

**MONOGRAFIA
SINTESI**

Medicinale ZEJULA® (niraparib)

Carcinoma ovarico
Carcinoma delle tube di Falloppio
Carcinoma peritoneale primario

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Niraparib (Zejula®) è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato (≥ 6 mesi), sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio registrativo di niraparib (ENGOT-OV16/NOVA) è uno studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 553 pazienti di età ≥ 18 anni, affette da recidiva di neoplasia ovarica o delle tube di Falloppio o di tumore primitivo del peritoneo, a istotipo sieroso prevalentemente di alto grado, con e senza mutazione del gene BRCA (g-BRCA), platino sensibili (in quanto già trattate con almeno due linee di terapia a base di platino e nelle quali la malattia non era progredita entro i 6 mesi dalla fine della penultima linea di trattamento), che avevano ottenuto, con l'ultima terapia contenente platino, una risposta completa (RC) o parziale (RP) definita dallo sperimentatore con malattia osservabile residua < 2 cm e livelli di CA-125 normali o ridotti > 90 %, rispetto al livello basale, e stabili da almeno 7 giorni. Le pazienti arruolate, venivano assegnate a due coorti indipendenti in base alla presenza/assenza della mutazione germinale del g-BRCA: 203 pazienti alla coorte g-BRCA mutate e 350 pazienti alla coorte g-BRCA NON mutate. Nella coorte g-BRCA NON mutate, circa il 40% delle pazienti arruolate era HRD positiva (con deficienza di ricombinazione omologa), assimilabili secondo le linee guida AIOM alle pazienti con mutazione germinale di BRCA, e quindi associate a migliore prognosi. All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate 2:1 a ricevere niraparib 300 mg/die o placebo in cicli continui di 28 giorni, entro 8 settimane dalla fine della chemioterapia a base di platino, fino a: progressione, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o perdita al follow-up. Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione nella popolazione nelle due coorti. Tra gli esiti secondari erano compresi l'intervallo libero da chemioterapia, il tempo alla prima successiva terapia (TFST), la sopravvivenza globale (OS), la tossicità. Le pazienti incluse avevano un'età mediana compresa tra 57 e 63 anni, PS 0-1 e per il 70% uno stadio di malattia di grado III. Al momento dell'analisi il follow-up mediano era di 16.4 mesi, la PFS mediana nelle pazienti g-BRCA mutate trattate con niraparib è stata di 21 mesi rispetto ai 5.5 mesi ottenuti con il placebo (HR 0.27; 95%CI 0.17-0.41; $p < 0.001$). Il vantaggio in termini di PFS a favore del braccio niraparib si ottiene anche nelle pazienti g-BRCA NON mutate con una differenza di 5.4 mesi (9.3 vs 3.9 mesi, HR 0.38; 95%CI 0.24-0.59; $p < 0.001$). L'analisi esplorativa della PFS nella sottopopolazione g-BRCA NON mutate e HRD positiva (162 pazienti) conferma il beneficio di niraparib con una differenza di 9.8 mesi (12.9 vs 3.8 mesi, HR 0.45; 95%CI 0.34-0.61; $p < 0.001$). Al momento della chiusura dello studio i dati non erano ancora maturi per un'analisi di OS. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è risultata del 14,7% nel gruppo in trattamento rispetto a 2,2% con placebo. I principali eventi avversi (grado ≥ 3) dovuti al trattamento sono di tipo ematologico (trombocitopenia 33.8 vs 0.6, anemia 25.3 vs 0, neutropenia 19.6 vs 1.7, rispettivamente per gruppo niraparib vs placebo).

Sintesi delle valutazioni di agenzie HTA

NICE (luglio 2018): raccomanda l'uso di niraparib come un'opzione per il trattamento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, in presenza di mutazione germinale BRCA e, per le pazienti g-BRCA NON mutate che hanno fatto almeno 2 cicli di chemioterapia a base di platino

SMC (luglio 2018) raccomanda il trattamento di mantenimento con niraparib solo per le pazienti che non presentano mutazione germinale BRCA.

HAS (giugno 2018): la Commissione considera che Zejula apporti un beneficio clinico aggiuntivo minimo (ASMR IV) in rapporto al placebo nel trattamento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado. Niraparib è un trattamento di mantenimento a partire dalla seconda linea, indipendentemente dallo stato di BRCA. In caso di mutazione del gene BRCA, la sequenza niraparib/olaparib come trattamento di mantenimento non è nota a causa di assenza di dati comparativi.

Regione Emilia Romagna (GReFO novembre 2018): l'uso di niraparib viene raccomandato per pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, indipendentemente dalla presenza di mutazione BRCA. Raccomandazione sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole (positiva debole)

Stima di impatto economico a livello regionale

Il costo di trattamento per una singola paziente è di circa € 57.000,00 assumendo una durata di trattamento di 11 mesi. Stimando un numero di pazienti attese a livello regionale di circa 30 pazienti BRCA-mutate e 180 pazienti non BRCA-mutate, l'impatto economico totale sul budget è rispettivamente stimato pari a circa €1.700.000 e di circa €8.400.000. Considerata la necessità di effettuare la ricerca della mutazione BRCA su tutte le pazienti in recidiva (n. stimato di circa 210 pazienti), si stima un costo aggiuntivo diagnostico di circa €500.000

*I dati dei costi si riferiscono a marzo 2019 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

In considerazione delle evidenze disponibili (al momento non è dimostrato nessun beneficio di sopravvivenza del trattamento rispetto a placebo), dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione propone:

- di considerare Niraparib 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, BRCA mutate e non mutate, entro 8 settimane dalla conclusione del trattamento con platino;
- di raccomandare, prima della prescrizione di Niraparib, la necessità di determinazione dello stato mutazionale di BRCA 1 e 2 (germinale o somatico). Infatti, sebbene l'indicazione al trattamento non dipenda dallo stato mutazionale, la presenza di mutazioni BRCA, oltre ad avere un ruolo prognostico, ha un valore predittivo di risposta al trattamento (il beneficio è nettamente superiore nel gruppo delle pazienti con mutazioni BRCA) e permette di considerare anche l'Olaparib come alternativa per le pazienti con mutazione BRCA;
- di valutare la prescrizione esclusivamente in modo collegiale nell'ambito del GIC, ponendo particolare attenzione alla scelta della migliore chemioterapia di induzione, considerando i fattori di stratificazione e predittivi di tossicità. In particolare, l'indicazione al trattamento dovrà essere discussa sia per le pazienti BRCA mutate, per le quali esiste una alternativa di trattamento (Olaparib), che per le pazienti non BRCA-mutate, valutando il profilo di tossicità paziente-specifico e la disponibilità di regimi alternativi non con PARP inibitori (carboplatino gemcitabina bevacizumab, carboplatino taxolo bevacizumab o

carboplatino taxolo bevacizumab), quando non effettuati come terapia di prima linea. Altri fattori da considerare sono la presenza di comorbidità, tra cui numero e tipologia di farmaci per OS già assunti dalla paziente, insufficienza d'organo (renale o epatica) e performance status;

- di avviare la terapia di mantenimento con Niraparib dopo almeno 6 cicli di chemioterapia a base di derivati del platino con ottenimento di risposta parziale o completa, salvo casi particolari per i quali il GIC ritenga necessario accorciarne il periodo (4 cicli).
- di considerare per le pazienti che presentano fattori di rischio associati a piastrinopenia (peso corporeo < 58 kg e piastrine < 150000) la riduzione del dosaggio da 300 mg/die a 200 mg/die, oppure, per le pazienti con mutazioni di BRCA, l'alternativa del trattamento con Olaparib;
- di avviare tutte le pazienti trattate ad un monitoraggio stretto delle tossicità, con valutazione ematologica settimanale, almeno nel primo mese di trattamento, e controllo di anemia persistente.

PROPOSTA DI MONITORAGGIO

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