

MONOGRAFIA
SINTESI

OLAPARIB (Lynparza®)

carcinoma ovarico
carcinoma alle tube di Falloppio
carcinoma peritoneale primario

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Lynparza 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.

1.1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Lynparza 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.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio 19 (registrativo) è uno studio di fase II che ha arruolato 295 pazienti affette da carcinoma ovarico (oltre 85%), tube Falloppio o peritoneale platino-sensibile, randomizzate a olaparib come monoterapia in mantenimento dopo due o più linee di chemioterapia a base di platino o a placebo. Le pazienti non sono state selezionate in base alla mutazione BRCA (oggetto di analisi di sottogruppo). Nella popolazione ITT, all'interim analisi, la PFS è stata di 8.4 (olaparib) e di 4.8 mesi (placebo), con HR 0.35 (95%CI 0.25-0.49, $p < 0.0001$). Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale: mediana di 29.8 mesi per olaparib e 27.8 mesi per il placebo. Nelle donne portatrici di mutazione BRCA la mediana di PFS è stata di 11.2 e di 4.3 mesi per olaparib versus placebo (HR 0.18, 95%CI 0.10-0.31, $p < 0.00001$).

La percentuale di eventi avversi è risultata nel gruppo di pazienti trattate con olaparib pari a 5,1%; rispetto a 1,6% nel gruppo con placebo. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 : olaparib 40,4% vs placebo 21,9%. Non si evidenziano differenze statisticamente significative in termini di qualità di vita.

Lo studio 41 (fase II randomizzato, in aperto) ha valutato l'efficacia di olaparib in associazione a chemioterapia (carboplatino + paclitaxel) seguito da mantenimento con olaparib versus chemioterapia (carboplatino + paclitaxel), senza mantenimento. Lo studio ha dimostrato un modesto aumento di PFS (+ 2,6 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia + olaparib e mantenimento con olaparib vs chemioterapia senza mantenimento, senza alcun miglioramento della OS (33.8 e di 37.6 mesi rispettivamente).

Uno studio di fase 2 randomizzato, in aperto, ha confrontato olaparib (200 mg o 400 mg die) con doxorubicina liposomiale (studio 12) senza dimostrare alcun vantaggio a favore di olaparib per gli endpoint valutati (ORR, PFS, OS, qualità della vita).

La revisione Cochrane evidenzia con la metanalisi l'efficacia di olaparib vs placebo in termini di PFS ma non di OS ; inoltre ribadisce l'assenza di differenze statisticamente significative per PFS ed OS tra olaparib e doxorubicina liposomiale.

Sintesi delle valutazioni di agenzie HTA e valutazioni economiche

Le principali agenzie internazionali (SCM, CADTH, NCPE) e nazionali (Agenzia Emilia Romagna) non raccomandano l'utilizzo di olaparib in monoterapia come trattamento di mantenimento; in particolare il documento NCPE non ne raccomanda il rimborso in quanto ritenuto non costo-efficace (il costo incrementale dovuto al trattamento con olaparib versus il placebo è stato di 93.447 € per un guadagno di 0.84 QALY e di 1.10 anni di vita con ICER di olaparib vs placebo pari a €111.248/QALY e €84.908/anno di vita guadagnato).

L'agenzia francese HAS riconosce olaparib come opzione terapeutica con beneficio clinico minimo in termini di PFS; l'agenzia della regione Veneto ne riconosce l'utilizzo in casi selezionati.

Nel documento del NICE si fa riferimento alla valutazione economica presentata dall'azienda per olaparib rispetto alla sorveglianza. Per il totale della popolazione con mutazione BRCA, platino-sensibile, il rapporto di costo efficacia era superiore ai limiti considerati accettabili per il NHS (£20,000 - £30,000 per QALY). L'agenzia ha concordato con l'azienda, attraverso un Patient Access Scheme, che il NHS sostenga il costo del trattamento fino ad un certo periodo, lasciando poi il costo del farmaco oltre tale momento a carico dell'azienda. Pertanto, olaparib è raccomandato da NICE come opzione per il trattamento di pazienti adulti con recidiva di tumore ovarico, delle tube di Falloppio e peritoneale sensibile a chemioterapia a base di platino e BCRA mutato solo se le pazienti hanno ricevuto 3 o più cicli di chemioterapia a base di platino. Condizione imprescindibile che si evince da tutti i documenti di HTA è lo screening della mutazione BRCA.

Stima di impatto economico a livello regionale

Il costo di trattamento con Olaparib per singolo paziente è di circa €45.000 assumendo una durata di trattamento di 11 mesi. Ipotizzando 30 pazienti all'anno, l'impatto annuale sul budget regionale di circa € 1.300.000.

Considerata la necessità di effettuare la ricerca della mutazione BRCA su tutte le pazienti in recidiva (n. stimato di circa 300 pazienti), si stima un costo aggiuntivo diagnostico di circa €810.000.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

In considerazione delle limitate evidenze disponibili (solo studi di fase 2, nessun beneficio di sopravvivenza rispetto a placebo), dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione propone:

- di utilizzare il farmaco come possibile opzione per un trattamento di mantenimento (monoterapia) in pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale, recidivato dopo aver ottenuto una risposta completa o parziale ad uno o più trattamenti contenente platino, PS 0-1 e BRCA mutato, entro 8 settimane dalla conclusione del trattamento con platino;
- di valutare la prescrizione esclusivamente in modo collegiale nell'ambito del GIC, al quale dovrebbe partecipare anche un medico palliativista, ponendo particolare attenzione al bilancio sfavorevole tra beneficio clinico (nessun vantaggio dimostrato di sopravvivenza rispetto a placebo) e i costi particolarmente elevati, sia del farmaco, sia della necessaria valutazione della presenza di mutazione di BRCA (che ha una prevalenza attesa inferiore al 15% e che dovrebbe essere determinata solo quando utile a fini di scelta terapeutica);
- di inserire le pazienti trattate in un registro regionale per il monitoraggio stretto delle tossicità e degli outcome clinici rilevanti e, se possibile, di offrire la possibilità di partecipare a studi comparativi.

1.3 PROPOSTA DI MONITORAGGIO

Monitoraggio del rispetto delle indicazioni all'impiego di olaparib e del successivo andamento terapeutico, a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, per la valutazione delle tossicità e degli esiti del trattamento.