RNRL - prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo
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
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, alle strutture sanitarie pubbliche e private convenzionate	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, alle strutture sanitarie pubbliche e private convenzionate
Registro AIFA	Sì **Criteri di eleggibilità**: •età ≥ 18 anni; •carcinoma ovaio epiteliale alto grado avanzato (stadio FIGO III-IV), cancro tuba falloppio o peritoneale primitivo; • istologia: adenocarcinoma sieroso o endometrioide; •grado istologico 2 o 3; •in risposta completa o parziale (RECIST) a chemioterapia di prima linea a base Pt (almeno 6 cicli, inclusi 2 eventuali cicli post-operatori dopo intervento chirurgico di debulking a intervalli; •inizio terapia <12 settimane dall'ultima dose della chemioterapia di prima linea. **Criteri di esclusione**: •precedente assunzione di bevacizumab in mantenimento;	Sì **Criteri di eleggibilità:** •età ≥ 18 anni; •carcinoma ovaio epiteliale alto grado avanzato (stadio FIGO III-IV), cancro tuba falloppio o peritoneale primitivo; •istologia: adenocarcinoma sieroso o endometrioide; •grado istologico 2 o 3; •stato HRD+/BRCA wt; •in risposta completa o parziale (RECIST) a chemioterapia di prima linea a base Pt, contenente bevacizumab (•inizio terapia <8 settimane dall'ultima dose della chemioterapia di prima linea. **Criteri di esclusione:** •precedente trattamento con inibitore di PARP; •insufficienza epatica grave o Child Pugh C; •insufficienza renale terminale

[1] GU Serie Generale n. 290 del 06.12.2021; [2] GU Serie Generale n.64 del 17-03-2022

2. EFFICACIA/SICUREZZA

2.1 Inquadramento della patologia

Il cancro all'ovaio, nell'80-90% dei casi, interessa donne di età compresa tra i 20 e 65 anni; nel 15-20% dei casi è maligno, e di questi il 90% è diagnosticato in pazienti ultraquarantenni.
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, endometrioide, 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 endometrioide (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 endometrioide; 16,6% in quelle con istologia sierosa; 17,1% in pazienti con carcinoma sieroso ad alto grado[1].
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.
Ad oggi, nessuna terapia ha dimostrato un vantaggio in termini di OS in termini di endpoint primario.
Nessuna terapia ad oggi ha dimostrato un vantaggio di OS come endpoint primario.

I PRP inibitori[2,3]

Nelle cellule normali, la via di riparazione per ricombinazione omologa è efficace nel riparare i doppi filamenti di DNA. Nelle cellule tumorali, i meccanismi di riparazione del DNA potrebbero essere compromessi qualora assenti alcune componenti critiche, quali BRCA1 o 2, o in presenza di instabilità genomica. In entrambi in questi casi, si parla di deficit della ricombinazione omologa (HRD).
Gli enzimi PARP sono coinvolti nei meccanismi di riparazione dei filamenti di DNA. In condizioni normali, tali enzimi sono associati al DNA e, in caso di errori nelle sequenze nucleotidiche, il complesso PARP-DNA si dissocia allo scopo di consentire le riparazioni dei filamenti.
Gli inibitori di PARP agiscono bloccando la dissociazione del complesso DNA-PARP, impedendo i normali meccanismi di riparazione del DNA, determinando danni al DNA, apoptosi e morte cellulare.
Niraparib e rucaparib sono inibitori di PARP già da tempo approvati e rimborsati come monoterapia di mantenimento delle recidive platino-sensibili. Olaparib è un altro inibitore di PARP, già approvato e rimborsato come monoterapia di mantenimento sia delle recidive platino-sensibili, sia dopo chemio-Pt di prima linea, in entrambi i casi solo in pazienti BRCA-mutate.
Di recente, olaparib e niraparib hanno ottenuto una estensione delle proprie indicazioni come terapie di mantenimento in prima linea: olaparib in associazione a bevacizumab è stato autorizzato e rimborsato nelle pazienti HRD+/BRCA wt e niraparib monoterapia è stato autorizzato e rimborsato in tutte le pazienti a preszcindere da stato HRD e/o mutazioni.

2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza

2.2.1 Niraparib

● **Sintesi di efficacia - Studio PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012**[4] - RCT di fase III di superiorità vs placebo, condotto in doppio cieco su pazienti adulte affette da carcinoma ovarico, peritoneale o delle Tube di Falloppio, di alto grado, avanzato (stadio FIGO III o IV), ad istologia sierosa o endometrioide, in risposta completa o parziale dopo 6-9 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino. Le pazienti sono state arruolate a prescindere dallo stato HRD. Lo stato HRD è stato indagato in tutte le pazienti arruolate ed è stato definito positivo (HRD+) in presenza di mutazioni deleterie di BRCA e/o instabilità genomica[i]).

Entro 12 settimane dal completamento della chemioterapia di prima linea, le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere niraparib (300 o 200 mg/die, per os, in base a conta piastrinica basale[ii]), o placebo, per un massimo di 36 mesi, con stratificazione per: risposta alla chemioterapia di prima linea (completa vs parziale); precedente chemioterapia neoadiuvante (sì vs no); stato HRD (HRD+ vs HRD- vs non determinato). Il cross-over non era consentito.

Endpoint primario era la PFS nel sottogruppo HRD+ e nella popolazione totale a prescindere da stato HRD e/o mutazioni, mediante test gerarchico. Endpoint secondari erano OS, TTST e PFS2.

Sono state arruolate 733 pazienti totali (età mediana 62; ECOG 0-1), di cui circa 70% con risposta completa alla chemioterapia di prima linea, circa 57% allo stadio IIIc, circa 35% stadio IV e circa 67% aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante.

Le pazienti HRD+ erano 373 (51% del totale; età mediana 58; ECOG 0-1), di cui circa 74% con risposta completa alla chemioterapia di prima linea, circa 55% allo stadio IIIc; le pazienti allo stadio IV erano 34.8% nel braccio niraparib vs 38,1% in quello placebo; circa 63% aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante. Le pazienti BRCA-mutate erano 223, ovvero circa il 60% del campione HRD+ e circa il 30% del totale.

Dopo un follow-up mediano di 13,8 mesi, è stata incontrata la superiorità di niraparib vs placebo (analisi finale) sia nella popolazione HRD+ che nella popolazione totale a prescindere da HRD, con una riduzione del rischio di morte o progressione, rispettivamente, del 57% (HR 0,43; p<0,0001) e del 38% (HR 0,62; p<0,0001). Ulteriori dettagli e analisi di sottogruppo sono illustrate in Tabella 2.

All'analisi ad interim di OS, prevista all'analisi finale di PFS, è stata stimata una OS a 2 anni (niraparib vs placebo) pari a 91% vs 85% nella popolazione HRD+ (HR morte 0,61; IC95% non significativo) e 84% vs 77% nella popolazione totale (HR morte 0,70; IC95% non significativo).

Non sono disponibili dati di OS più maturi.

Non sono state evidenziate differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita.

Ulteriori dettagli e analisi di sottogruppo sono illustrate in Tabella 2.

● **Sintesi di sicurezza** · Nello studio PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012[4], la frequenza di eventi avversi di qualsiasi grado (niraparib vs placebo) è stata pari a 98,8% vs 91,8% e i più frequenti (>25%) sono stati: anemia (63,4% vs 17,6%), nausea (57,4% vs 27,5%), trombocitopenia (45,9% vs 3,7%), costipazione (39,0% vs 18,9%), fatica (34,7% vs 29,5%), riduzione conta piastrinica (27,5% vs 1,2%), neutropenia (26,4% vs 6,6%), mal di testa (26,0% vs 14,8%), insonnia (24,6% vs 14,3%), vomito (22,3% vs 11,9%) e dolori addominali (21,9% vs 30,7%). Tra gli eventi avversi meno frequenti anche dispnea (18,2% vs 12,3%) e ipertensione (16,9% vs 7,0%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata pari a 71% vs 19% e i più frequenti (>5% nel braccio niraparib) sono stati: anemia (31,0% vs 1,6%), trombocitopenia (28,7% vs 0,4%), riduzione conta piastrinica (13,0% vs 0%), neutropenia (12,8% vs 1,2%); riduzione conta neutrofili (7,6% vs 0); ipertensione (6,0% vs 1,2%).

La frequenza di eventi avversi seri è stata pari a 32,2% vs. 13,1%.

---

[i] Lo stato HRD+ è stato definito da instabilità genomica e/o mutazione germinale BRCA1/2 ed è stato indagato retrospettivamente. L'instabilità genomica era determinata su campioni di tumore, mediante test myChoice® HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories, Inc; punteggio da 1 a 100) ed era definita da punteggio >42.

[ii] Posologia niraparib: 200 mg/die se peso <77 kg o conta piastrinica al basale <150.000/µL; 300 mg/die se peso≥77 kg e conta priastrinica basale ≥150.000/µL.

La frequenza di riduzione della dose a causa di eventi avversi è stata del 70,8% vs. 8,2%.
La frequenza di interruzione dello studio per eventi avversi è stata pari a 12% vs. 2,5%. Nel braccio niraparib, le cause principali di interruzione riportate sono stati eventi mielosoppressivi [trombocitopenia (4,3%); neutropenia (1,9%); leucopenia (2,1%); anemia (1,9%)] e un caso di sindrome mielodisplastica.

2.2.2 Olaparib+Bevacizumab

● **Sintesi di efficacia - Studio PAOLA-1**[5] **-** RCT fase III di superiorità vs placebo, condotto in doppio cieco su pazienti adulte (ECOG 0-1) affette da carcinoma ovarico, peritoneale o delle Tube di Falloppio, di alto grado, avanzato (stadio FIGO III o IV), ad istologia sierosa od endometrioide, a prescindere da stato HRD e/o mutazioni di BRCA; altri tumori ovarici epiteliali non mucinosi erano eleggibili in presenza di mutazione germinale BRCA 1 o 2. La malattia doveva essere in risposta completa o parziale dopo 6-9 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino + taxano + bevacizumab, ma a prescindere dalla presenza di malattia residua dopo chirurgia. Lo stato HRD è stato indagato in tutte le pazienti arruolate ed è stato definito positivo (HRD+) in presenza di mutazioni deleterie di BRCA e/o instabilità genomica[iii].
Dopo 3-9 settimane dall'ultima dose di chemioterapia di prima linea, le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere olaparib compresse (300 mg/bid, per os) o placebo, per un massimo di 24 mesi o fino a tossicità o progressione. In entrambi i bracci, le pazienti hanno ricevuto BEVA, prima associato alla chemioterapia di induzione e poi in mantenimento (15 mg/kg q3w), per un numero complessivo massimo di 15 cicli. La randomizzazione è stata stratificata per risposta a chemioterapia I linea (completa vs parziale) e per mutazione BRCA.
Endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore nella popolazione generale, a prescindere da stato HRD e/o mutazioni.
Sono state arruolate 806 pazienti totali (età mediana 61), di cui circa 53% senza eviudenza di malattia dopo chirurgia; 20% in risposta completa a chemioterapia di prima linea; circa 27% in risposta parziale a chemioterapia di prima linea; circa 30% allo stadio FIGO IV e circa 67% aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante; circa il 30% presentava mutazione di BRCA. Lo stato HRD era positivo nel 48%; negativo nel 34% e non noto nel 18%.
Dopo un follow-up mediano di 22,9 mesi (analisi finale primaria), è stato incontrato l'endpoint primario. Olaparib ha ridotto il rischio di morte o progressione nella popolazione ITT del 41% (HR 0,59; p<0,001).
I dati di OS non sono maturi. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita. Il tempo al successivo trattamento è stato di 24,8 mesi vs. 18,5 mesi.
Ulteriori dettagli e analisi di sottogruppo sono illustrate in Tabella 2.

● **Sintesi di sicurezza**

La durata mediana di trattamento (olaparib vs placebo) è stata pari a 17,3 vs 15,6 mesi per olaparib e 11,0 vs 10,6 mesi per bevacizumab.
La frequenza di eventi avversi di qualsiasi grado (OLA+BEVA vs placebo+BEVA) è stata pari a 99% vs. 96% e i più frequenti (>20% nel braccio olaparib) sono stati: fatica o astenia (53% vs 32), nausea (53% vs 22%), ipertensione (46% vs 60%), anemia (41% vs10%), linfopenia (24% vs 9%), artralgia (22% vs 24%), vomito (22% vs 11%).
La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata pari a 57% vs 51% e i più frequenti (≥2% nel braccio olaparib) sono stati: ipertensione (19% vs 30%), anemia (17% vs <1%), linfopenia (7% vs 1%), neutropenia (6% vs 3%), fatica o astenia (5% vs 1%); nausea (2% vs 1%); diarrea (2% vs 2%); leucopenia (2% vs 1%); trombocitopenia (2% vs <1%).
La frequenza di interruzione dello per eventi avversi è stata pari a 20% vs. 6%.
La frequenza di riduzione della dose a causa di eventi avversi è stata pari a 41% vs. 7%.

3. Valutazioni critiche delle evidenze

[iii] Lo stato HRD+ è stato definito da instabilità genomica e/o mutazione germinale BRCA1/2 ed è stato indagato retrospettivamente. L'instabilità genomica era determinata su campioni di tumore, mediante test myChoice® HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories, Inc; punteggio da 1 a 100) ed era definita da punteggio >42.

		Niraparib monoterapia Monoterapia mantenimento I linea dopo chemio-Pt		**Olaparib+Bevacizumab** Mantenimento I linea dopo chemio-Pt+bevacizumab
Setting rimborsato		**BRCA1/2m**	**BRCA wt**	**HRD^{+}/BRCAwt**
Innovatività AIFA		Innovatività condizionata	Non innovativo	Innovatività condizionata
Presenza Report innovatività AIFA		**Si**	**Si**	**Si**
Accesso al Fondo innovativi		No	No	No
Criteri prescrittivi AIFA		Vedi Scheda Farmaco	Vedi Scheda Farmaco	Vedi Scheda Farmaco
Valore terapeutico aggiunto	**Bisogno terapeutico**	MODERATO	MODERATO^^	MODERATO
	Valore terapeutico aggiunto (*informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 4.1)*	MODERATO	NON VALUTABILE	MODERATO
	Qualità evidenze	MODERATO	MODERATO	MODERATO

4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI

4.1 Definizione dei competitor e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

L'ingresso delle nuove indicazioni di olaparib e niraparib comporta una ridefinizione del place in therapy dei farmaci per il carcinoma ovarico (Figura 1). Tenendo conto dei criteri di rimborsabilità dei farmaci, secondo rispettivi Registri AIFA, è possibile distinguere tre setting di utilizzo delle terapie di prima linea, che ci permettono di evidenziare correttamente i competitor delle nuove terapie, come indicato in Tabella 1.

Tabella 1. Principali competitor delle nuove terapie

		Principali terapie di mantenimento di I linea considerate competitor Suddivisi per setting di utilizzo		
		BRCA1/2-mutato	**HRD-/BRCA wt**	**HRD+ / BRCA wt**
Nuove terapie di mantenimento dopo chemio-Pt di I linea	**NIRAPARIB monoterapia**	OLAPARIB* monoterapia (Innovativo – nel Fondo da 18/03/2022 a 31/12/2023)	BEVA monoterapia di mantenimento (solo dopo CARBO+PACLI+BEVA)	OLAPARIB* +BEVACIZUMAB (solo dopo chemio-Pt + bevacizumab)
	OLAPARIB* +BEVA	*Non indicato*	*Non indicato*	NIRAPARIB mono

*E' indicata la sola formulazione in compresse.

Le evidenze dei farmaci sono illustrate in Tabella 2.

Tabella 2. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre terapie utilizzabili nel contesto italiano

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa			Endpoint primario	Controllo	Analisi	PFS mediana, mesi			OS mediana, mesi			Note
		Diagnosi	Istologia	HRD+ e mutazione BRCA				Farmaco	Controllo	Delta mesi HR, p	Farmaco	Controllo	Delta mesi HR, p	
Niraparib dopo chemio-Pt I linea	**PRIMA**[4] RCT doppio cieco, fase III a 2 bracci N= 733	Pz adulte (età mediana 62) con K ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, di grado elevato; avanzato (stadio FIGO III e IV); in RC o RP a chemio-Pt di prima linea	Sieroso (>90%) Endometrioide (circa 12%) Altro (circa 6%)	HRD+* = 373 (51% del totale), di cui: -223 BRCAm -150 BRCAwt	**PFS** in HRD+ e a prescindere da HRD / mutazioni	Placebo mant.	A prescindere da HRD e/o mutazioni	13,8	8,2	+5,6 HR 0,62; p<0,001	NR (84% a 24 mesi)	NR (77% a 24 mesi)	HR 0,70 ns	- FUP mediano: 13,8 mesi - TFST: ND - Principali AEs di grado ≥ 3: anemia, trombocitopenia, riduzione della conta piastrinica, neutropenia. - Interruzioni per AEs:12% vs. 2.5%
							HRD+ (instabilità genomica* e/o BRCA1/2m)	21,9	10,4	+11,5 HR 0,43; p<0,001	NR (91% a 24 mesi)	NR (85% a 24 mesi)	HR 0,61 ns	
							HRD+*/BRCA1/2m	22,1	10,9	+11,2 HR 0,40; p<0,001				
							HRD+*/BRCA-wt	19,6	8,2	+11,4 HR 0,50; p=0,006				
							HRD-*	8,1	5,4	+2,7 HR 0,68 p	NR (81% a 24 mesi)	NR (59% a 24 mesi)	HR 0,51 ns	
OLA cpr +BEVA dopo chemio-Pt+BEVA I linea	**PAOLA-1**[5] RCT doppio cieco, fase III a 2 bracci N=806	Pz adulte (età mediana 61), con K ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, grado elevato; avanzato (stadio FIGO III e IV); in RC o RP chemio-Pt (+taxano+BEVA) di prima linea.	Sieroso (>90%) Endometrioide (circa 2,5%), Altro (circa 2%)	HRD+ (instabilità genomica e/o BRCAm): 48% del totale BRCA1/2m: 30% del totale	**PFS** a prescindere da stato HRD e/ mutazioni	Placebo +BEVA mant.	A prescindere da stato HRD e/ mutazioni (analisi primaria)	22,1	16,6	+5,5 HR 0,59 p<0,001	ND	ND	/	- FUP mediano: 22,9 mesi - TFST: 24,8 vs.18,5 mesi - Principali AEs di grado ≥3: ipertensione, anemia, linfopenia, neutropenia. - Interruzioni per AEs:
							HRD*+/BRCA1/2m	37,2	17,7	+19,5 HR 0,33 (95%CI 0,25-0,45)	ND	ND	/	
							HRD*+/BRCA-wt	28,1	16,6	+11,5 HR 0,43 (95%CI 0,28–0,66)	ND	ND	/	
OLA cpr mant. dopo chemio-Pt I linea	**SOLO1**[vi,vii,viiix] RCT fase III, doppio cieco a 2 bracci N=391	Pz adulte (età mediana 53), con K ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, grado elevato; avanzato (stadio FIGO III e IV); BRCA1/2m (germinale); in RC o RP a chemio-Pt di prima linea.	Sieroso (>90%); Endometrioide solo 9 pz in braccio olaparib	100% BRCA 1/2m: (99% germinale)	**PFS**	Placebo	BRCA1/2m (ITT)	56,0	13,8	+42,2 HR 0,33 (95% CI 0,25–0,43)	NR (84% a 3 anni)	NR (80% a 3 anni)	HR 0,95 ns	- FUP mediano: 4,8 anni -TFST: NR vs.15,1 mesi (liberi da evento a 5 anni 52% vs. 23%) - Principali AEs di grado ≥3: anemia, neutropenia. - Interruzioni per AEs: 12% vs. 2%
BEVA +PTX +CARBO +BEVA mant.	**GOG-0218**[x,xi,xii] RCT fase III, doppio cieco a 3 bracci** N=1.873**	Pz adulte (età mediana 60), con K ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, stadio III (non resecabile) e IV	Sieroso (circa 84%) Endometrioide (circa 3%) Altro (circa 13%)	ND	**PFS****	Placebo +PTX +CARBO +Placebo mant.	A prescindere da HRD e/o mutazioni	14,1**	10,3	+3,8 HR 0,717; p<0,001	43,4**	41,1	HR 0,96; ns	-FUP mediano: circa 8,6 anni; - TFST: ND -AEs più frequenti: ipertensione (grado≥2); dolore (grado≥2); tromboembolismo venoso (tutti i gradi)

*****Stato HRD+ è definito da instabilità genomica e/o mutazione germinale BRCA1/2. Lo stato HRD è stato indagato retrospettivamente e l'instabilità genomica era determinata su campioni di tumore, mediante test myChoice® HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories, Inc) ed era definita da punteggio ≥42. **Lo studio ha valutato vs controllo entrambe le seguenti terapie: BEVA+chemio-Pt+BEVA mantenimento e BEVA+chemio-Pt+placebo mantenimento. Nella tabella è stato riportato il risultato del solo BEVA+chemio-Pt+BEVA mant, in quanto schema approvato e oggetto di valutazione. **AEs**: eventi avversi**; BEVA:** bevacizumab; **BRCA1/2m**: BRCA1/2-mutato; **BRCA-wt:** BRCA wild type; **CARBO:** carboplatino; **Chemio-Pt:** chemioterapia a base platino; **cpr:** compresse; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, **HR**: hazard ratio**; HRD:** deficit di ricombinazione omologa; **mant.:** mantenimento; **ND:** non disponibile; **ns:** non significativo; **OLA:** olaparib; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **Pt:** platino; **PTX:** paclitaxel; **RC:** risposta completa; **RCT**: studio randomizzato controllato, **RP:** risposta parziale; **TFST:** Tempo al successivo trattamento.

4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze (Tabella 2)

Le terapie di mantenimento di prima linea ad oggi disponibili hanno dimostrato vantaggi in termini di PFS (endpoint primario di ciascun rispettivo studio di riferimento).

La terapia disponibile in prima linea da maggior tempo è quella a base di bevacizumab [induzione BEVA+CARBO+PACLI + mantenimento con BEVA], indicata in tutti i setting, che aveva dimostrato un vantaggio di PFS vs sola chemioterapia a base platino senza mantenimento, a prescindere da stato HRD e/o mutazioni, riducendo il rischio di morte o progressione del 29% (PFS mediana circa 14 mesi).

Gli studi su niraparib e olaparib sono stati condotti in popolazioni diverse e i follow-up sono eterogenei per poter effettuare un confronto indiretto esaustivo. In generale, al confronto indiretto, si rileva che il mantenimento con inibitore di PARP comporta un aumento della PFS mediana di almeno 10 mesi vs assenza di mantenimento, portando la PFS mediana a valori assoluti di almeno 20 mesi. Confronti indiretti sono difficili, a causa della diversa durata del follow-up degli studi disponibili ad oggi.
Niraparib monoterapia e olaparib cpr monoterapia hanno dimostrato vantaggi di PFS come mantenimento dopo chemioterapia a base platino di prima linea vs assenza di mantenimento, come segue:

- niraparib monoterapia (indicato a prescindere da stato HRD e/o mutazioni) ha dimostrato efficacia sia nella sottopopolazione HRD+ (definito da instabilità genomica ± mutazione germinale di BRCA1/2), in cui ha ridotto il rischio di morte o progressione del 57%, sia nella popolazione generale a prescindere da stato HRD e/o mutazioni di BRCA, in cui ha ridotto il rischio di morte o progressione del 38% (popolazioni co-primarie dello studio di riferimento). Niraparib monoterapia ha apportato differenze statisticamente significative in termini di riduzione del rischio di morte o progressione anche nei sottogruppi HRD+/BRCA1/2m (-60%), HRD+/BRCAwt (-50%) e HRD- (-32%).
- olaparib cpr monoterapia (indicato nei casi BRCA1/2m, con requisito AIFA di innovatività piena da aprile 2022 a dicembre 2023) è stata oggetto di un RCT condotto su pazienti con mutazione BRCA1/2 germinale, riducendo il rischio di morte o progressione del 67%, con un vantaggio mediano di PFS di 42,2 mesi. Si specifica che il follow-up di questo RCT (circa 5 anni) è il più avanzato tra gli studi sui PARP inibitori, pertanto sono difficili confronti indiretti omogenei.

Olaparib+bevacizumab (indicato nei casi HRD+/BRCAwt) ha dimostrato un vantaggio di PFS come terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base platino di prima linea (includente anche bevacizumab) vs mantenimento con solo bevacizumab, a prescindere dallo stato di HRD e/o mutazioni di BRCA, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 41%. La popolazione in indicazione, HRD+/BRCAwt, era solo un sottogruppo dello studio, in cui olaparib+bevacizumab ha ridotto il rischio di morte o progressione del 57%.

In tutti i casi, non sono stati evidenziati vantaggio di OS. Da segnalare che gli studi su niraparib monoterapia e olaparib+bevacizumab sono quelli con il follow-up più limitato nel tempo e i dati sono pertanto immaturi e non consentono di trarre alcuna conclusione.

I principali eventi avversi associati agli inibitori di PARP sono citopenie conseguenti alla mielosoppressione; in presenza di bevacizumab un evento avverso frequente è l'ipertensione. Nel corso dei diversi studi, gli inibitori di PARP sono stati oggetto di frequenti riduzioni di dosaggio per eventi avversi.

4.3 Stima della popolazione target

In Tabella 3 sono illustrate le stime del numero di pazienti incidenti/anno potenzialmente candidabili a niraparib monoterapia e ad olaparib+bevacizumab, sulla base del place in therapy di Figura 1 e delle ipotesi di trattamento e penetrazione del mercato illustrate in Tabella 5.

Tabella 3. Stima pazienti/anno potenzialmente candidabili ai farmaci in valutazione

Nuova terapia	n. pazienti attesi
Olaparib+bevacizumab – in valutazione nel report	31
Niraparib monoterapia (totale) – in valutazione nel report	125
Olaparib monoterapia	49

4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci

Il posizionamento in terapia dei nuovi farmaci è illustrato in Figura 1.

4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità – Tabella 4)

Per confrontare il costo/ciclo dei farmaci, sono stati considerati, per ciascuna terapia, cicli di 21 giorni. Nel caso delle terapie infusive, sono stati considerati i costi/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 m^2.

Per bevacizumab sono stati considerati i costi del biosimilare aggiudicato in Gara regionale, il cui prezzo è diminuito di circa 50% rispetto a quello cui era acquistato fino ad ora.

Confrontando i costi totali (induzione+mantenimento) delle diverse terapie (Tabella 1), emerge che l'utilizzo del mantenimento con un PARP inibitore comporta un aggravio dei costi terapia rispetto alla terapia tradizionale a base di solo bevacizumab, dovuto sia al costo in sé dei farmaci (vedi costo/ciclo e costo/anno), sia alla durata attesa di terapia che in caso di inibitori di PARP potrebbe arrivare a superare i 2 anni (considerando induzione+mantenimento). Rispetto alla terapia tradizionale a base di solo bevacizumab, le terapie che includono un inibitore di PARP hanno costi/paziente/anno per farmaci più alti, con una differenza che oscilla tra circa +27.000 €/anno (circa +2.300 €/mese) e fino a +43.000 €/anno (circa +3.600 €/mese).

Niraparib è l'unico PARP inibitore i cui confezionamenti in commercio permettono una diminuzione del costo/terapia al diminuire del dosaggio richiesto. In Tabella 4 sono mostrati i dosaggi raccomandati (200 e 300 mg/die, che differiscono per circa 20.000 €/anno l'uno dall'altro), ma è possibile ridurre ulteriormente la dose in caso di tossicità ad una dose minima di 100 mg/die, cui corrisponde un costo pari alla metà di quello del dosaggio 200 mg/die.

Considerando il place in therapy (Figura 1), è opportuno effettuare i seguenti confronti dei costi terapia olaparib vs niraparib:

- **setting HRD+/BRCAwt** (niraparib vs olaparib+bevacizumab): la terapia a base di niraparib presenta un costo più basso di poco meno di 8.000 €/anno se utilizzato alla posologia 200 mg/die, ma diventa più costoso di quasi 9.000 €/anno se utilizzato alla posologia di 300 mg/die.
- **setting BRCA-mutate** (niraparib vs olaparib): la terapia a base di niraparib presenta un costo più basso di circa 3.500 €/anno se utilizzato alla posologia 200 mg/die, ma diventa più costoso di quasi 13.000 €/anno se utilizzato alla posologia di 300 mg/die.
- **setting HRD-/BRCAwt:** indicato solo niraparib.

L'analisi del rapporto incrementale costo/efficacia (ICER) mostra che Niraparib ha l'ICER vs placebo più alto se considerata la popolazione generale (a prescindere da stato HRD e/o mutazioni di BRCA). L'ICER

di questo farmaco si ottimizza nelle pazienti HRD+ (con/senza mutazione di BRCA), in cui il vantaggio di efficacia è più alto.
Considerando il solo sottogruppo HRD+/BRCAwt, l'ICER di olaparib+bevacizumab è più basso di quello di niraparib in questo stesso setting di circa il 20% vs niraparib 200 mg/die e di poco meno del 50% vs niraparib 300 mg/die.
L'ICER della terapia tradizionale a base di solo bevacizumab è nettamente più basso di quello di tutte le terapie, ma risente della netta riduzione del prezzo del farmaco per effetto dell'ingresso del biosimilare.
Olaparib monoterapia nelle pazienti BRCA-mutate, mostra un ICER relativamente basso, coerentemente coin i dati di efficacia dimostrati (lungo follow-up disponibile).

Per la BIA, si rimanda al paragrafo 5.
.

Tabella 4. Costi dei farmaci indicati in prima linea

Terapia	Setting indicati AIFA	Induzione (cicli di 21 giorni)		Mantenimento (cicli di 21 giorni)				Costo mantenimento + induzione			Analisi farmacoeconomica – ICER (considerando il costo complessivo induzione+mantenimento)				Note
		Costo* farmaco / ciclo, €	n cicli	Posologia		Costo* farmaco / ciclo, €	n. max cicli	Costo* farmaci medio^ / anno max	n. max anni**	Costo max teorico	Setting	Controllo	Delta PFS vs controllo (mesi)	ICER, €	
OLAPARIB cpr (os) +BEVA (ev)**	HRD+/BRCAwt	[redacted] [1]	6	Olaparib 300mg bid +BEVA 1,5 mg/kg q3w x 20 cicli	Cicli 1-20:	[redacted]	20	[redacted]	**2,3** [*max se CR a chemio*]	[redacted]	HRD+/BRCA-wt	Placebo	+11,5	7.516	
					Cicli 21+:	[redacted]	25 [*max se CR a chemio*]								
NIRAPARIB (os)	Indicato a prescindere da mutazioni e/o HRD	[redacted] [2]	6	Niraparib 200 mg/die (raccomandata)		[redacted]	51	[redacted]	**3,3**	[redacted]	A prescindere da HRD e/o mutazioni	Placebo	+5,6	19.476	
											HRD+ (instabilità genomica e/o BRCAm)	Placebo	+11,5	9.484	
											HRD+/BRCA wt	Placebo	+11,5	9.567	
				Niraparib 300 mg/die [*se peso ≥ 77 kg e conta piastrinica al basale ≥ 150.000/µL*]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	A prescindere da HRD e/o mutazioni	Placebo	+5,6	29.214	Utilizzo marginale
											HRD+ (instabilità genomica e/o BRCAm)	Placebo	+11,5	14.226	
											HRD+/BRCA wt	Placebo	+11,5	14.351	
OLAPARIB cpr (os)	BRCA1/2m	[redacted] [2]	6	Olaparib 300mg bid		[redacted]	35	[redacted]	**2,3**	[redacted]	BRCA 1/2m	Placebo	+42,2	2.048	
BEVA + CARBO + PACLI seguito da BEVA mant.	Indicato a prescindere da mutazioni e/o HRD	[redacted] [1]	6	Bevacizumab15 mg/kg q3w		[redacted]	16	[redacted]	**1,3**	[redacted]	A prescindere da HRD e/o mutazioni	Placebo	+3,8 mesi	2.202	

[1]. Come terapia di induzione è stata considerata la seguente (consultato PDTA ROV): BEVA 15 mg/kg q3w +CARBO AUC 6 q3w +PACLI 175 mg/m2 q3w, max 6 cicli. **[2].** Come terapia di induzione è stata considerata la seguente (consultato PDTA ROV): CARBO AUC 6 q3w +PACLI 175 mg/m^2 q3w, max 6 cicli. **[3].** NEJM 2019;381:2416-28. **[4].** NEJM 2019; 381:2391-402

*I costi sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali, ma al lordo IVA 10%. Il prezzo per le Aziende Sanitarie potrebbe variare di circa un 5% da quello presentato in Tabella, a seconda che, qualora previste le riduzioni di Legge, la Ditta decida o meno di aderire al payback regionale per la seconda riduzione di Legge. Laddove necessario, sono state considerate pazienti con peso corporeo 65 kg e area superficie corporea 1,7 m^2. Per le terapie infusive sono stati considerati i costi/mg (*drug day*). Per bevacizumab è stato considerato il costo del biosimilare aggiudicato in Gara regionale ^Il costo medio ciclo è stato calcolato come media ponderale dei cicli in funzione della durata massima di terapia prevista. **BEVA:** bevacizumab; **CARBO:** carboplatino; **ICER:** rapporto incrementale costo efficacia (rapporto tra differenza costi terapia e differenza di efficacia in termini di PFS); **PACLI**: paclitaxel

5. IMPATTO DI BUDGET

l'impatto delle due terapie è stato stimato nei primi 3 anni di rimborsabilità e in ciascun anno è stato calcolato come differenza di spesa tra i due seguenti scenari:

- **Scenario PRIMA:**
  -SENZA OLAPARIB+BEVA I linea
  -SENZA NIRAPARIB mono I linea
  -con OLAPARIB mono I linea fuori Fondo

- **Scenario DOPO:**
  -CON OLAPARIB+BEVA I linea
  -CON NIRAPARIB mono I linea
  -con OLAPARIB mono I linea nel FONDO

I costi terapia sono stati calcolati a partire dal prezzo ex factory dei farmaci, al netto di eventuali riduzioni di Legge e sconti negoziati o derivanti da MEA, ma al lordo IVA 10%. Per ciascun anno sono stati considerati gli effettivi sconti vigenti. Per bevacizumab (brevetto scaduto; biosimilare non ancora in gara) è stato considerato l'attuale prezzo di acquisto offerto dalle Ditte alle singole Aziende Sanitarie/Ospedaliere/IRCCS.

Assunzioni adottate per stima impatto:

1. Per ciascuna terapia è stata considerata una durata pari alla durata mediana da studio o alla durata massima qualora previsto un numero massimo di cicli;
2. Per ciascuna terapia è stata considerata una % di recidive derivata dalla curva di sopravvivenza libera da progressione (PFS) del relativo studio clinico (Tabella 1);
3. Per i pazienti stimati andare in recidiva, è stato calcolata la spesa di un trattamento in prima recidiva, attribuito secondo le ipotesi di Tabella 1, nel rispetto dei criteri definiti nel place in therapy di Figura 1b; è stato considerato trascurabile l'impatto sui trattamenti per seconde e successive recidive nei primi 3 anni;
4. Per terapie di durata >1 anno, è stata considerata una % di interruzione per eventi avversi pari a quella da studio, che è stata applicata ripartendola negli anni successivi al primo;
5. per ogni trattamento di durata >1 anno, il numero di pazienti che continueranno il trattamento in ciascuno degli anni successivi al primo è stato calcolato al netto delle interruzioni per eventi avversi (% da rispettivi studi clinici) e delle recidive (% da rispettivi studi clinici, come indicate in Tabella 1);
6. Sono state adottate le ipotesi di trattamento e penetrazione del mercato illustrate in Tabella 1.
7. Nella stima dell'impatto è stato stimato che l'utilizzo di olaparib monoterapia di prima linea sia andato a regime solo di recente.

Tabella 5. Ipotesi di trattamento e penetrazione del mercato

Setting Ntot=245	n Pz incidenti attesi	Terapia mantenimento I linea	% attesa/ anno	% recidive	Ipotesi trattamento alla recidiva	Note
BRCA mutati (20%)	**49**	no mant	0%	90% recidive in 4 anni (SOLO1) Considerato 23%/anno	Chemio+ OLAPARIB mono mantenimento	Terapie utilizzate in precedenza, verso le quali è stato calcolato l'impatto differenziale sia in I linea che in fase recidiva (per riarrangiamento quote trattamento).
		Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	0%	90% in 3 anni (studio GOG0218) Considerato 30%/anno	Chemio+ OLAPARIB mono mantenimento	
		OLAPARIB mono	100% (FONDO da 18/03/2022 a 31/12/2023)	50% in 4 anni (studio SOLO 1) Considerato 13%/anno	Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	Già rimborsato dal 2021; innovativo solo da marzo 2022; non ancora a regime l'impatto sulle recidive.
HRD-/BRCA wt (55%)	**135**	no mant	0%	90% recidive in 4 anni (SOLO1) Considerato 23%/anno	Chemio+ mantenimento PARPi (ipotizzato 50% NIRAPARIB; 50% RUCAPARIB)	Terapie utilizzate in precedenza, verso le quali è stato calcolato l'impatto differenziale sia in I linea che in fase recidiva (per riarrangiamento quote trattamento).
		Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	30%	90% in 3 anni (studio GOG0218) Considerato 30%/anno	Chemio+ mantenimento PARPi (ipotizzato 50% NIRAPARIB; 50% RUCAPARIB)	
		NIRAPARIB mono	70%	70% in 2 anni (studio PRIMA, ITT) Considerato 35%/anno	Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	Nuova terapia
HRD+/BRCA wt (25%)	**61**	no mant	0%	90% recidive in 4 anni (SOLO1) Considerato 23%/anno	Chemio+ mantenimento PARPi PARPi (ipotizzato 50% NIRAPARIB; 50% RUCAPARIB)	Terapie utilizzate in precedenza, verso le quali è stato calcolato l'impatto differenziale sia in I linea che in fase recidiva. (per riarrangiamento quote trattamento).
		Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	0%	90% in 3 anni (studio GOG0218) Considerato 30%/anno	Chemio+ mantenimento PARPi PARPi (ipotizzato 50% NIRAPARIB; 50% RUCAPARIB)	
		NIRAPARIB mono	50%	50% in 2 anni (HRD+; studio PRIMA) Considerato 25%/anno	Beva+Carbo+Pacli +Beva mantenimento	Nuova terapia
		OLAPARIB+BEVA	50%	50% in 3 anni (studio PAOLA1) Considerato 17%/anno	Chemio no mantenimento, no beva	Nuova terapia

PFS: sopravvivenza libera da progressione; wt: wild type;

Tabella 6. Sintesi impatto nei primi 3 anni di rimborsabilità

6a. Impatto spesa farmaci e costi somministrazioni

	Impatto differenziale* spesa	
	Totale farmaci	**Somministrazioni****
1 ANNO	c.a +2.000.000	-389.082
2 ANNO	c.a. +5.600.000	-244.594
3 ANNO	c.a. +4.700.000	-29.087

6b. Dettaglio impatto spesa farmaci per linea di trattamento

	Impatto differenziale* spesa farmaci per linea di trattamento	
	I linea	**Recidiva**
1 ANNO	c.a. +2.800.000	c.a. -650.000
2 ANNO	c.a. +7.200.000	c.a. -1.620.000
3 ANNO	c.a. +7.400.000	c.a. -2.700.000

6c. Dettaglio impatto spesa farmaci nel Fondo

	Impatto differenziale* spesa farmaci dentro/fuori Fondo	
	Dentro Fondo	**Fuori Fondo**
1 ANNO	c.a. +2.800.000	c.a. -580.000
2 ANNO	c.a. +1.600.000	c.a. +4.000.000
3 ANNO	0	c.a. +4.700.000

* I costi terapia sono stati calcolati a partire dal prezzo ex factory dei farmaci, al netto di eventuali riduzioni di Legge e sconti negoziati o derivanti da MEA, ma al lordo IVA 10%. Per ciascun anno sono stati considerati gli effettivi sconti vigenti. Per bevacizumab (brevetto scaduto; biosimilare non ancora in gara) è stato considerato l'attuale prezzo di acquisto offerto dalle Ditte alle singole Aziende Sanitarie/Ospedaliere/IRCCS.
** I costi di somministrazione sono stati calcolati considerando la tariffa di € 343 per ogni giornata di infusione (codice tariffario regionale 99.25.1)

Alcune considerazioni:

- **Impatto sulla spesa farmaci (Tabella 6a e 6b)**

L'ingresso dei nuovi farmaci, comporta un netto aumento di spesa (Tabella 6a) di circa +2.000.000 il primo anno mobile, circa 5.600.000 il secondo e circa 4.700.000 il terzo anno.
Tale incremento è così spiegato:

– aumento di spesa in I linea (Tabella 6b): l'aumento graduale della spesa è dovuto all'aumento del n. di pazienti che effettueranno mantenimento dopo chemioterapia di prima linea. Inoltre, le terapie di mantenimento avranno durata anche superiore all'anno, ciò comporterà un accumulo di pazienti prevalenti che continueranno la terapia per oltre un anno, che spiega l'aumento tra il primo e secondo anno. L'incremento di spesa tiene conto della diminuzione dei costi di olaparib e niraparib, per effetto delle rispettive rinegoziazioni, e di bevacizumab, per effetto dell'ingresso del biosimilare in Gara;
– risparmio spesa per recidiva (Tabella 6b): in linea generale, l'ingresso dei nuovi farmaci in prima linea comporterà un miglioramento degli esiti in termini di PFS, il che causerà una riduzione delle recidive da trattare. Inoltre, aumenterà il numero di pazienti trattati in I linea con PARPi e/o bevacizumab, pertanto diminuirà il numero di pazienti che riceverà in recidiva questi stessi trattamenti ad alto costo.

Il risparmio in recidiva atteso nel primo anno è dovuto quasi interamente alla diminuzione dei prezzi di olaparib, niraparib e bevacizumab e in minima parte all'effetto dell'utilizzo di olaparib monoterapia in prima linea, che abbiamo stimato arrivare a regime solo di recente. Dal secondo anno, il risparmio atteso per le recidive aumenterà, per effetto dell'utilizzo in prima linea delle nuove terapie, niraparib monoterapia e olaparib+bevacizumab, oltre che dalla diminuzione dei prezzi di tali stessi farmaci. Ciò spiega la flessione di impatto incrementale totale tra il II e III anno (Tabella 6a).

- **Impatto sulla spesa farmaci dentro/fuori Fondo ex art. 1, c.403 della Legge di bilancio 2017 (vedi Tabella 6c)**

Fino ad oggi, nessuna terapia per questa patologia era innovativa e pertanto nessuna accedeva al Fondo.
Con l'ultima rinegoziazione, olaparib monoterapia prima linea ha ricevuto l'innovatività piena (accesso al Fondo da 18/03/2022 al 31/12/2023). Considerando come riferimento l'ingresso nel Fondo di olaparib monoterapia (circa simultaneo alla rimborsabilità della nuova indicazione di niraparib monoterapia e di olaparib in associazione a bevacizumab), nel primo anno mobile, questa terapia impatterà per circa 2.800.000 nel Fondo comportando un risparmio fuori Fondo, che sarà tuttavia attenuato dall'ingresso delle due nuove terapie di mantenimento di prima linea (niraparib monoterapia e olaparib+bevacizumab), la cui spesa ricadrà totalmente fuori Fondo perché senza requisito di innovatività piena.
Il requisito di innovatività piena scadrà a dicembre 2023 dopo circa 9 mesi del secondo anno mobile. L'impatto di tabella 6c tiene conto del fatto che nell'ultimo trimestre del secondo anno mobile la spesa per olaparib monoterapia tornerà fuori Fondo.

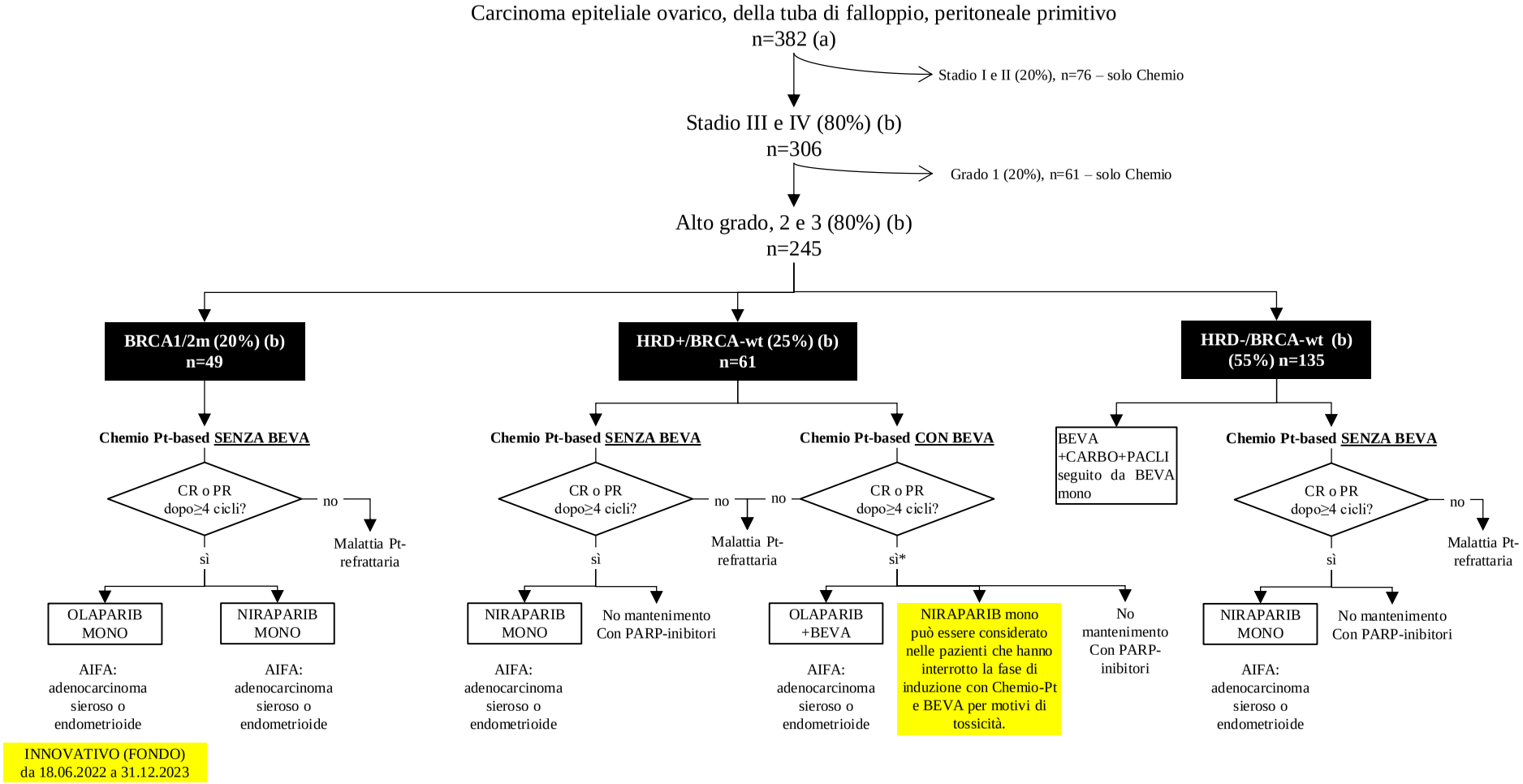
- **Impatto sui costi di somministrazione (vedi Tabella 6a)**

Le nuove terapie di mantenimento sono orali e rimpiazzano in parte la terapia infusionale a base di bevacizumab, generando pertanto un risparmio dei costi di somministrazione.

- **Test HRD**

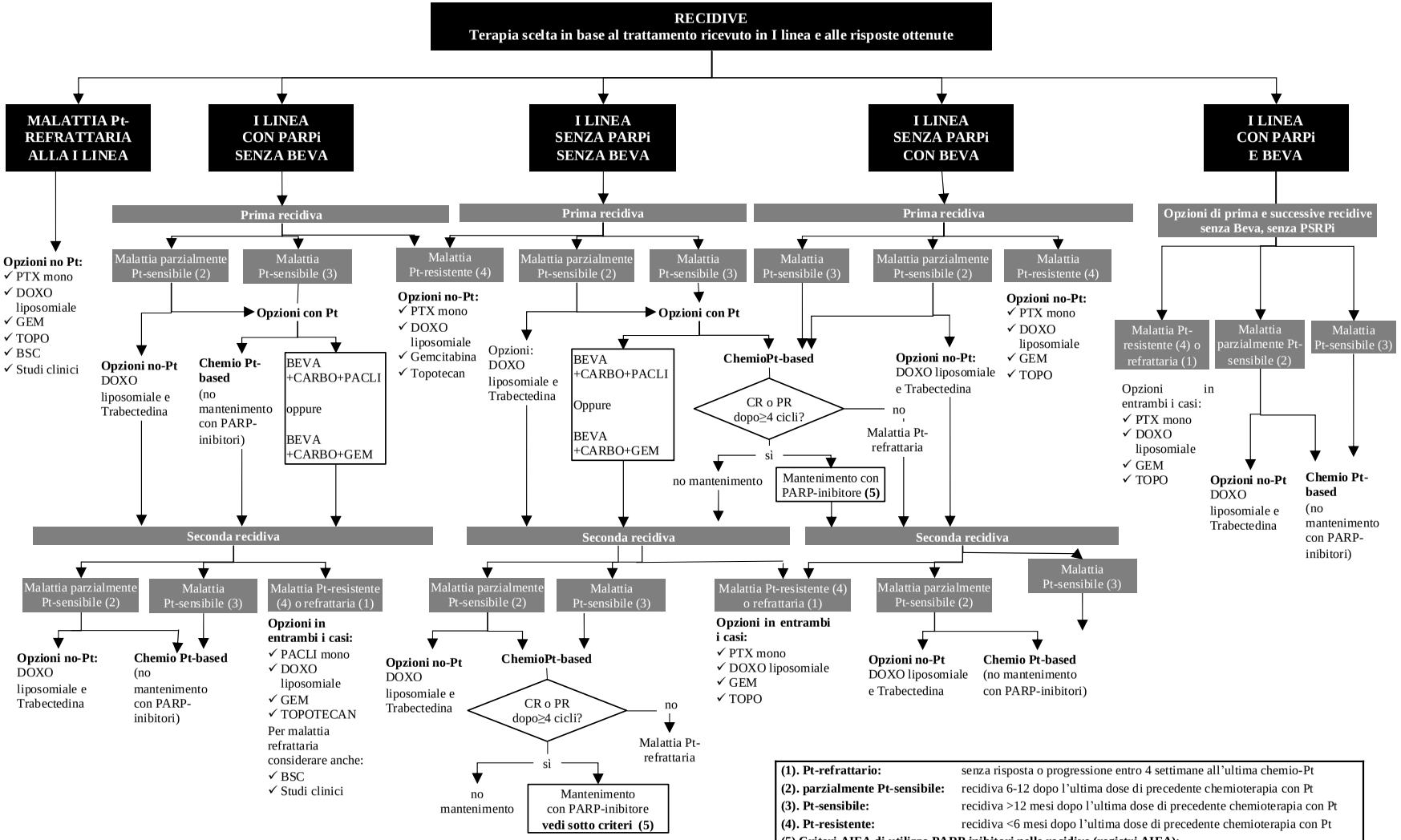
Il test per HRD ad oggi non è mai stato effettuato, pertanto non ne sono ancora noti i costi. Al momento, il test è fornito gratuitamente dalla Ditta del farmaco, ma non esiste alcun accordo in merito.
Il test sarà un'altra voce di spesa che dovrà essere definita e mappata non appena possibile.

Figura 1. Place in therapy e cascata epidemiologica
1a. Prima linea



(a). Registro Tumori Veneto. Casi incidenti 2018. **(b).** Stima Clinici
BEVA: bevacizumab; **CARBO:** carboplatino; **chemio-Pt:** chemioterapia a base platino; **CR:** risposta completa; **GEM:** gemcitabina; **PACLI:** paclitaxel; **PR:** risposta parziale; **Pt:** platino

1b. Recidive



(1). Pt-refrattario:	senza risposta o progressione entro 4 settimane all'ultima chemio-Pt
(2). parzialmente Pt-sensibile:	recidiva 6-12 dopo l'ultima dose di precedente chemioterapia con Pt
(3). Pt-sensibile:	recidiva >12 mesi dopo l'ultima dose di precedente chemioterapia con Pt
(4). Pt-resistente:	recidiva <6 mesi dopo l'ultima dose di precedente chemioterapia con Pt
(5) Criteri AIFA di utilizzo PARP inibitori nelle recidive (registri AIFA):	
-NIRAPARIB:	adenocarcinoma sieroso, a prescindere da mutazioni BRCA
-OLAPARIB:	adenocarcinoma sieroso, solo se BRCA-mutato (30-40% delle Pt-sensibili)
-RUCAPARIB:	adenocarcinoma sieroso o endometrioide, a prescindere da mutazioni BRCA

BEVA: bevacizumab; **BSC:** best supportive care; **CARBO:** carboplatino; **chemio-Pt:** chemioterapia a base platino; **CR:** risposta completa; **DOXO:** doxorubicina; **GEM:** gemcitabina; **MONO:** monoterapia; **PACLI:** paclitaxel; **PR:** risposta parziale; **Pt:** platino; **TOPO:** topotecan

6. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETERATURA

Criteri PICOD di ricerca:

	Olaparib + Bevacizumab	Olaparib monoterapia	Niraparib	Bevacizumab + Carboplatino+Paclitaxel
P (popolazione)	pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, con stato HRD+ dopo risposta completa/parziale a chemioterapia a base platino	pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) BRCA1/2-mutato, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta completa/ parziale a chemioterapia di prima linea a base di platino	pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino	pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo FIGO)
I (intervento)	olaparib + bevacizumab	olaparib	niraparib	Bevacizumab + carbo+pacli
C (competitor)	placebo, altre terapie utilizzate tradizionalmente	placebo, altre terapie utilizzate tradizionalmente	placebo, altre terapie utilizzate tradizionalmente	placebo, altre terapie utilizzate tradizionalmente
O (outcome)	Efficacia (PFS e OS); Sicurezza; Qualità della vita			
D (disegno)	Studio randomizzato e controllato (RCT)			

1.5.2. 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).

1.5.3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**
  PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/);
  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 che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti rispondenti alla rispettiva indicazione in esame, 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 sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura 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 1.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 14/07/2022

Tabella 7. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
Olaparib + Bevacizumab	**PubMed**	((olaparib OR AZD7648) AND bevacizumab AND ovarian cancer AND maintenance)	61	**PAOLA-1** (NCT02477644; 1 pubblicazione[5])
	Embase via Cochrane		55	
Olaparib monoterapia	**PubMed**	((olaparib OR AZD7648) AND ovarian cancer AND maintenance)	276	**SOLO-1** (NCT01844986., 4 pubblicazioni[xiii,xiv,xvxvi])
	Embase via Cochrane		39	
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)	594	**PRIMA (**NCT02655016; 1 pubblicazione[4])
	Embase via Cochrane		330	
Bevacizumab	**PubMed**	(bevacizumab OR mvasi OR avastin) AND ((carboplatin AND paclitaxel) OR (carboplatin AND gemcitabine)) AND ovarian cancer	260	**GOG-0218** (NCT00262847. 3 pubblicazioni [xvii,xviii,xix])
	Embase via Cochrane			

BIBLIOGRAFIA

[2] Lynparza. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

[3] Zejula. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

[4] González-Martín A et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer; NEJM 2019;381:2391-402

[5] Coquard IR et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. NEJM 2019;381:2416-28

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

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

[viii] 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

[ix] Banerjee S, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1721-1731.

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

[xi] 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

[xii] 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

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

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

[xv] 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

[xvi] Banerjee S, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1721-1731.

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

[xviii] 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

[xix] 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