

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

***Carcinoma ovarico epiteliale,
Carcinoma delle tube di Falloppio,
Carcinoma peritoneale primario.***

***PARP-inibitori (Olaparib e Niraparib)
Terapia di mantenimento
1° recidiva***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 53
settembre 2016
Aggiornamento novembre 2018

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Masini Carla- *Farmacia Oncologica, I.R.S.T. Meldola (FC)*
Mazzi Giorgio - *Direzione PO S. Maria Nuova, Az. AUSL. Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2018

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based: Olaparib. Carcinoma ovarico epiteliale, Carcinoma delle tube di Falloppio, Carcinoma peritoneale primario, BRCA mutato. Terapia di mantenimento. Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. *Novembre 2018*

Indice

| | |
|--|---------|
| Premessa | pag. 4 |
| Quesiti Clinici | pag. 7 |
| Sintesi delle Raccomandazioni | pag. 7 |
| Valutazioni generali del gruppo di lavoro | pag. 12 |
| Bibliografia | pag. 23 |
| Appendice 1. Metodologia | pag. 24 |
| Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome | pag. 25 |

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso precedentemente utilizzata, allo scopo di consentire una previsione sui possibili trattamenti con i farmaci oggetto di raccomandazione al fine di programmare e governare la spesa farmaceutica regionale. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel su olaparib per la terapia di mantenimento della risposta clinica ottenuta con una chemioterapia a base di platino in donne con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA mutato.

Le precedenti raccomandazioni del Panel sul bevacizumab nel carcinoma ovarico in prima linea di terapia (DOC GReFO, PTR 197) e bevacizumab in prima recidiva (DOC GReFO, PTR 236) riguardano rispettivamente il *trattamento* del carcinoma ovarico in prima linea di terapia e il *trattamento* della prima recidiva; non sono state formulate specifiche raccomandazioni sulla terapia di mantenimento con bevacizumab in quanto è successiva alla scelta di iniziare il trattamento con bevacizumab.

La terapia di mantenimento con olaparib o niraparib è successiva all'ottenimento della risposta clinica con una chemioterapia a base di platino.

Quesiti clinici per il trattamento di mantenimento della recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico

Nelle 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 in fase di risposta** (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino è raccomandabile il trattamento di **mantenimento** con olaparib in monoterapia?

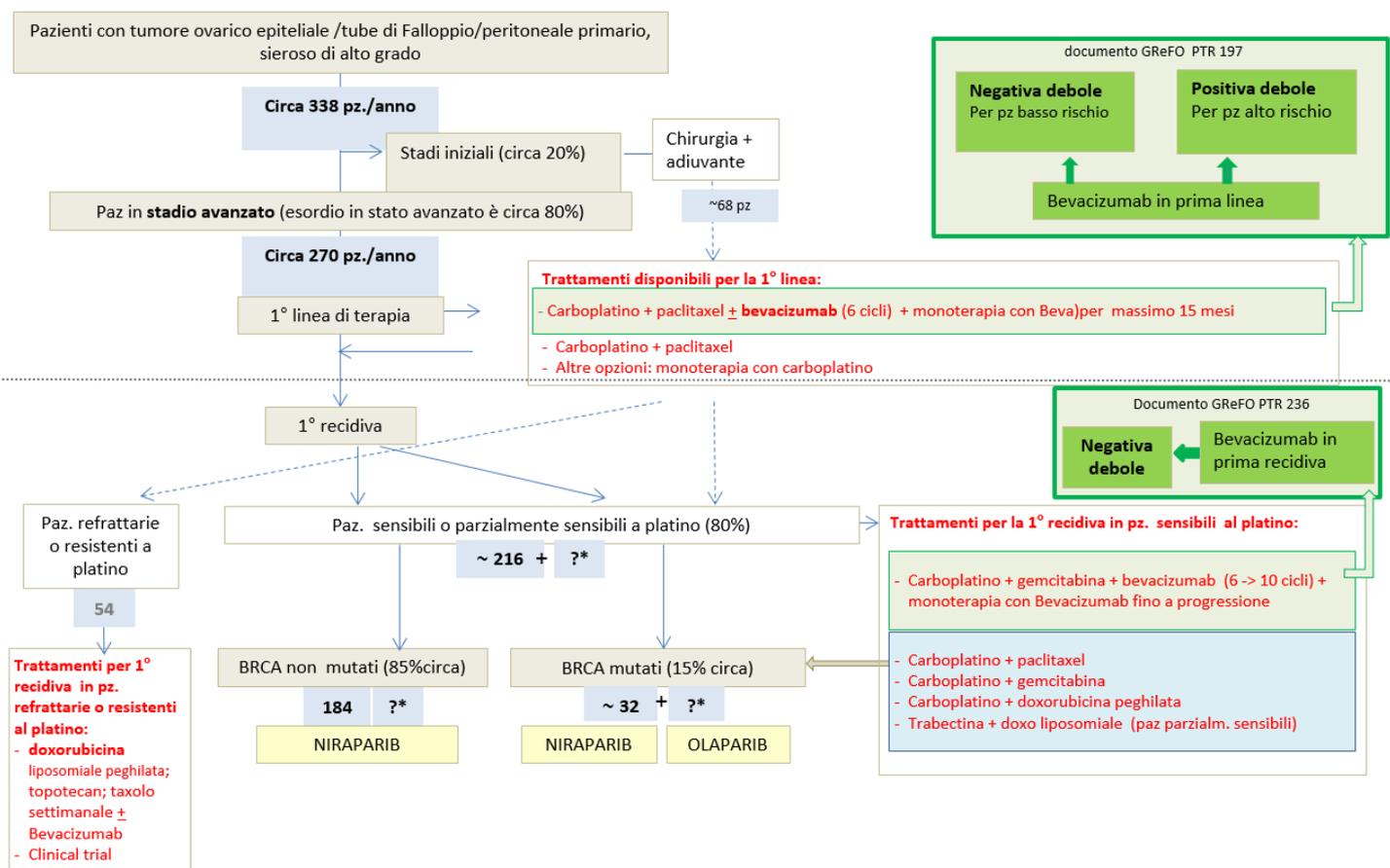
L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni che seguono.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Olaparib (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.

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

Strategia terapeutica per il trattamento di mantenimento del tumore ovarico epiteliale /tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, BRCA mutato.



* Quota di casi prevalenti (n.paz che recidivano in un anno) difficile da stimare per l'anno in corso.

Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia di olaparib e niraparib per il trattamento del tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, BRCA mutato e non mutato.

Le frecce tratteggiate e i punti interrogativi indicano che esiste una quota di casi prevalenti (n. di pazienti che recidivano in un anno) difficile da stimare per l'anno in corso.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesiti clinici

Nelle pazienti adulte con **ricidiva platino-sensibile** di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato** in **fase di risposta** (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino è raccomandabile il trattamento di **mantenimento** con

- **olaparib** in monoterapia?

- **niraparib** in monoterapia?

Nelle pazienti adulte **con ricidiva platino-sensibile** di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato in fase di risposta** (risposta completa o risposta parziale) alla **chemioterapia** a base di **platino** è raccomandabile il trattamento di mantenimento con:

- **niraparib** in monoterapia?

Raccomandazione: olaparib (in presenza della mutazione BRCA)

Positiva debole

Nelle pazienti con ricidiva 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), in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **olaparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊
(Votazioni vedi nel testo del documento)

Raccomandazione: niraparib (in presenza della mutazione BRCA)

Positiva debole

Nelle pazienti con ricidiva 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), in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊
(Votazioni vedi nel testo del documento)

Raccomandazione: niraparib (in assenza della mutazione BRCA)

**Positiva
debole**

Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso di olaparib in terapia di mantenimento del carcinoma ovarico epiteliale in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di risposta alla chemioterapia a base di platino, il **numero atteso** delle pazienti da trattare in RER è:

con **olaparib o niraparib**: circa **30-35 pazienti/anno**.

Si tratta di pazienti con mutazione di BRCA, in buone condizioni generali (PS: 0-1), in assenza di comorbidità, in risposta dopo un trattamento con platino per le quali non esiste una strategia terapeutica di mantenimento.

Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta alla chemioterapia a base di platino, il **numero atteso** delle pazienti da trattare in RER è:

Con **niraparib**: circa **140 pazienti/anno**

Al momento non è possibile effettuare una stima dei casi prevalenti per l'anno in corso, ovvero prevedere il numero di pazienti che possono recidivare in un anno; il dato potrà essere stimato attraverso il data-base oncologico di prossima implementazione.

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento di mantenimento del tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, BRCA mutato.

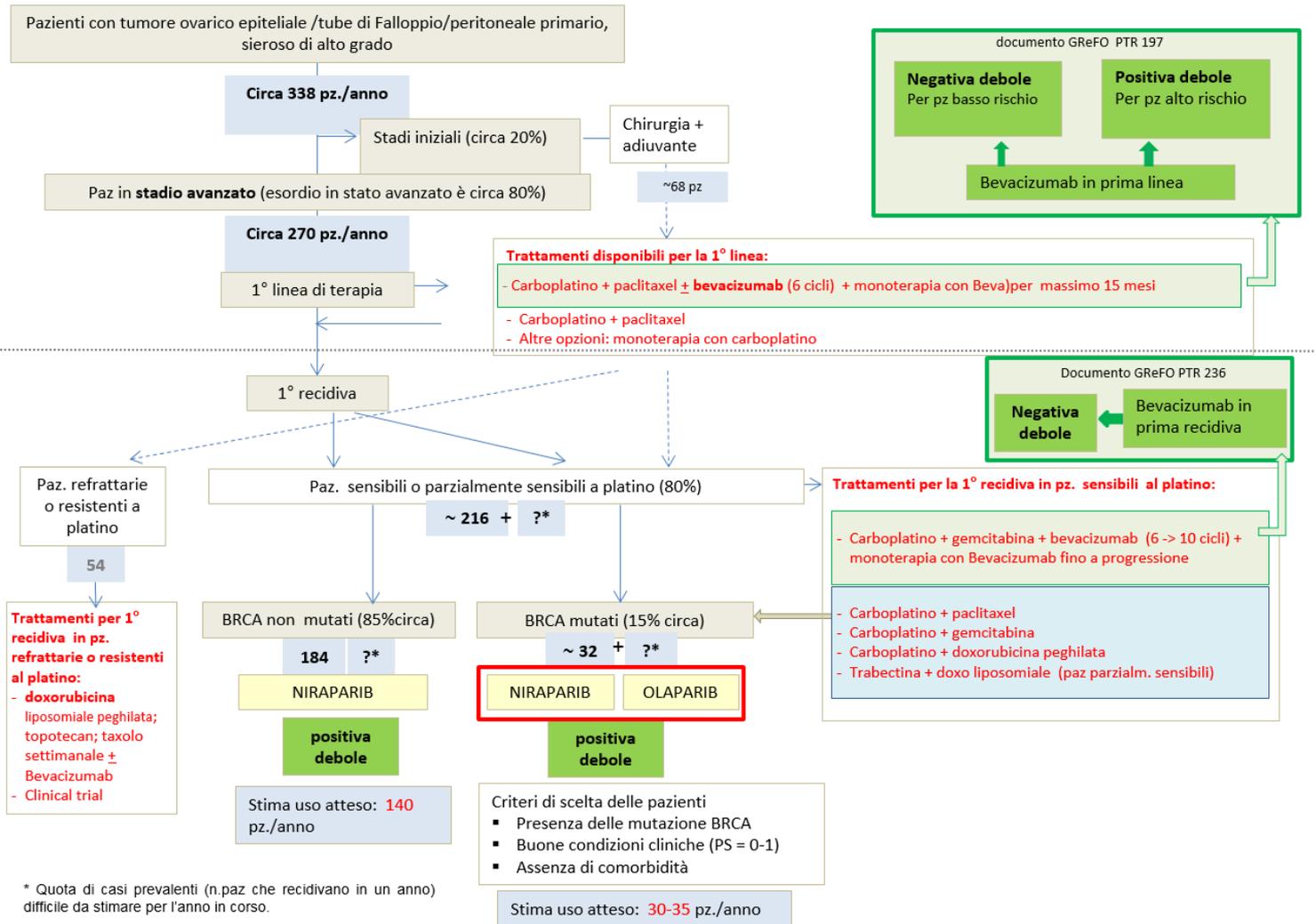


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia di olaparib e niraparib per il trattamento di mantenimento del tumore ovarico epiteliale /tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, BRCA mutato e non mutato. Raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Le frecce tratteggiate e i punti interrogativi indicano che esiste una quota di casi prevalenti (n. di pazienti che recidivano in un anno) difficile da stimare per l'anno in corso.

Contesto clinico

Epidemiologia

L'80-90% dei tumori ovarici si presenta in donne in età compresa fra 20 e 65 anni e nella grande maggioranza dei casi (80%) si tratta di tumori benigni, di cui il 60% di questi è diagnosticato in donne in età inferiore a 40 anni. Il 15-20% dei tumori ovarici è maligno, e di questi il 90% è diagnosticato in donne in età superiore ai 40 anni. Infine, il 5-10% dei tumori ovarici è definito a malignità intermedia (*borderline*). A differenza dei tumori maligni, che si osservano prevalentemente in età avanzata, i tumori *borderline* sono più comuni in donne giovani con picco di incidenza nella quarta e quinta decade.

Il 60% delle neoplasie ovariche è di tipo **epiteliale**. Interessano sia le donne in età riproduttiva che quelle di età avanzata. Derivano dall'epitelio di superficie ovarico di origine mesoteliale. Sono classificate secondo il **tipo cellulare** (sieroso, mucinoso, endometrioidi, a cellule chiare, transizionale), e **sottoclassificate** (*borderline*, alto medio e basso grado di malignità) in base agli aspetti architetturali, alle caratteristiche nucleari ed alla presenza o assenza di invasione stromale. Quest'ultimo aspetto correla con la prognosi e quindi con l'approccio terapeutico.

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile.

Fattori genetici

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali BRCA mutato (>10%), indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio (Alsop K et al. *J Clin Oncol* 2012;30: 2654-63).

La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%) e nelle pazienti platino-sensibili (30-40%). Inoltre, circa il 25% delle portatrici di variante patogenetica BRCA hanno una diagnosi di carcinoma ovarico ad un'età superiore ai 60 anni.

Fattori prognostici

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%. Il dato di sopravvivenza a 5 anni per stadio di malattia è:

- Stadio I 70-90%
- Stadio II 50-60%
- Stadio III 20-40%
- Stadio IV 10%

Terapia (Linee guida AIOM 2015)

Chemioterapia adiuvante

Rischio basso:

Stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare

Rischio intermedio:

la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante.

Rischio alto:

I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic-II, sono ritenuti ad alto rischio, in quanto associati ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidati ad un trattamento chemioterapico adiuvante. Rientrano in questo gruppo le pazienti con rottura intraoperatoria della neoplasia in addome.

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino, AUC 6 come single agent, per 4-6 cicli o della combinazione carboplatino (AUC 5)+paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, non esistano studi di confronto tra i due schemi. Quanto al numero di somministrazioni, in uno studio randomizzato (GOG 157) è emerso un vantaggio solo in termini di disease free survi-

val per le pazienti sottoposte a 6 cicli di trattamento con carboplatino e taxolo (paclitaxel) rispetto ai soli 3 cicli, senza un reale beneficio in termini di overall survival.

Chemioterapia nello stadio avanzato: Stadio IIB-IV

Lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino (AUC 5) e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni).

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento.

Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) i regimi con carboplatino associato a doxorubicina liposomiale o docetaxel possono essere una valida alternativa.

Nelle pazienti in stadio IIIb-IV

Bevacizumab è indicato in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli (Documento GREFO PTR 236) e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi.

Terapia di mantenimento o consolidamento

- Uno studio randomizzato, condotto dal GOG (Markman, M., et al., *J Clin Oncol*, 2003 e Markman, M., et al. *Gynecol Oncol*, 2009) ha mostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a soli 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. Tuttavia il paclitaxel non è raccomandato come terapia di mantenimento per tossicità inaccettabile.
- I risultati dello studio italiano **After 6** (Pecorelli, S., et al. *J Clin Oncol*, 2009) non hanno confermato i dati dello studio GOG.
- Altre esperienze derivate da studi clinici di fase III non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale.
- Anche l'impiego di farmaci come gli **anticorpi monoclonali anti Ca125** non sembra essere associato ad un vantaggio clinico. A questa conclusione portano due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/taxolo (paclitaxel), nei quali il mantenimento con anticorpo monoclonale (oregovomab o abagovomab) non ha fornito alcun vantaggio clinico in termini di progression free survival e overall survival.
- Due studi hanno valutato come mantenimento l'inibitore del recettore dell'EGF **erlotinib** (Vergote IB, et al, *J Clin Oncol*, 2014) o l'antiangiogenetico **pazopanib** (studio AGO OV16, du Bois A, et al. *J Clin Oncol* 2014). I risultati dello studio AGO OV16, mostrano un vantaggio in termini di PFS (5.7 mesi) per i pazienti che abbiano ricevuto il pazopanib. (Indicazione attualmente non registrata).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nelle 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**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino è raccomandabile il trattamento di **mantenimento** con **olaparib** in monoterapia?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: **olaparib**

Di seguito si riportano gli studi registrativi di **olaparib** per il trattamento di mantenimento del tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, in donne con recidiva platino-sensibile, BRCA mutato, in fase di risposta. Il primo studio, è un RCT di fase II, sulla formulazione in capsule di olaparib alla dose di 800 mg/die, con successiva analisi retro-

| Ref./tipo studio | pazienti | Intervento | controllo | Esito 1° | Esiti secondari | Qualità delle evidenze |
|--|--|--|----------------|------------|--|---|
| Ledermann J. et al. <i>N Engl J Med.</i> 2012 RCT di fase II, doppio cieco | 265 paz. con tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado (2-3) Platino sensibili*, che avevano ricevuto 2 o più precedenti cicli di chemio a base di platino e che avevano mostrato una risposta obiettiva (parziale o completa) alla chemio più recente. | Olaparib cps (capsule da 400 mg/2 volte die) Somministrato entro 8 sett. dall'ultima dose di chemio a base di platino Fino a progressione o tox inaccettabile | Placebo | PFS | - Time to progression - TTP (Progressione valutata secondo i criteri RECIST o i livelli di CA-125) - Tasso di risposta obiettiva - Disease control rate - % di cambiamento dal basale della misura delle lesioni target a 12 e 24 settimane - Overall Survival | BASSA (-2 per Risk of bias; -1 per coerenza fra studi) (fase II, analisi di PFS sullo stato mutazionale BRCA effettuato post hoc) |
| Ledermann <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Analisi retrospettiva sulla base dello stato mutazionale di BRCA (germinale o somatico)# | | n. paz: 136 | n. paz: 129 | | - Overall Survival - Best overall response - Qualità della vita Per esiti sui trattamenti dopo la progressione identificati post hoc: Time to first subsequent therapy (TFST) o morte Time to second subsequent therapy (TSST) o morte | |
| Pujade- Lauraine et al., <i>Lancet Oncol</i> 2017 RCT di fase III, doppio cieco | 295 paz. con tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado (2-3) Platino sensibili*, che avevano ricevuto almeno 2 precedenti cicli di chemio a base di platino e che avevano mostrato una risposta obiettiva (parziale o completa) | Olaparib cpr (compresse da 300 mg/2 volte die) Somministrato entro 8 sett. dall'ultima dose di chemio a base di platino Fino a progressione o mancanza di beneficio clinico | Placebo | PFS | - Tempo alla prima terapia successiva o morte - Tempo alla seconda terapia successiva o morte - Tempo all'interruzione del trattamento o morte - Tempo alla seconda progressione o morte (Progressione valutata secondo i criteri RECIST o i livelli di CA-125 o progressione sintomatica) - OS misurata dagli sperimentatori - QOL - Sicurezza - Tollerabilità | Moderata (-1 trasferibilità) |

Tabella 1. Studi clinici registrativi su olaparib

spettiva di efficacia sulla base dello stato mutazionale di BRCA (su cui è basata l'indicazione registrata). Si riporta, inoltre, lo studio di fase III sulla formulazione in compresse di olaparib (dose di 600 mg/die) che ha valutato l'efficacia di olaparib in un setting di malattia simile a quello previsto dallo studio registrativo di fase II.

Ledermann J et al. N Engl J Med. 2012 e Lancet Oncol 2014

Lo studio registrativo di olaparib è uno studio di fase II, multicentrico (82 centri in 16 Paesi), in doppio cieco, in cui 265 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 di alto grado (G2°-3°), platino sensibili (in quanto già trattate con due o più 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 una risposta obiettiva secondo i criteri RECIST (risposta completa, RC, o risposta parziale, RP) con l'ultima terapia contenente platino, venivano randomizzate 1:1 a ricevere olaparib 400 mg x2/die o placebo, entro 8 settimane dalla fine della chemioterapia a base di platino come mantenimento fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione era stratificata per intervallo di tempo fra progressione di malattia e fine del penultimo regime chemioterapico a base di platino (6-12 mesi vs > 12 mesi), per tipo di risposta obiettiva ottenuta con il trattamento più recente (Risposta Completa vs Risposta Parziale); discendenza (ebrei vs non ebrei), la mutazione BRCA 1/2 sembra essere più frequente nella popolazione ebraica. Cross over alla progress. non concesso.

Obiettivo principale era la **sopravvivenza libera da progressione** (PFS, definita come intervallo dalla randomizzazione ad una valutazione obiettiva di progressione secondo i criteri RECIST o la morte); esiti secondari la sopravvivenza globale (OS), il Time to progression (Progressione valutata secondo i criteri RECIST o i livelli di CA-125), la miglior risposta obiettiva (secondo i criteri RECIST o una combinazione di criteri RECIST e livelli di CA-125), il disease control rate (definito come la percentuale dei pazienti che ha ottenuto, secondo i criteri RECIST, Risposta completa confermata, risposta parziale, stabilità di malattia, non evidenza di malattia a 23 settimane); la qualità di vita, la tossicità.

Le pazienti incluse nello studio avevano un'età mediana di 58-59 anni, PS: 0-1 (circa nel 97%), circa il 41-48%, rispettivamente nei due bracci, aveva ottenuto una risposta completa, l'incidenza della popolazione ebraica era intorno al 14% e quella delle pazienti con malattia sensibile al platino (> 12 mesi) di circa il 60%. Lo stato mutazionale di BRCA al basale era noto nel 37% della popolazione, nel 22% circa vi era la presenza di mutazione e nel 13-15% era BRCA negativo.

Ad un follow-up mediano di 5.6 mesi (giugno 2010), **nella popolazione complessiva, la PFS** con il farmaco sperimentale è stata di 8.4 mesi rispetto ai 4.8 mesi ottenuti con il placebo, differenza di 3.6 mesi a favore di olaparib (HR 0.35; 95%CI 0.25-0.49; $p < 0.001$). Il Time to progression è risultato più lungo nelle pazienti in trattamento con olaparib che nel gruppo placebo, 8.3 vs 3.7 mesi (HR:0.35; 95%CI: 0.25-.047). La risposta obiettiva, misurabile in circa il 40% dei pazienti all'ingresso nello studio, è stata del 12% nel gruppo olaparib e del 4% nel gruppo placebo. L'analisi ad interim, effettuata dopo il 38% dei decessi, non ha mostrato benefici in **sopravvivenza, OS** mediana nel gruppo olaparib era 29.7 mesi vs 29.9 nel gruppo placebo (HR 0.94; 95%CI: 0.63-1.39; $p = 0.75$).

Analisi retrospettiva sullo stato di BRCA (Ledermann et. Al. *Lancet Oncol.* 2014)

Nello studio iniziale, il 37% delle pazienti al momento dell'inserimento nello studio era noto lo stato mutazionale di BRCA; **un'analisi pre-pianificata** in questo sottogruppo di pazienti (con stato mutazionale di BRCA noto) ha suggerito che la presenza della mutazione comporta un miglioramento in PFS nei pazienti trattati con olaparib. Pertanto è stata effettuata l'analisi retrospettiva (Ledermann *Lancet Oncol.* 2014) sulla base dello stato mutazionale di BRCA, (sia somatico che germinale, dal DNA estratto dai campioni di sangue raccolto nello studio iniziale) su tutte le pazienti e sono stati rivalutati gli endpoint nei 2 bracci di trattamento suddivisi per presenza o assenza di mutazione. 136 pazienti (51%) presentavano una mutazione BRCA contro 118 che risultavano wilde type. Ad un follow-up mediano di 5.6 mesi, **la PFS delle pazienti con mutazione** è risultata più lunga quando sottoposte a trattamento con olaparib (11.2 vs 4.3 mesi; HR

0.18; $p < 0.0001$) differenza di 6.9 mesi a favore di olaparib. In assenza di mutazione il vantaggio è parso meno rilevante (7.4 vs 5.5 mesi; HR 0.54; $p = 0.0075$). La valutazione in cieco di un panel indipendente ha confermato la valutazione degli Sperimentatori. Dopo un follow-up mediano di 37.3 mesi, l'analisi ad interim non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini **di sopravvivenza globale** tra i due gruppi fra i pazienti con mutazione BRCA (OS mediana rispettivamente nei bracci olaparib e placebo: 34.9 mesi vs 31.9 mesi; HR 0.73; 95% CI: 0.45-1.17).

Nell'analisi retrospettiva sono stati aggiunti due esiti a scopo esplorativo: Il tempo alla successiva prima terapia o morte e il tempo alla seconda successiva terapia o morte. Il tempo alla successiva prima terapia o morte (TFST) è migliorato in modo statisticamente significativo sia nella popolazione intera che nei due gruppi in funzione dello stato di BRCA. Anche il tempo alla seconda successiva terapia o morte (TSST) è migliorato nella popolazione complessiva e nei due gruppi indipendentemente dallo stato mutazionale, si tratta di esiti inseriti nella valutazione post-hoc e che possono avere una certa variabilità.

I dati sulla qualità della vita sono stati raccolti, ma dichiarati come analisi esplorative, non potenziate per essere statisticamente confrontata tra i due bracci

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, 9 pazienti nel braccio con olaparib e 2 in quello con placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento; rispettivamente per il 36% vs 16% è stata riportata l'interruzione del trattamento e per il 42% vs 22% la riduzione del dosaggio. Nausea, vomito e astenia sono stati gli eventi avversi più frequenti. Eventi avversi seri si sono verificati rispettivamente nel 18% e 9% dei casi. La qualità di vita (QOL), endpoint esplorativo, non ha mostrato deterioramento nel braccio sottoposto a olaparib.

L'analisi aggiornata della sopravvivenza globale (*Ledermann JA, et al. Lancet Oncology 2016*), ad un follow up mediano di 71 mesi per l'intera popolazione, maturità del dato per circa il 70% degli eventi programmati, ha mostrato una sopravvivenza globale mediana di 29.8 mesi e 27.8 mesi rispettivamente nei due bracci olaparib e placebo; la riduzione del rischio di morte rispetto al placebo è del 27% in tutta la popolazione (HR: 0,73; 95%CI: 0.55-0.96; $p = 0.02483$ (non significativo per il livello di significatività statistica programmato $p < 0.0095$))

Nelle pazienti BRCA1/2 mutate la sopravvivenza globale mediana è risultata di 34.9 mesi e 30.2 mesi rispettivamente nei due bracci olaparib e placebo; la riduzione del rischio di morte è del 38% (HR 0.62; 95% CI 0.41-0.94, nominal $p = 0.025$). A questa III° analisi ad interim il valore nominale di p non risulta statisticamente significativo, pertanto la OS può essere considerata solo descrittiva. Nel lungo periodo non sono state evidenziate modificazioni della tossicità.

*Platino sensibili (definito come assenza di progressione di malattia nei primi 6 mesi dall'ultima dose della penultima linea di chemioterapia a base di platino).

L'analisi dei sottogruppi per stato di mutazione BRCA, si è basata sullo stato mutazionale di BRCA germinale al momento dell'ingresso nello studio. Nell'analisi retrospettiva, su cui si basa l'indicazione registrata, le pazienti sono state classificate come aventi la mutazione BRCA (BRCAm) se la mutazione è stata identificata in un campione di sangue (mutazione germinale) o del tumore (somatica o la mutazione del tumore).

Pujade-Lauraine et al., Lancet Oncol 2017

Lo studio di olaparib, formulazione in compresse, è uno studio multicentrico (123 centri in 16 Paesi), in doppio cieco, ha arruolato 295 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 di alto grado (G2°-3°), platino sensibili (precedentemente 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 una risposta obiettiva, secondo i livelli di CA-125 o i criteri RECIST (risposta completa, RC, o risposta parziale, RP) con l'ultima terapia contenente platino. Le pazienti venivano randomizzate 2:1 a ricevere olaparib 300 mg x2/die (n.196 pazienti) o placebo (n.99 pazienti) entro 8 settimane dalla fine della chemioterapia a base di platino come mantenimento fino a progressione o a mancanza di beneficio clinico per la paziente a giudizio dello sperimentatore. La randomizzazione era stratificata per intervallo di tempo fra progressione di malattia e fine del penultimo regime chemioterapico a base di platino (6-12 mesi vs > 12 mesi), per tipo di risposta obiettiva ottenuta con il trattamento più recente (Risposta Completa vs Risposta Parziale).

Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (**PFS**, definita come intervallo dalla randomizzazione ad una valutazione obiettiva di progressione secondo i criteri RECIST o la morte); esiti secondari erano: il tempo alla prima successiva terapia o morte (TFST), il tempo alla successiva seconda terapia o morte (TSST), il tempo all'interruzione del trattamento o morte, il tempo alla seconda progressione o morte (PFS2—progressione valutata secondo i criteri RECIST o i livelli di CA-125 o progressione sintomatica), la sopravvivenza globale (OS) misurata dagli sperimentatori, la qualità di vita, la sicurezza e la tollerabilità.

Le pazienti incluse nello studio avevano un'età mediana di 56 anni, PS: 0-1 circa nel 99-100%, circa il 17%-20% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento con bevacizumab prima dell'ultimo regime a base di platino, circa il 46-47% aveva ottenuto una risposta completa ad una precedente terapia a base di platino, l'incidenza della pazienti con malattia sensibile al platino (> 12 mesi) era di circa il 60%. Lo stato mutazionale di BRCA al basale era noto nel 97% della popolazione, il 62-67% presentava la mutazione BRCA1 e il 30-35% la mutazione BRCA2.

Ad un follow-up mediano di 22 mesi, **la PFS mediana** con olaparib è stata di 19.1 mesi rispetto ai 5.5 mesi ottenuti con il placebo, differenza di 13.6 mesi a favore di olaparib (HR 0.30; 95%CI: 0.22-0.41; $p<0.0001$). Il **TFST mediano** è risultato più lungo nelle pazienti in trattamento con olaparib che nel gruppo placebo, 27.9 vs 7.1 mesi (HR:0.28; 95%CI: 0.21-0.38; $p<0.0001$). Il **TSST mediano** non è stato raggiunto nel gruppo olaparib mentre nel braccio placebo è stato pari a 18.2 mesi (HR 0.37; 95%CI: 0.26-0.53; $p<0.0001$). Il vantaggio si conferma anche per la **PFS2 mediana** che non è stata raggiunta nel gruppo olaparib mentre nel braccio placebo è stata pari a 18.4 mesi (HR 0.50; 95%CI: 0.34-0.72; $p<0.0002$). I dati sulla **sopravvivenza globale** sono immaturi e non mostrano differenza tra i due gruppi (HR 0.80; 95%CI: 0.50-1.31; $p=0.43$). L'analisi della PFS per sottogruppi, pre-specificata rispetto al precedente utilizzo di bevacizumab (53 pazienti che avevano ricevuto un trattamento con bevacizumab prima dell'ultimo regime a base di platino) ha dimostrato che la sopravvivenza libera da progressione mediana era più lunga con olaparib rispetto al braccio placebo (17 mesi vs 5.1 mesi; HR 0.14; 95%CI: 0.07-0.25; $p<0.0001$).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, 21/195 pazienti (11%) nel braccio con olaparib e 2/99 (2%) in quello con placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento; rispettivamente per il 45% vs 18% è stata riportata la sospensione della dose e per il 25% vs 3% la riduzione della dose. Nausea, vomito, astenia, dolore addominale e diarrea sono stati gli eventi avversi più frequenti. Eventi avversi seri si sono verificati rispettivamente nel 18% e 8% dei casi. Gli esiti riferiti dal paziente non hanno mostrato differenze apprezzabili nella qualità della vita, tuttavia ulteriori dati su tale esito verranno pubblicati separatamente.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Le prove di efficacia e sicurezza su **olaparib** per la terapia di mantenimento in prima recidiva del tumore dell'ovaio derivano principalmente da due studi clinici, uno di fase II con successiva analisi di efficacia sulla sottopopolazione con mutazione BRCA, condotta in modo retrospettivo (qualità delle evidenze, vedere riquadro sotto) e uno studio di fase III che includeva esclusivamente pazienti con mutazione BRCA 1/2 reclutati prospetticamente.

Studio di fase II **Ledermann J. et al 2012-2014**

- ⇒ **Risk of bias:** Esito principale dello studio è la PFS nella popolazione generale, rispetto a questo esito viene dimostrata la superiorità di olaparib rispetto a placebo con una differenza di circa 3.6 mesi; quando l'analisi della PFS mediana è effettuata sulla popolazione BRCA mutata il delta di PFS a favore di olaparib diventa di circa 7 mesi. Per quanto riguarda la qualità metodologica, la stima ottenuta nella sottopopolazione risente di una limitazione importante, in quanto deriva da un'analisi per sottogruppi effettuata in modo retrospettivo, anche se pre-pianificata (lo schema di randomizzazione originale potrebbe non essere mantenuto) (**downgrade -2**)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase II (**downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione della qualità delle evidenze

Il Panel ha esaminato lo studio di fase II e successiva analisi su stato di BRCA, (Ledermann 2012 e 2014) giudicando la **qualità delle evidenze MOLTO BASSA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 3 punti).

Studio di fase III, **Pujade-Lauraine et al., Lancet Oncol 2017**

- ⇒ **Risk of bias:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica (-1 downgrade)**

Si evidenzia un limite di trasferibilità rispetto al comparator utilizzato (placebo), in considerazione delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la popolazione con mutazione BRCA, rimane non noto il place in therapy dei farmaci disponibili (PARP inibitori e bevacizumab (nelle precedenti linee), è possibile effettuare solo un confronto indiretto.

- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Per la valutazione complessiva della qualità delle evidenze su olaparib, il Panel ha ritenuto opportuno basare la valutazione unicamente sullo studio clinico randomizzato, di fase III, prospettico rispetto alla determinazione dello stato mutazionale di BRCA. Sulla base delle considerazioni sopra riportate la valutazione complessiva della qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** (downgrade di 1 punto).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (15 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di olaparib nel mantenimento della risposta in pazienti con recidiva di carcinoma ovarico.

*Bilancio
Benefici rischi*
FAVOREVOLE

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.
In particolare il panel si è espresso con le seguenti votazioni:
Favorevole: 15/15

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.
In particolare il panel si è espresso con le seguenti votazioni:
positiva debole: 10/15
Positiva forte: 5/15

Raccomandazione: olaparib (in presenza della mutazione BRCA)

**Positiva
debole**

Nelle pazienti 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), in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **olaparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Quesito
Clinico 2

Nelle 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** in **fase di risposta** (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino è raccomandabile il trattamento di **mantenimento** con **niraparib** in monoterapia?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: niraparib

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, di **niraparib** per il trattamento di mantenimento del tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado, in donne con recidiva platino-sensibile, in fase di risposta, che ha incluso pazienti con o senza mutazione BRCA germinale (il gruppo senza mutazione germinale comprendeva pazienti con mutazione somatica e pazienti wild type).

Mirza M.R. et al. N Engl J Med. 2016 Studio ENGOT- OV16/NOVA

Lo studio registrativo di niraparib 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 prospetticamente 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 ovvero con deficienza di ricombinazione omologa. Secondo le LG AIOM, le pazienti HRD positive sono assimilabili 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.

| Ref./tipo studio | pazienti | Intervento | controllo | Esito 1° | Esiti secondari | Qualità evidenze |
|---|--|--|-----------------------------------|------------|---|------------------|
| Mirza et al. <i>Lancet Oncol</i> 2017 RCT di fase III, doppio cieco Pazienti mutate e non mutate | 265 paz. con tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado (2-3) Platino sensibili*, che avevano ricevuto 2 o più precedenti cicli di chemio a base di platino e che avevano mostrato una risposta obiettiva (parziale o completa) alla chemio più recente. | Niraparib (400 mg/2 volte die) Somministrato entro 8 sett. dall'ultima dose di chemio a base di platino Fino a progressione o tox inaccettabile n. paz: 136 | Placebo n. paz: 129 | PFS | - Time to progression - TTP (Progressione valutata secondo i criteri RECIST o i livelli di CA-125) - Tasso di risposta obiettiva - Disease control rate - % di cambiamento dal basale della misura delle lesioni target a 12 e 24 settimane - Overall Survival | MODERATA |

Tabella 2. Studi clinici registrativi su niraparib

La randomizzazione era stratificata per: intervallo di tempo fra progressione di malattia e fine del penultimo regime chemioterapico a base di platino (6-12 mesi vs ≥ 12 mesi), tipo di risposta obiettiva ottenuta con il trattamento più recente (RC vs RP), uso di bevacizumab in combinazione con l'ultima o penultima terapia a base di platino (sì vs no).

Era consentita l'interruzione del trattamento fino a 28 giorni per tossicità ematologia e, a risoluzione, la ripresa del trattamento ad una dose ridotta; non era consentito il cross over verso il braccio di trattamento alla progressione.

Obiettivo principale era la **sopravvivenza libera da progressione nella popolazione g-BRCA mutata e nella popolazione g-BRCA NON mutata** (PFS, valutata da una commissione indipendente in cieco, era definita come il tempo dalla randomizzazione ad una valutazione obiettiva di progressione o morte per qualsiasi causa. La progressione era valutata secondo i criteri RECIST o ai segni e sintomi clinici e all'aumento del CA-125).

Per la valutazione della PFS nella coorte g-BRCA mutata è stata applicata una procedura a test gerarchico, che prevedeva la valutazione della PFS prima nella sottopopolazione con tumore HRD positivo [(con deficienza di ricombinazione omologa, (pazienti assimilabili alle g-BRCA mutate)]; in caso di esito significativo, la valutazione veniva condotta su tutta la popolazione g-BRCA non mutata.

Esiti secondari comprendevano: l'intervallo libero da chemioterapia, il tempo alla prima successiva terapia (TFST), la PFS 2 (tempo dalla randomizzazione fino alla valutazione della progressione dopo la terapia oncologica successiva al trattamento in studio o fino alla morte), tempo alla seconda successiva terapia (TSST), la sopravvivenza globale (OS), gli esiti riportati dai pazienti, la tossicità.

Le pazienti incluse nello studio avevano una età mediana compresa tra 57 e 63 anni, PS: 0-1, erano prevalentemente di razza bianca (>80%) e presentavano uno stadio di malattia di grado III (>70%). Le due coorti risultavano omogenee rispetto alle caratteristiche demografiche e ben bilanciate rispetto ai fattori di stratificazione tranne per il PS=0 che nella coorte g-BRCA mutate è a sfavore del gruppo di intervento (65% vs 73%).

Al tempo dell'analisi, con un follow-up mediano 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, differenza di 15.5 mesi a favore di niraparib (HR 0.27; 95%CI 0.17-0.41; $p < 0.001$). Il guadagno 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 (HR 0.38; 95%CI 0.24-0.59; $p < 0.001$) e con valori di PFS mediana rispettivamente di 9.3 e 3.9 mesi nei bracci niraparib e placebo, ad un follow-up mediano di 17.5 mesi.

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 (HR 0.45; 95%CI 0.34-0.61; $p < 0.001$) e con valori di PFS mediana rispettivamente di 12.9 e 3.8 mesi nei bracci niraparib e placebo. Il Time to progression è risultato più lungo nelle pazienti in trattamento con olaparib che nel gruppo placebo, 8.3 vs 3.7 mesi (HR:0.35; 95%CI: 0.25-.047). La risposta obiettiva, misurabile in circa il 40% dei pazienti all'ingresso nello studio, è stata del 12% nel gruppo olaparib e del 4% nel gruppo placebo. L'analisi ad interim, effettuata dopo il 38% dei decessi, non ha mostrato benefici in **sopravvivenza, OS** mediana nel gruppo olaparib era 29.7 mesi vs 29.9 nel gruppo placebo (HR 0.94; 95%CI: 0.63-1.39; $p = 0.75$).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- ⇒ **Risk of bias:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica: (downgrade -1)**

Si evidenzia un limite di trasferibilità rispetto al comparator utilizzato (placebo), in considerazione delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la parte di popolazione inclusa nello studio con mutazione BRCA (germinale o somatica), rimane non noto il place in therapy dei farmaci disponibili (PARP inibitori e bevacizumab (nelle precedenti linee), è possibile effettuare solo un confronto indiretto.

- ⇒ **Stime imprecise**: niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione**: improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Il Panel ha esaminato lo studio clinico di fase III disponibile per niraparib giudicando la **qualità delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (15 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di niraparib nel mantenimento della risposta in pazienti con recidiva di carcinoma ovarico in presenza di mutazione BRCA.

*Bilancio
Benefici rischi*
FAVOREVOLE

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.
In particolare il panel si è espresso con le seguenti votazioni:
Favorevole: 15/15

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.
In particolare il panel si è espresso con le seguenti votazioni:
Positiva debole: 10/15
Positiva forte: 5/15

Raccomandazione: niraparib (in presenza della mutazione BRCA)

**Positiva
debole**

Nelle pazienti 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), in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Uso atteso di olaparib in terapia di mantenimento del carcinoma ovarico epiteliale in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di risposta alla chemioterapia a base di platino, il **numero atteso** delle pazienti da trattare in RER è:
con **olaparib o niraparib**: circa **30-35 pazienti/anno**.

Si tratta di pazienti con mutazione di BRCA, in buone condizioni generali (PS: 0-1), in assenza di comorbidità, in risposta dopo un trattamento con platino per le quali non esiste una strategia terapeutica di mantenimento.

Quesito
Clinico 3

Nelle 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–NON mutato** in **fase di risposta** (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino è raccomandabile il trattamento di **mantenimento** con **niraparib** in monoterapia?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: niraparib nella popolazione BRCA-non mutata

Le informazioni relative alla popolazione g-BRCA non mutata derivano dalla coorte specifica dello studio registrativo riportato per il quesito clinico 2 .

Principali risultati in termini di progressione free survival

Relativamente alle pazienti senza mutazione BRCA germinale (n.350/553 pazienti), 46% della popolazione complessiva inclusa nello studio) il risultato in termini di PFS mediana è stato di 9,3 mesi vs 3,9 mesi rispettivamente per Niraparib e placebo (Delta: +**5,4** mesi per niraparib), HR: 0.45 (95%CI: 0.34-0.61).

Relativamente ad un sottogruppo di queste pazienti, ovvero le pazienti con deficienza di ricombinazione omologa, HRD positive (n.162/350 pazienti, 46% delle pazienti BRCA non mutate) assimilabili a pazienti con mutazione germinale di BRCA, associate a migliore prognosi, la PFS mediana è stata di 12,9 mesi 3,8 mesi rispettivamente per Niraparib e Placebo, (Delta: +**9.1** mesi per niraparib), HR: 0.38 (95%CI: 0.24-0.59).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- ⇒ **Risk of bias:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** si evidenzia indirectness rispetto al comparator utilizzato, la mancanza di dati di confronto diretto, per la popolazione PARP+ in particolare, rende difficile definire il place in therapy dei farmaci disponibili (PARP inibitori o bevacizumab nelle precedenti linee di terapia) in questo setting di pazienti. (-1 Downgrade)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Il Panel ha esaminato lo studio clinico di fase III disponibile per niraparib, in relazione alla popolazione BRCA-NON mutata, giudicando la **qualità delle evidenze MODERATA**.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (15 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **niraparib** nel mantenimento della risposta in pazienti con recidiva di carcinoma ovarico in **assenza di mutazione BRCA**.

*Bilancio
Benefici rischi*
FAVOREVOLE

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:
Favorevole: 11/15
Incerto: 4/15

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:
Positiva debole: 7/15
Positiva forte: 3/15
Negativa debole: 5/15

Raccomandazione: niraparib (in assenza della mutazione BRCA)

**Positiva
debole**

Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Uso atteso di olaparib in terapia di mantenimento del carcinoma ovarico epiteliale in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta alla chemioterapia a base di platino, il **numero atteso** delle pazienti da trattare in RER è:

Con **niraparib**: circa **140 pazienti/anno**

Al momento non è possibile effettuare una stima dei casi prevalenti per l'anno in corso, ovvero prevedere il numero di pazienti che possono recidivare in un anno; il dato potrà essere stimato attraverso il data-base oncologico di prossima implementazione.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia—Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida, Tumori dell'Ovaio. Edizione 2018.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Versione 2.2015. Disponibile on-line: <https://www.nccn.org/>
- Alsop K et al. *J Clin Oncol* 2012;30: 2654–63
- Markman, M. et al., Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2003;13:2460-5.
- Markman, M., et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*, 2009;2: p. 195-8.
- Pecorelli, S., et al., Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol*. 2009; 28:4642-8.
- Vergote, IB, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. *J Clin Oncol*. 2014;4:320-6.
- du Bois, A, et al., Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;30:3374-82.
- EMA. Lynparza®. Assessment report su olaparib. EMA/CHMP/789139/2014. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf
- Ledermann JA et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-92.
- Ledermann JA 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
- Ledermann JA, et al. Olaparib and ovarian cancer—overall survival outcomes. *Lancet Oncology* 2016; 17: 1474-1475
- Pujade-Lauraine et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017;18:1274-1284
- Mirza M.R. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.

Legenda

Qualità delle evidenze:

| | |
|-------------|-------|
| alta | ★★★★★ |
| moderata | ★★★★☆ |
| bassa | ★★★☆☆ |
| Molto bassa | ★★☆☆☆ |

Valutazione benefici/rischi:

| | |
|---|------------|
| 😊 | favorevole |
| 😐 | incerto |

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

ORR: Objective Response Rate

DoR: duration of response

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400

H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293

Appendice 2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di olaparib e niraparib nel mantenimento del tumore ovarico epiteliale/tube di Falloppio/peritoneale primario, sieroso di alto grado

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

| Esiti di efficacia | Media | Importanza relativa dell' outcome |
|---|-------|-----------------------------------|
| Sopravvivenza globale (overall survival) | 8 | Importante ed essenziale/critico |
| Qualità della vita | 8 | |
| Intervallo libero da progressione (progression free survival) | 7 | |
| Time to progression | 7 | |
| Tasso di risposta obiettiva (objective response rate) | 6 | Importante ma non critico |
| Disease control rate | 5 | |
| ESITI di tossicità* (non farmaco specifica) | media | Importanza relativa dell' outcome |
| Mortalità correlabile al trattamento | 8 | Essenziale/critico |
| Tossicità di grado III o IV | 8 | |
| Interruzione del trattamento in assenza di progressione di malattia | 7 | |
| ESITI di tossicità* (specifica per PARP-inibitori) | Media | Importanza relativa dell' outcome |
| Vomito di grado 3-4 | 7 | Essenziale/critico |
| Fatigue di grado 3-4 | 7 | |
| Ostruzione piccolo intestino | 7 | |
| Embolia polmonare | 7 | |
| Nausea di grado 3-4 | 7 | |
| Anemia di grado 3-4 | 6 | Importante ma non critico |
| Innalzamento dei livelli di creatina Kinasi di grado 3-4 | 6 | |
| Innalzamento dei livelli di amilasi di grado 3-4 | 6 | |

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un lavoro di Trotti et al. (Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica. Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_ (ultimo accesso febbraio 2012)

