

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
(HTA) DI RUCAPARIB
(RUBRACA) PER IL
TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI
CON CARCINOMA OVARICO

AUTHORS' AFFILIATIONS

Americo Cicchetti

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Eugenio Di Brino, Michele Basile, Filippo Rumi

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Pierluigi Navarra

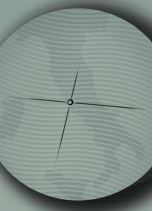
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia
Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Vanda Salutati

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Dario Sacchini, Pietro Refolo, Antonio Gioacchino Spagnolo

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia
Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia



EXPERTS ADVISORY BOARD

Pierluigi Canonico

Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"

Filippo Drago

Università degli Studi di Catania

Lorella Lombardozi

Area Politica del Farmaco, Regione Lazio

Domenica Lorusso

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Francesco Perrone

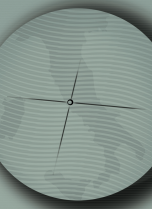
Istituto Nazionale Tumori IRCCS «Fondazione G. Pascale»

Giovanni Scambia

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Indice

	INTRODUZIONE	
	VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI RUCAPARIB (RUBRACA)	
	<i>Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Eugenio Di Brino, Michele Basile, Pietro Refolo, Filippo Rumi, Dario Sacchini, Vanda Salutari, Antonio Gioacchino Spagnolo, Americo Cicchetti</i>	4
2	CAPITOLO 2	
	PROBLEMA CLINICO, GESTIONE CORRENTE E DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA RUCAPARIB (RUBRACA)	
	<i>Eugenio Di Brino, Vanda Salutari</i>	9
3	CAPITOLO 3	
	RUCAPARIB (RUBRACA): ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA	
	<i>Vanda Salutari</i>	16
4	CAPITOLO 4	
	VALUTAZIONE ECONOMICA DI RUCAPARIB (RUBRACA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Michele Basile, Filippo Rumi, Americo Cicchetti</i>	25
5	CAPITOLO 5	
	ANALISI DI IMPATTO ORGANIZZATIVO RELATIVO ALL'IMPIEGO DI RUCAPARIB (RUBRACA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Michele Basile, Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti</i>	35
6	CAPITOLO 6	
	ANALISI DEGLI ASPETTI ETICI LEGATI ALL'INTRODUZIONE DI RUCAPARIB (RUBRACA) NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE (SSN)	
	<i>Pietro Refolo, Dario Sacchini, Antonio Gioacchino Spagnolo</i>	40



QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Valutazione di Health Technology Assessment di Rucaparib (Rubraca)

Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti

Il Team di ricerca dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, ha prodotto il seguente report di Health Technology Assessment (HTA), che consiste in un'analisi della molecola rucaparib quale monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, che rispondono (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto che l'utilizzo di questa tecnologia potrebbe avere nella cura della patologia, sulla qualità di vita dei pazienti e sul SSN in termini organizzativi, economici, etici, legali e sociali. Per fare ciò, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura esistente. Le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, e organizzate sulla base dei principali domini HTA seguendo il framework dell'European Network per l'Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model® 3.0. Coerentemente con l'approccio dell'HTA il processo di elaborazione del presente documento ha previsto una fase di appraisal in cui i risultati preliminari della ricerca sono stati sottoposti ad un tavolo multidisciplinare di esperti che hanno fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e a fornire una diversa chiave di lettura delle evidenze prodotte. I feedback raccolti sono stati integrati nel documento principale sotto forma di box.

OBIETTIVO

Lo scopo di questo report HTA è quello di fornire, usando la metodologia dell'Health Technology Assessment (HTA), una panoramica dell'attuale contesto italiano e del percorso terapeutico per la gestione delle pazienti adulte

con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, che rispondono (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino, identificando il "place in therapy" e valutando le caratteristiche tecniche, la sicurezza, l'efficacia, l'impatto economico, l'impatto organizzativo e gli aspetti etico, legali e sociali di rucaparib.

Il risultato atteso è realizzare una valutazione secondo la metodologia dell'Health Technology Assessment (HTA) sull'adozione di rucaparib, indicato per pazienti con carcinoma ovarico, che consenta di facilitare il processo decisionale, nello specifico, dalla prospettiva delle commissioni valutative (medici, farmacisti, economisti, budget holder) regionali/locali circa l'adozione di rucaparib nei prontoai e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) regionali/locali.

METODI

Al fine di raggiungere lo scopo di questa ricerca è stata condotta una revisione sistematica della letteratura scientifica. I risultati di questa ricerca saranno ulteriormente arricchiti con input forniti da key opinion leader durante un Advisory Board e da fonti di letteratura grigia.

La revisione della letteratura

La domanda di ricerca è stata resa esplicita utilizzando il modello PICO, il quale include, la popolazione oggetto di studio (P), l'intervento oggetto di valutazione (I), il comparatore (C) e gli outcome di interesse (O). La tabella 1, descrive il Modello PICO alla base di questa ricerca.

Strategia di ricerca

La stringa di ricerca sviluppata sulla base del modello PICO è stata lanciata su quattro

database per raccogliere le evidenze necessarie per condurre la seguente valutazione. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- Pubmed;
- Scopus;
- EBSCO;
- CRD Database, che include DARE, "Health Technology Assessment", NHS Economic Evaluation Database.

La stringa di ricerca, lanciata ad inizio 2019, è stata differenziata per i vari database, in modo tale da raccogliere il maggior numero di evidenze possibili, coerenti con lo studio. Le parole chiave e la costruzione della stringa sono interamente riportate nella Tabella 2.

Il limite temporale di 10 anni è stato impostato nella nostra strategia di ricerca. Sono stati impostati i limiti agli articoli, affinché fossero stati scritti in lingua italiana o inglese e relativi alla specie umana. Ulteriori evidenze sono state identificate attraverso la ricerca manuale (poster internazionali, conferenze nazionali e internazionali, e letteratura grigia). Inoltre, le evidenze relative alle caratteristiche tecniche della tecnologia sono state fornite da Clovis Oncology.

Criteri di inclusione / esclusione

I record registrati tramite la strategia di ricerca sono stati considerati idonei a meno che non soddisfino uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Non rilevante per la tecnologia in esame;
- Non rilevante per la condizione in studio;
- Non in lingua inglese o italiana;
- Tipo di studio non rilevante (editoriale, studio preclinico);
- Informazioni non sufficienti su nessuno degli aspetti in esame;
- Duplicati di studi già trovati in altri database.

Tutti gli articoli sono stati classificati in un foglio di lavoro Excel® contenente per ogni record un numero identificativo, il database in cui è stato trovato, l'indicazione di se si trattasse di un duplicato o meno, primo autore, anno di pubblicazione, titolo, citazione, link all'abstract, ragioni dell'esclusione e a quale dominio dell'HTA facesse riferimento. Il primo screening, basato sul titolo e sull'abstract, è

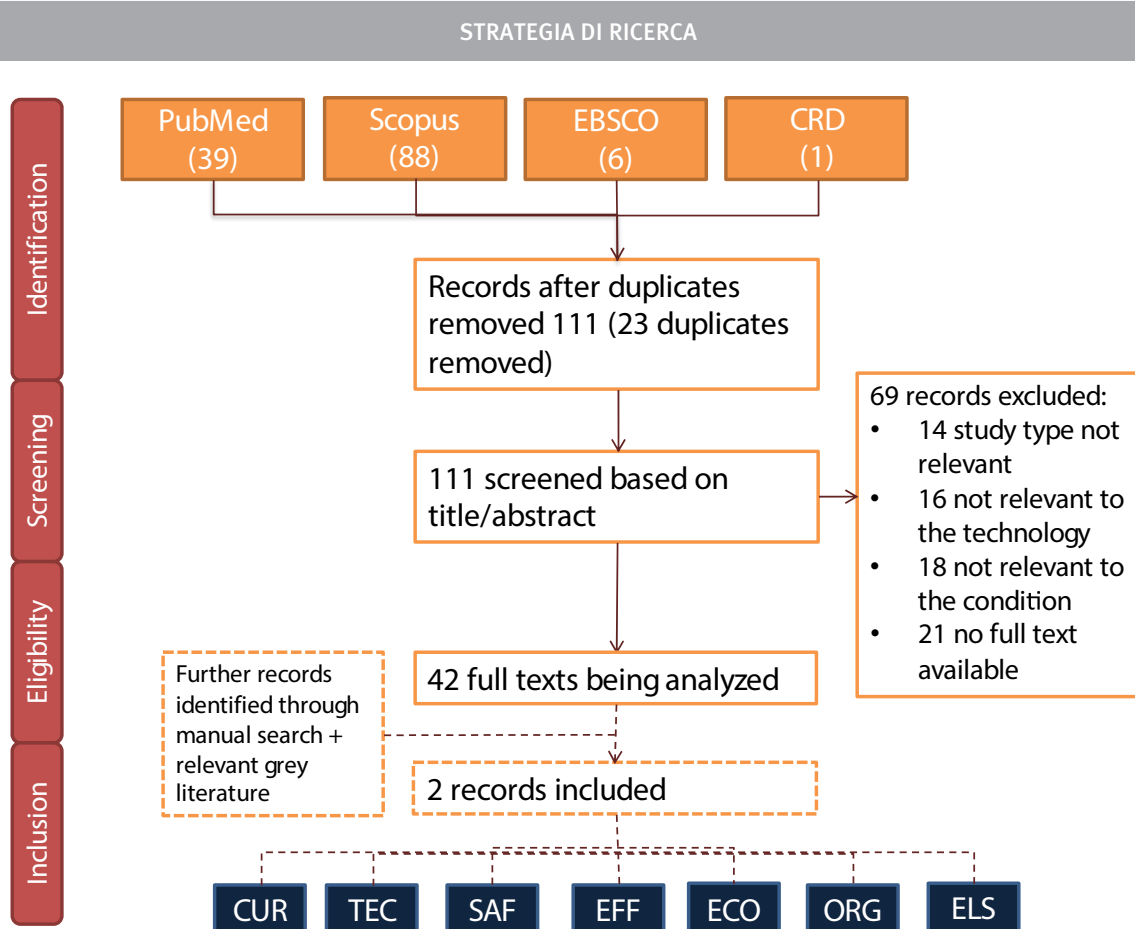
TABELLA 1

TABELLA PICO	
Popolazione	Maintenance treatment of patients with recurrent, epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer following a complete or partial response to ≥ 2nd-line platinum-based chemotherapy.
Intervento	Rucaparib
Comparatore	Niraparib
Outcome	Efficacia Sicurezza Impatto economico Impatto organizzativo Impatto etico Impatto legale Impatto sociale

TABELLA 2

STRINGA DI RICERCA		
Database	Keywords/Search String	Filters
Pubmed and Scopus	(((((recurrent platinum-sensitive ovarian cancer) OR recurrent ovarian cancer) OR primary peritoneal cancer) OR fallopian tube cancer) OR epithelial ovarian cancer)) AND (rucaparib OR rubraca)	Language: English, Italian;
EBSCO, CRD	(((((recurrent platinum-sensitive ovarian cancer) OR recurrent ovarian cancer) OR primary peritoneal cancer) OR fallopian tube cancer) OR epithelial ovarian cancer)) AND (rucaparib OR rubraca)	Not applicable

FIGURA 1



stato condotto da tre ricercatori senior in doppio cieco. I domini considerati per lo sviluppo del presente HTA sono indicati di seguito.

- Current management della patologia oggetto della valutazione
- Caratteristiche tecniche della tecnologia oggetto della valutazione
- Efficacia
- Sicurezza
- Impatto economico
- Impatto organizzativo
- Impatto etico

Per avere una conoscenza più approfondita sull'uso della tecnologia, è stato convocato un "advisory board" multidisciplinare. Durante il primo meeting, agli esperti è stato richiesto di fornire un'opinione sulle eventuali problematiche relative al presente studio. Tali opinioni sono state esaminate ed integrate. Il compito dell'expert advisory board, inoltre, è quello di riesaminare il primo draft del seguente report.

I risultati di questa revisione sono stati

discussi nei vari domini dell'HTA report. Gli articoli sono stati organizzati sulla base di elementi selezionati dell'EuNetHTA Core Model® 3.0. (EuNetHTA, 2015).

Risultati della strategia di ricerca

La nostra strategia di ricerca ha prodotto complessivamente 134 risultati. Dopo la cancellazione di 23 duplicati, sono stati analizzati 111 abstract. Di questi 69 record sono stati esclusi in base a titolo/abstract per la segnalazione di un disegno di studio non pertinente (14), per la segnalazione su una tecnologia diversa (16), per riferire su un'altra condizione (18), per non disponibilità del full text (21). Altri 2 record sono stati identificati attraverso una ricerca manuale. (44) studi alla fine hanno incontrato i nostri criteri di inclusione. Il processo di selezione dello studio è illustrato nella figura 1.

Elementi chiave per il decisore

Eugenio Di Brino, Michele Basile, Pietro Refolo, Filippo Rumi, Dario Sacchini, Vanda Salutarì, Antonio Gioacchino Spagnolo, Americo Cicchetti

Al fine di supportare il decisore nell'allocazione delle risorse, si ritiene utile sintetizzare in questo breve Capitolo gli elementi principali emersi da questo rapporto di Health Technology Assessment (HTA).

PATOLOGIA

In Italia, secondo i dati AIRTUM/AIOM del 2018 [1,2], il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile.

Si caratterizza per una sopravvivenza che è del 39% a 5 anni e scende al 31% a 10 anni.

Nel 2018 erano attesi 5200 nuovi casi.

Nel 2015 le donne decedute per tumore dell'ovaio in Italia sono state 3.186.

TRATTAMENTO

Il trattamento standard per il tumore ovarico prevede una chirurgia primaria effettuata secondo tempi ben scanditi dalle linee guida redatte dal Gynaecologic Group dell'EORTC [3]. Ciò permette una corretta stadiazione del tumore secondo il sistema classificativo standard dei tumori epiteliali ovarici che fa capo alla Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) [4].

Il trattamento delle forme di carcinoma ovarico precoce (FIGO I – IIa) è prettamente chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, in molti casi il trattamento chemioterapico adiuvante è raccomandato. In relazione a determinate categorie di rischio definite sulla base dell'identificazione di fattori prognostici indipendenti (grado di differenziazione, stadio Figo, sottostadio, età, sottotipo istologico e presenza di ascite).

La chirurgia permette inoltre la valutazione dell'estensione della neoplasia.

Ad oggi, il trattamento di combinazione

di carboplatino AUC5 e paclitaxel è lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico. Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% delle pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento.

Negli ultimi 20 anni nessun regime chemioterapico ha realmente dimostrato di essere superiore allo schema standard carboplatino/paclitaxel. Quanto all'utilizzo di agenti biologici a bersaglio molecolare, la prima classe di farmaci ad ottenere risultati incoraggianti in questa patologia è quella degli antiangiogenetici.

Attuali terapie farmacologiche in Italia dopo la chemioterapia

La scelta del trattamento alla recidiva si basa su diversi fattori: (i) il tempo trascorso dall'ultima somministrazione di chemioterapia a base di platino, (ii) la terapia ricevuta in prima linea e (iii) lo stato mutazionale del BRCA [5].

Il trattamento della recidiva con terapia con PARP-inibitori ha mostrato una risposta obiettiva sia nelle pazienti con malattia platino sensibile che platino resistente, tuttavia il tasso di risposta si è mostrato superiore nelle pazienti con recidiva platino sensibile [6,7,8].

La terapia di mantenimento in seguito a risposta a un trattamento standard offre una considerevole opportunità per prolungare il tempo libero da malattia. Nel trattamento del carcinoma ovarico sono state sperimentate diverse strategie di terapie di mantenimento come agenti chemioterapici, antiangiogenetici, terapia ormonale, vaccini, chemioterapia intraperitoneale.

Al momento sono disponibili due specialità medicinali nella classe dei PARP-inibitori: olaparib e niraparib.

Lo studio con rucaparib ARIEL3 [9] è stato il primo a valutare la PFS in

una popolazione ampia e **rappresentativa dell'intera popolazione** con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico di alto grado, indipendentemente dalla mutazione del BRCA, che ha infatti incluso tre sottogruppi molecolari definiti prospetticamente:

- popolazione **intent-to-treat ITT**, ovvero tutte le pazienti trattate nello studio;
- popolazione **BRCAMut**, ovvero le pazienti con mutazione deleteria del BRCA 1-2, comprendenti mutazioni geniche e somatiche di BRCA;
- popolazione **HRD +**, ovvero le pazienti con alterazione dei meccanismi della riparazione omologa (pazienti BRCA mutate e BRCA wilde type con elevata perdita di eterozigosi LOH-alta)

Inoltre, la selezione delle pazienti non è stata limitata dalle caratteristiche o dimensioni del tumore, poiché potevano essere arruolate anche pazienti con malattia bulky, al di sopra di 2 cm.

Nello studio ARIEL3 rucaparib ha raddoppiato il tempo libero da malattia dopo una seconda linea di chemioterapia rispetto al placebo, a prescindere dallo stato mutazionale BRCA.

Nello studio clinico ARIEL3 rucaparib ha dimostrato un profilo di tollerabilità maneggevole nonostante una popolazione in studio molto simile alla pratica clinica perché rappresentativa dell'intera popolazione con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico di alto grado, indipendentemente dalla mutazione del BRCA.

NECESSITÀ TERAPEUTICA NON RISOLTA

Rucaparib ha dimostrato efficacia e sicurezza nella terapia di mantenimento, a prescindere dallo stato mutazionale BRCA, in ognuna delle 3 popolazioni stratificate: ITT Intent To Treat, BRCAMut, HRD+ (come dettagliato nella sezione "efficacia e sicurezza") [9].

Il mantenimento con PARP-i è indicato in diverse linee guida [1,10,11] nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico in risposta al platino in qualsiasi linea terapeutica e considerando i benefici clinicamente rilevanti dimostrati dallo studio di fase III ARIEL3, rucaparib rappresenta una opzione utile nell'attuale percorso terapeutico.

EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e la sicurezza di rucaparib sono state valutate nello studio clinico di fase III ARIEL3 [9].

Il trattamento di mantenimento con rucaparib ha raddoppiato il tempo libero da malattia dopo una seconda linea di chemioterapia rispetto al placebo, a prescindere dallo stato mutazionale BRCA: le pazienti trattate con rucaparib hanno avuto un rischio di progressione della malattia o di morte ridotto del 63,5% rispetto alle pazienti trattate con placebo.

Rucaparib ha inoltre esteso il tempo libero da malattia oltre 1 anno sia nella popolazione BRCAMut che HRD+:

- Nella **popolazione ITT**: guadagno assoluto di 5,4 mesi (10,8 mesi (IC 95%: [8,3-11,4]) rispetto a 5,4 mesi (IC 95% [5,3-5,5])) che indica una riduzione del 63,5% del rischio di progressione della malattia o morte vs placebo (HR 0,365; IC 95%: [0,295; 0,451]; p <0,0001).
- Nella **popolazione BRCAMut**: guadagno assoluto di 11,2 mesi (16,6 mesi (IC 95%: [13,4-22,9]) contro 5,4 mesi (IC 95% [3,4; 6,7])) che indica una riduzione del 76,9% del rischio di progressione della malattia o morte vs placebo (HR = 0,231; IC 95%: [0,156; 0,342]; p <0,0001).
- Nella **popolazione HRD**: guadagno assoluto di 8,2 mesi (13,6 mesi (IC 95%: [10,9-16,2]) vs. 5,4 mesi (IC 95% [5,1-5,6])) che indica una riduzione del 68,3% del rischio di progressione della malattia o morte vs placebo (HR 0,317; IC 95%: [0,239; 0,420]; p <0,0001).

Inoltre, rucaparib può intensificare le risposte in alcuni pazienti con malattia residua misurabile: circa 1 paziente su 5 ha presentato una risposta confermata e 10 pazienti hanno avuto una conversione da risposta parziale a risposta completa.

Il profilo generale di sicurezza di rucaparib si basa su dati ricavati in studi clinici da 937 pazienti con carcinoma ovarico trattate in monoterapia con rucaparib e nello studio ARIEL3 è stato coerente con i precedenti studi di fase II, risultando **ben tollerato e maneggevole**.

Reazioni avverse manifestatesi nel ≥ 20% delle pazienti che ricevono rucaparib sono state nausea, affaticamento/astenia, vomito, anemia,

dolore addominale, disgeusia, aumento dell'ALT, aumento dell'AST, riduzione dell'appetito, diarrea, trombocitopenia e aumento della creatinina. La maggior parte delle reazioni avverse sono state di grado da lieve a moderato (Grado 1 o 2). Reazioni avverse di grado ≥ 3 , manifestatesi in $> 5\%$ delle pazienti sono state anemia (23%), aumento dell'ALT (10%), affaticamento/astenia (10%), neutropenia (8%), trombocitopenia (6%) e nausea (5%). La sola reazione avversa grave, manifestatasi in $> 2\%$ delle pazienti, è stata l'anemia (5%). Le reazioni avverse che hanno determinato con maggiore frequenza la riduzione o l'interruzione della dose sono state anemia (20%), affaticamento/astenia (18%), nausea (16%), trombocitopenia (15%) e aumento dell'AST/ALT (10%). Reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione permanente del trattamento si sono manifestate nel 10% delle pazienti, le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente con maggiore frequenza sono state trombocitopenia, nausea, anemia e affaticamento/astenia.

ANALISI ECONOMICA ED ORGANIZZATIVA

L'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) ha prodotto una valutazione economica [12] per la stima dell'introduzione di rucaparib nel setting assistenziale italiano, realizzando una analisi per la quale è stato utilizzato un modello di Budget Impact considerando un orizzonte temporale di 3 anni, sviluppato da Clovis Oncology e adattato da ALTEMS al contesto sanitario italiano. ALTEMS ha fatto inoltre riferimento ad un panel di clinici di comprovata esperienza nell'ambito della gestione di pazienti affette da carcinoma ovarico.

Le assunzioni più rilevanti del modello sono:

- L'inserimento di rucaparib nel mercato andrà a modificare solo ed esclusivamente il ricorso agli altri PARP-inibitori già disponibili e rimborsati (olaparib nella sola popolazione con mutazione BRCA e niraparib a prescindere dalla mutazione BRCA), redistribuendo quindi le quote di consumo dei tre PARP-inibitori; un setting caratterizzato da una domanda di cura personalizzata e basata sulle particolari caratteristiche cliniche dei pazienti trattati;
- Il costo per mese di terapia di rucaparib sulla base del prezzo per confezione proposto dall'Azienda è sostanzialmente equivalente al costo per mese di terapia di niraparib;
- L'orizzonte temporale di analisi viene sviluppato su 3 anni;
- Il target di pazienti iniziali individuato è pari a 5.200 affetti dalla patologia oggetto dell'analisi.

L'analisi mostra chiaramente come l'introduzione di rucaparib nel setting assistenziale italiano è associato ad un risparmio di risorse in ciascun anno oggetto di analisi. In particolare, tale risparmio è incrementale e raggiunge l'apice al terzo anno di osservazione con uno scostamento rispetto allo scenario che non prevede l'introduzione di rucaparib pari a -€4.452080, per un risparmio complessivo nei tre anni pari a -€ 6.405.578.

La scelta della strategia terapeutica più appropriata per la gestione di un paziente affetto da carcinoma dell'ovaio deve essere condivisa tra gli specialisti che lo hanno in carico in condivisione con il paziente e i suoi caregiver. L'esperienza di un team multidisciplinare che prenda in carico il paziente è sempre più importante ai fini di una corretta e mirata gestione della patologia. Indipendentemente dalla forma di coordinamento inter-organizzativo prescelta per ottenere l'integrazione di competenze professionali, esistono delle esigenze di coordinamento operativo richieste per la giornaliera presa in carico dei pazienti nell'ambito dei singoli centri di assistenza. A tal proposito, infatti, si sono definiti nel corso del tempo i "Tumor board - TB" che nascono come tentativo formale di coinvolgere più specialità, come radiologia, chirurgia, patologia generale, radioterapia oncologica e oncologia medica, nella cura del cancro per rivedere in modo completo casi complessi o pazienti di nuova diagnosi.

L'arrivo sul mercato di un nuovo farmaco come rucaparib va ad arricchire lo spettro di possibilità disponibili, senza complicare il percorso decisionale da parte del clinico e del paziente.

Il beneficio di rucaparib rispetto al placebo è stato confermato dalle analisi di qualità aggiustata (QA-PFS e Q-TWiST) nella popolazione ITT, nonché nel mutante BRCA, LOH + wild-type BRCA, LOH- wild-type BRCA e BRCA gruppi sconosciuti LOH wild-type [13]. Questi risultati supportano una valutazione beneficio-rischio positiva di rucaparib da una

prospettiva centrata sul paziente.

Utilizzando metodi che combinano le stime della PFS con esiti incentrati sul paziente, abbiamo dimostrato che il trattamento di mantenimento con rucaparib ha fornito benefici significativi nonostante l'impatto delle tossicità correlate a rucaparib sul benessere dei pazienti e che i pazienti che hanno ricevuto rucaparib hanno avuto periodi più lunghi senza sintomi clinicamente rilevanti.

Il QA-PFS era circa due o tre volte più lungo nel braccio di rucaparib rispetto al braccio placebo per la popolazione ITT e tutti gli altri gruppi di analisi, indipendentemente dallo stato di mutazione BRCA. Ciò ha dimostrato che, se ponderati dalle percezioni dei pazienti sul loro benessere, i benefici della PFS per rucaparib sono rimasti.

ANALISI ETICA

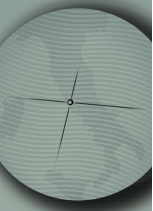
Pertanto, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che rucaparib presenta un saldo favorevole tra rischi e benefici. Tuttavia, simile giudizio presenta un elemento critico costituito dall'esiguo numero di dati a disposizione, che rende doverosa una sua rivalutazione nel tempo. Non discostandosi da altre forme di intervento terapeutico, la pratica del

consenso informato in riferimento a rucaparib è la medesima di qualsiasi altro intervento, in particolare dei farmaci oncologici. Tuttavia, per il grado di incertezza che ad oggi accompagna l'impiego di questa terapia, va da sé che l'informativa da fornire ai pazienti debba essere particolarmente chiara e dettagliata, e la verifica della sua comprensione da parte dei pazienti ad opera dei medici particolarmente scrupolosa. I risultati complessivi del modello di BIA sviluppato per rucaparib mostrano per il setting assistenziale italiano una riduzione dei costi generali di gestione delle pazienti già dal primo anno pari a -€73.907, ed un aumento più significativo di risorse risparmiate negli anni successivi, per un risparmio al terzo anno di analisi di -€4.452.080 e complessivo nel periodo di analisi pari a -€6.405.578. Questi risparmi sono determinati in maniera significativa dai risparmi di risorse associati ai costi di acquisizione dei farmaci ed ai costi relativi alla gestione degli eventi avversi.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che rucaparib sia in linea con i criteri di un'equa allocazione delle risorse. Tuttavia, simile giudizio presenta un elemento critico costituito anche in questo caso dall'esiguo numero di analisi economiche a disposizione, che rende doverosa una sua rivalutazione nel tempo.

Bibliografia

- [1] AIOM, Linee Guida Tumori dell'ovaio, 2019
- [2] AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, 2019
- [3] Linee Guida del Gynaecologic Group, EORTC, 2019
- [4] Classificazione tumori, Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, 2019
- [5] Wilson, M.K., et al., Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*, 2017. 28(4): p. 727-732.
- [6] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, nonrandomised study. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):852-61
- [7] Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, openlabel, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):372-9.
- [8] Sandhu SK, Schelman WR, Molife LR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):882-92
- [9] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clapp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin



- KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961.
- [10] ESGO, Carcinoma ovarico Linee guida, 2019
- [11] ESMO, Linee Guida, 2019
- [12] Di Brino E., Basile M., Rumi F., Cicchetti A., Valutazione HTA dell'introduzione di rucaparib in Italia, SIHTA, 2019 <https://www.sihta.it/web/wp-content/uploads/2019/10/Sihta-ABSTRACT-print-low-completo.x93555.pdf>
- [13] D.J. Bedel et al., 2019. Patient-centered outcomes in ariel3, a phase 3, randomized, placebo-controlled study of rucaparib maintenance treatment in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Value in Health*, Volume 22, Supplement 2, May 2019, Page S112



Problema clinico e gestione corrente di Rucaparib (Rubraca)

Eugenio Di Brino, Pierluigi Navarra, Vanda Salutari

CONDIZIONE TARGET E DECORSO NATURALE DELLA PATOLOGIA

Il tumore dell'ovaio è al secondo posto come incidenza tra i tumori ginecologici nel mondo; in Europa rappresenta il 5% di tutti i tumori femminili mentre in Italia il tumore dell'ovaio colpisce circa 5000 donne ogni anno. Purtroppo, tra i tumori della sfera ginecologica è quello più grave in quanto la diagnosi spesso avviene quando la malattia si trova già in stadio avanzato e costituisce la prima causa di morte tra le neoplasie ginecologiche. Il gold standard del trattamento consiste inizialmente in una chirurgia citoreducente seguita da chemioterapia. La maggior parte delle pazienti va incontro a recidiva di malattia con un tempo libero da malattia di circa 1,5-2 anni [1] con una sopravvivenza a 5 anni del solo 30-40% negli stadi avanzati [2].

Circa il 90% dei tumori ovarici è di origine epiteliale e il 75% presenta una istologia del tipo sieroso papillare di alto grado [1]. Recenti studi hanno dimostrato come il Carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio (EOC) e il carcinoma primitivo del peritoneo nascono a partire dall'epitelio presente nella Tuba di Falloppio [3,4]; tuttavia altri studi suggeriscono una origine derivante dalle cellule staminali dell'epitelio di superficie dell'ovaio [1,5]. Nonostante le diverse teorie il carcinoma epiteliale sieroso di alto grado dell'ovaio, della tuba e del peritoneo mostrano molteplici similitudini pertanto vengono trattati nello stesso modo. L'età media di insorgenza del EOC è 60 anni, la maggior parte delle donne si presenta in stadio avanzato pertanto la malattia ha una cattiva prognosi.

I SINTOMI, LE CONSEGUENZE E I FATTORI DI RISCHIO DELLA CONDIZIONE TARGET

Il tumore ovarico è un tumore molto

insidioso perché i sintomi sono aspecifici, i più comuni sono: senso di gonfiore e tensione addominale persistente, perdite di sangue vaginali, mutamenti nelle abitudini intestinali come comparsa o peggioramento della stitichezza, dolore addominale, aumento del volume addominale.

Si tratta di sintomi spesso sottovalutati in quanto comuni ad altri tipi di condizioni non preoccupanti, per tale motivo la diagnosi avviene quando la malattia si trova già in fase avanzata.

Le cause che determinano lo sviluppo del tumore ovarico non sono ancora ben note, eccetto per alcune condizioni. Alcuni fattori si associano ad un aumento del rischio di sviluppare questa forma di tumore e una maggiore attenzione a questi fattori può aiutare ad individuare e a curare il tumore ad uno stadio anche iniziale.

Età – La maggior parte dei casi viene identificata dopo la menopausa, tra i 50 e i 69 anni. Tuttavia, alcuni tipi di tumore dell'ovaio possono presentarsi in donne più giovani.

Storia ostetrica e ginecologica – Menarca precoce (prima mestruazione) e/o menopausa tardiva sono fattori di rischio. Al contrario l'assunzione prolungata della pillola anticoncezionale, le gravidanze e l'allattamento al seno sono associate a un rischio minore di contrarre la malattia. Esiste anche una correlazione tra endometriosi e tumore all'ovaio per questo le pazienti con tale patologia devono effettuare frequenti controlli ginecologici.

Stili di vita – L'obesità, il fumo, l'assenza di esercizio fisico sono ulteriori fattori che aumentano il rischio di sviluppare questa neoplasia.

Storia familiare – Il 15-25% dei tumori ovarici ha come principale fattore di rischio la familiarità. Bisogna fare molta attenzione se in famiglia esistono casi (più di uno) nei parenti vicini (madre, padre, sorelle, nonne, zie, cugine) di casi di tumore all'ovaio, mammella,

pancreas, prostata ma anche utero e colon.

Alterazioni del patrimonio genetico – Le alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 possono predisporre allo sviluppo del carcinoma ovarico. La percentuale di rischio è del 39-46% se è presente una mutazione del gene BRCA1 ed è del 10-27% se è presente una mutazione del gene BRCA2. Inoltre il tumore ovarico può essere associato ad un'altra sindrome genetica “La Sindrome di Lynch” caratterizzata da un aumento del rischio di sviluppare tumori del colon, utero e ovaio

LA NUMEROSITÀ DELLA POPOLAZIONE TARGET

L'80-90% dei tumori ovarici insorge in donne di età compresa tra 20 e 65 anni, e meno del 5% in età pediatrica. Nella grande maggioranza dei casi (80%) si tratta di tumori benigni: 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.

L'Associazione Italiana di Oncologia [6] e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori [7] hanno calcolato che nel 2016 in Italia sono stati diagnosticati 5200 nuovi casi di carcinoma ovarico.

GESTIONE ATTUALE DELLA PATOLOGIA

Il trattamento standard del carcinoma ovarico in fase avanzata consiste in una chirurgia citoreducente (alla diagnosi o dopo 2-3 cicli di chemioterapia neoadiuvante nel caso in cui non sia possibile ottenere una cito riduzione ottimale al primo intervento) con l'obiettivo di portare la paziente a un residuo tumore macroscopico assente o minimo: questo costituisce ad oggi il maggiore fattore prognostico per la sopravvivenza. [8,9,10]

Dopo la chirurgia sono previsti 6-8 cicli di chemioterapia a base di platino e taxani. Gli analoghi del platino, come il carboplatino e il cisplatino, sono i composti più attivi, andando ad agire direttamente sul DNA delle cellule

tumorali [11,12].

Nonostante l'efficacia iniziale della terapia di prima linea il 70-80% [13] delle pazienti con malattia in stadio avanzato sviluppa recidiva di malattia entro i primi 2 anni. La storia naturale del carcinoma ovarico è caratterizzata da molteplici recidive e la prognosi e la risposta alle terapie successive si riducono come anche il tempo libero da platino ad ogni recidiva. La scelta del trattamento alla recidiva si basa su diversi fattori, uno dei principali è il tempo trascorso dall'ultima somministrazione di chemioterapia a base di platino. Fino all'ultima Consensus Conference di Tokyo del 2016 [14] il tempo libero da platino ha definito la prognosi e le opzioni terapeutiche nella recidiva di carcinoma ovarico. In generale le pazienti che recidivano o progrediscono sotto terapia a base di platino vengono definite come platino refrattarie; le pazienti che recidivano a meno di 6 mesi dall'ultimo platino vengono definite come platino resistenti mentre le pazienti con recidiva superiore a 6 mesi vengono definite come pazienti platino sensibili.

Tale classificazione è puramente clinica e non si basa su meccanismi molecolari che definiscono la sensibilità o resistenza al platino per cui attualmente, pur continuando il PFI (tempo libero da platino) a rappresentare un parametro importante per la scelta della terapia, nella scelta della terapia alla recidiva vanno considerati anche altri aspetti come l'istologia e la biologia del tumore, la terapia ricevuta in prima linea, lo stato mutazionale del BRCA, il numero delle linee precedenti, le precedenti tossicità riportate, se la paziente è sintomatica o meno e le sue preferenze [14].

Le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica e di Ginecologia Oncologica [15,16] indicano che nelle pazienti suscettibili di essere ritratte con platino, la terapia della recidiva deve comprendere una combinazione di chemioterapia a base di platino (carboplatino-paclitaxel, carboplatino-doxorubicina liposomiale peghilata, carboplatino-gemcitabina) e una terapia di mantenimento da scegliere tra PARP inibitori o bevacizumab, in base alle caratteristiche della paziente e i vincoli regolatori del Paese.

In molti studi la terapia di mantenimento con antiangiogenetici o in seguito a risposta a un trattamento a base di platino, con PARP inibitori, offre una considerevole opportunità per prolungare il tempo libero da malattia.

PARP-INIBITORI

I PARP (poli ADP-ribosio polimerasi) sono una famiglia di proteine coinvolte in alcuni processi del ciclo cellulare inclusi la riparazione del DNA e apoptosi. La famiglia dei PARP è composta da 17 membri, che hanno struttura e funzione differente all'interno della cellula. PARP1, PARP2, VPARP (PARP4), Tanchirase-1 e -2 (PARP-5a or TNKS, and PARP-5b or TNKS2) hanno un'attività (PAR) polimerasica confermata; altre PARP comprendono: PARP3, PARP6, TIPARP or "PARP7", PARP8, PARP9, PARP10, PARP11, PARP12, PARP14, PARP15, e PARP16. PARP è stata trovata nel nucleo cellulare, il suo ruolo principale è quello di individuare e segnalare le rotture a singolo filamento del DNA (SSB) all'apparato enzimatico coinvolto nella riparazione degli SSB. L'attivazione di PARP consiste di un'immediata risposta cellulare a danni metabolici, chimici e indotti da radiazioni ai singoli filamenti di DNA.

PARP svolge un'importante funzione nella riparazione dei tagli ai singoli filamenti di DNA. Si lega ai siti di taglio tra gli N-terminali (Dito di zinco) e richiama a sé XRCC1, DNA ligase III, DNA polimerasi beta, e chinasi; questo complesso è chiamato base excision repair (BER), e comprende PARP-1 e PARP-2 [17].

I PARP inibitori si legano al sito attivo di PARP associato al DNA, impedisce la scissione di PARP e lo intrappola sul DNA, bloccando in tal modo il processo di riparazione. Nelle cellule in replicazione ciò determina rotture dei doppi filamenti (DSBs, double strand breaks) di DNA quando le forchette di replicazione incontrano l'addotto PARP-DNA. Nelle cellule normali, la riparazione per ricombinazione omologa (HRR, homologous recombination repair), che richiede i geni BRCA1 e 2 funzionali, è efficace nel riparare queste rotture dei doppi filamenti di DNA. In assenza di BRCA1 o 2 funzionali, le DSBs di DNA non possono essere riparate tramite HRR. Per contro, vengono attivate vie alternative soggette ad errori, fra cui la via di unione non omologa delle terminazioni (NHEJ, non-homologous end joining), determinando una maggiore instabilità genomica. Dopo diversi cicli di replicazione, l'instabilità genomica può raggiungere livelli insostenibili e causare la morte delle cellule tumorali, dato che queste cellule hanno un carico elevato di danni al DNA rispetto a quelle normali, tale evento prende il nome di "letalità sintetica" [18].

I PARP inibitori sono stati sperimentati

nella clinica negli ultimi dieci anni. Olaparib (AZD-2281), il primo della famiglia dei PARP inibitori sperimentati, ha dimostrato efficacia clinica sia nel trattamento che nella terapia di mantenimento della recidiva di cancro ovarico sieroso di alto grado (HGSOC) nelle pazienti con mutazione germinale e somatica del BRCA e nelle pazienti con carcinoma mammario e mutazione germline del BRCA [19,20,21].

Il concetto di letalità sintetica è stato indagato in due proof of concept di studi clinici con olaparib nel trattamento dei tumori associati a mutazione del BRCA. Tali studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di olaparib somministrato continuativamente per OS nelle donne con recidiva di carcinoma ovarico e carcinoma mammario in fase avanzata con mutazione germinale del BRCA [20,21]. In questa popolazione delle pazienti, che aveva ricevuto in media 3 precedenti linee di chemioterapia, olaparib ha mostrato un tasso di risposta del 33% nelle pazienti con carcinoma ovarico e 41% nelle pazienti con carcinoma mammario. In un altro studio, il trattamento con olaparib ha mostrato un tasso di risposte maggiore nelle pazienti con mutazione germinale del BRCA rispetto alle pazienti senza mutazione (41% vs 24%, rispettivamente) [19]. In un quarto studio che ha valutato l'attività di olaparib verso la doxorubicina liposomiale peghilata nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico e mutazione geminale del BRCA, il PARP inibitore ha mostrato dati di efficacia consistenti con quelli pubblicati negli studi precedenti [22].

L'efficacia dei PARP inibitori è stata dimostrata anche come terapia di mantenimento dopo risposta alla chemioterapia a base di platino [23]. In questi studi le pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico che mostravano una risposta alla terapia a base di platino e che ricevevano olaparib come terapia di mantenimento, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di PFS (8.3 mesi) rispetto alle pazienti che ricevevano placebo (4.8 months); hazard ratio of 0.35 (95% CI, 0.25 – 0.49) [23].

Ma da un'analisi retrospettiva pre-pianificata il vantaggio era decisamente superiore nelle pazienti con mutazione del BRCA (PFS mediano di 11.2 verso 4.3 mesi; HR=0.18; 95% CI 0.11-0.31; P<0.00001) [23]. I dati erano simili sia nelle pazienti con mutazioni geminali che somatiche del BRCA. Tali risultati dello studio di fase II sono stati

confermati in un successivo studio di fase III condotto su una popolazione di sole pazienti con mutazione germline del BRCA (SOLO 2) che ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di PFS nelle pazienti che assumevano olaparib in mantenimento verso placebo (PFS mediana di 19,1 mesi vs. 5,5 mesi; HR 0,30; CI 95% da 0,22 a 0,41; $P < 0,0001$;) [24].

Niraparib (MK-4827) è il secondo PARP inibitore che ha mostrato attività clinica in uno studio di Fase I nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico BRCA mutate che con carcinoma ovarico sporadico [25]. Nel successivo studio di fase III niraparib ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico che avevano risposto alla precedente chemioterapia con platino, sia con mutazione del BRCA, sia nelle pazienti con deficit della riparazione omologa (HRD +) che nelle pazienti BRCA negative ed HRD - [26].

Tali dati supportano il potenziale ruolo del PARP inibitore rucaparib nel trattamento delle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico e mutazione del BRCA. Inoltre, il 24% di tassi di risposta e un HR di 0.53 nella popolazione senza mutazione del BRCA suggeriscono che l'attività clinica di rucaparib possa essere estesa a una popolazione più ampia che comprende le pazienti non solo con mutazione del BRCA ma anche con deficit del HRD [27].

Alla luce di tali risultati la terapia di mantenimento con PARP-i è indicata in diverse linee guida [6,15,16] nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico in risposta al platino in qualsiasi linea terapeutica.

TIPO DI AZIONE DEL FARMACO SULLA CONDIZIONE MORBOSA

Rucaparib è un inibitore degli enzimi della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP), tra cui PARP-1, PARP-2, e PARP-3, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi in vitro hanno dimostrato che la citotossicità indotta da rucaparib coinvolge l'inibizione dell'attività enzimatica dei PARP e la cattura dei complessi PARP-DNA, con conseguente aumento del danno al DNA, apoptosi e morte cellulare. Rucaparib ha dimostrato di avere, in vitro e in vivo, un'attività antitumorale nelle linee cellulari BRCA mutate mediante un meccanismo noto come letalità sintetica, in cui

per la morte cellulare è necessaria la perdita di due vie di riparazione del DNA.

Rucaparib è una small-molecule ottenuta per sintesi chimica, ed è un inibitore dell'enzima poli (ADP-ribose) polymerase (PARP). Esistono numerose molecole con attività di inibitori PARP (PARIBs), tra cui olaparib, niraparib, velaparib, talazoparib, iniparib, ect.; di queste molecole, solo due –oltre a rucaparib- hanno completato lo sviluppo clinico e sono disponibili sul mercato italiano, ossia olaparib e niraparib (Tabella 1).

Pertanto, solo questi due composti possono essere al presente considerati come comparatori; peraltro, facendo riferimento all'ordine di arrivo sul mercato italiano, rucaparib risulta essere 3rd-in-class (Tabella 2).

PARP è in realtà una famiglia di enzimi di cui si contano ad oggi 17 isoforme, coinvolte in una ampia serie di attività biologiche.

Fra queste, quella rilevante ai fini terapeutici è la riparazione del DNA danneggiato. PARP-1 (l'isoforma meglio caratterizzata) riconosce interruzioni di una singola catena di DNA, lega il DNA in quel punto e questo legame dà inizio alla sintesi di catene di poli-ADP-ribosio.

I polimeri di poli-ADP-ribosio hanno una funzione di segnale per l'attivazione di altri enzimi di riparazione del DNA, quali la DNA ligasi III e la DNA polimerasi beta; il complesso attivato prende il nome di base excision repair (BER).

Tutti gli inibitori di PARP usati in clinica hanno caratteristiche simili in termini di interazione farmaco-recettoriale (sono tutti analoghi strutturali di NAD e perciò legano il sito attivo di PARP) e di affinità di legame verso le principali isoforme (Tabella 2).

In altri termini, da un punto di vista farmacodinamico, rucaparib ed i suoi comparatori possono essere considerati sostanzialmente equivalenti, ed eventuali differenze nei profili di risposta terapeutica o di indicazioni d'uso non sono da attribuire a differenze nella farmacologia di base di queste molecole.

Poiché il DNA delle cellule neoplastiche presenta una elevata frequenza di varie forme di mutazione (tumor mutation burden) e di danneggiamento ai singoli filamenti, il blocco dei processi riparativi mediati dal complesso BER –tramite inibitori PARP- provoca una importante interferenza nei processi di proliferazione cellulare, portando a morte le cellule neoplastiche con meccanismo definito “synthetic lethality”.

TABELLA 1

COMPARATORI PRESENTI SUL MERCATO NEL MOMENTO DELL'INTRODUZIONE DI RUCAPARIB

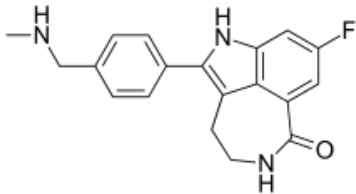
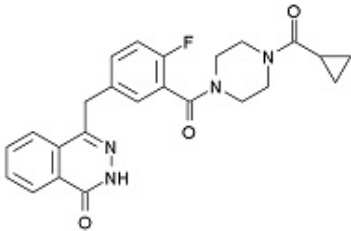
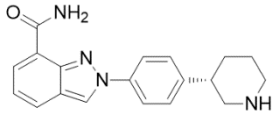
RUCAPARIB (Rubraca™)	Comparatori	
	OLAPARIB (Lymparza™)	NIRAPARIB (Zejula™)
		

TABELLA 2

EFFETTI INIBITORI DEI PARIBS SULL'ATTIVITÀ ENZIMATICA PARP

	RUCAPARIB	OLAPARIB	NIRAPARIB
Isoforme di PARP	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
PARP-1	0.8	5	3.8
PARP-2	0.5	1	2.1
PARP-3	28	4	1300
Tankyrase-1 (PARP-5a)	796	>1000	570
Tankyrase-2 (PARP-5b)	486	-	-

Il BER non è l'unico meccanismo di riparazione del DNA; esistono diversi altri sistemi molecolari alternativi, nel complesso definiti come "homologous recombination (HR)". Una importante componente della HR è rappresentata dalle proteine codificate dai geni BRCA 1 e 2; mutazioni a carico di questi geni sono state messe in relazione alla familiarità dei tumori della mammella e dell'ovaio. In presenza di mutazioni dei geni BRCA1/2, l'inibizione di PARP causa un blocco dei sistemi di riparo del DNA che va a sommarsi al deficit legato alle mutazioni BRCA1/2; i meccanismi di synthetic lethality a carico delle cellule neoplastiche ne vengono potenziati, con un effetto netto di inibizione della crescita neoplastica. Il meccanismo molecolare sopra descritto è alla base dell'impiego mirato degli inibitori di PARP nelle sottopopolazioni delle pazienti con mutazioni dei geni BRCA.

Tuttavia, si deve tenere presente che i geni BRCA non sono gli unici componenti del sistema HR: esistono altri sistemi enzimatici –meno ben caratterizzati rispetto a BRCA- che possono essere danneggiati nelle cellule tumorali. Pertanto, è

possibile misurare una efficacia terapeutica legata all'inibizione di PARP anche in tumori in cui NON sia presente una mutazione a carico di BRCA1 o 2. Nel momento in cui scriviamo questa nota, la caratterizzazione genetica e molecolare delle alterazioni del sistema HR che non includono BRCA è oggetto di attiva ricerca; cionondimeno, si possono fare delle considerazioni di carattere generale sul meccanismo d'azione dei PARIBs. Infatti, è attesa una risposta terapeutica favorevole all'impiego di PARIBs in tutti quei tumori in cui sia presente un'alterazione nel sistema HR, che sia esso a carico dei geni BRCA oppure no, benché la presenza di mutazioni BRCA sia generalmente associata ad un migliore outcome clinico in termini di progressione di malattia e sopravvivenza.

STATO REGOLATORIO

Rucaparib ha avuto una prima indicazione approvata con Procedura Centralizzata Final opinion CHMP: EMA/CHMP/723380/2017 del 22 marzo 2018 [28]; Rubraca è indicato come

trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.

Per la suddetta indicazione condizionata è in corso lo studio di fase III denominato ARIEL4, confirmatorio dello studio di fase II denominato ARIEL2 e che coinvolge 8 centri di ricerca in Italia.

Rucaparib ha avuto poi una seconda indicazione approvata con procedura EMA/CHMP/830894/2018 del 13 dicembre 2018 29e EC Decision del 23 gennaio 2019 [29]. Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino. Per la suddetta indicazione, approvata in base ai risultati dello studio di fase

III denominato ARIEL3 [27].

Il dosaggio di Rubraca raccomandato è di 600 mg due volte al giorno, equivalente a una dose giornaliera totale di 1.200 mg, fino a progressione di malattia o ad una tossicità inaccettabile.

In Italia la valutazione di rimborsabilità da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA è successiva al rilascio della AIC da parte della Commissione Europea, avvenuta il 29 giugno 2018.

Con la determina n. 1160/2018 del 25 luglio 2018 il medicinale per uso umano "Rubraca" viene classificato approvato con procedura centralizzata. L'approvazione diventerà in seguito ufficiale con la pubblicazione nella G.U. n. 187 del 13 agosto 2018 [30]. A seguito della valutazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA riunitasi nella sessione 5-7 giugno 2019 e del Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 23-25 luglio 2019, "Rubraca" è stato immesso sul mercato italiano a seguito della determina pubblicata sulla GU n.265 del 12-11-2019 [31].

Bibliografia

- [1] Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519–29.
- [2] U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/uscs>.
- [3] Salvador S, Rempel A, Soslow RA, Gilks B, Huntsman D, Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3):408–17.
- [4] Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5284–93.
- [5] Fleskin-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction are contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013;495(7440):241–5.
- [6] AIOM, Linee Guida Tumori dell'ovaio, 2019
- [7] AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, 2019
- [8] Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, Lo Russo D, Villa A, Aimone PD, Scambia G. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):2905-12.
- [9] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, Gebbia V, Musso P, Frigerio L, Del Medico P, Lombardi AV, Febbraro A, Scollo P, Ferro A, Tamberi S, Brandes A, Ravaioli A, Valerio MR, Aitini E, Natale D, Scaltriti L, Greggi S, Pisano C, Lorusso D, Salutati V, Legge F, Di Maio M, Morabito A, Gallo C, Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3628-35.
- [10] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus

- paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
- [11] Reed E, Dabholkar M, Chabner BA. Platinum Analogues. In: Chabner BA, Longo DL, editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 357-78.
- [12] Parkinson CA and Brenton JD. Predictive Biology of Ovarian Cancer. In: Kehoe S, editor. *Gynaecological Cancers: Biology and Therapeutics*. London: RCOG; 2011. p.41-54.
- [13] du Bois A, Pfisterer J. [First-line therapy in ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol.* 2004
- [14] Wilson, M.K., et al., Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017. 28(4): p. 727-732.
- [15] ESGO, Carcinoma ovarico Linee guida, 2019
- [16] ESMO, Linee Guida, 2019
- [17] Isabelle M, Moreel X, Gagné JP, Rouleau M, Ethier C, Gagné P, Hendzel MJ, Poirier GG. Investigation of PARP-1, PARP-2, and PARG interactomes by affinity-purification mass spectrometry. *Proteome Sci.* 2010 Apr 13; 8:22.
- [18] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):123-34.
- [19] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, nonrandomised study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):852-61
- [20] Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):245-51.
- [21] Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):235-44.
- [22] Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, openlabel, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):372-9.
- [23] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
- [24] Pujade-Lauraine, E., 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 Oncol.* 2017. 18(9): p. 1274-1284.
- [25] Sandhu SK, Schelman WR, Molife LR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):882-92
- [26] Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016. 375(22): p. 2154-2164.
- [27] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961.
- [28] Agenzia Europea del Farmaco (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/723380/2017, del 22 marzo 2018
- [29] Agenzia Europea del Farmaco (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/830894/2018, del 13 dicembre 2018
- [30] Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, dei medicinali per uso umano «Juluca» e «Rubraca», approvati con procedura centraliz- zata. (Determina DG n. 1160/2018). (18A05345) (GU Serie Generale n.187 del 13-08-2018)
- [31] Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1508/2019). (19A06970) (GU Serie Generale n.265 del 12-11-2019)

Rucaparib (Rubraca): aspetti di efficacia e sicurezza

Vanda Salutari

ALTERNATIVE TECNOLOGICHE

Esistono due specialità simili dal punto di vista clinico/terapeutico:

- Olaparib è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, sieroso di alto grado, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.
- Niraparib è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, sieroso di alto grado, Indipendentemente dalla mutazione del BRCA, che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.

In questa valutazione di HTA è stato definito comparatore della tecnologia la molecola niraparib.

INTRODUZIONE

L'efficacia e la tollerabilità di RUBRACA come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, che rispondono (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino è stata studiata nello studio di fase III Ariel3 [1]: uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio

cieco e controllato verso placebo, della durata di 5 anni, ancora in corso, condotto su 564 pazienti adulte con cancro ovarico avanzato. Il trattamento di mantenimento con rucaparib migliorava in modo significativo la PFS rispetto al placebo sia nelle pazienti con mutazione BRCA sia in quelle con deficit di ricombinazione omologa, sia nell'intera popolazione che le pazienti LOH negative.

Le linee Guida AIOM [2] fanno riferimento ai risultati dello studio di fase III ARIEL3 [1] come terapia di mantenimento in pazienti rispondenti al platino indipendentemente dallo stato mutazionale. In particolare, si fa riferimento ad un vantaggio in termini di PFS a favore del mantenimento con rucaparib rispetto al placebo, seppur tale indicazione al tempo della stesura delle linee guida non fosse ancora approvata. Tuttavia, per l'indicazione di cui sopra, rucaparib ha ricevuto un parere positivo dalla Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in data 13 dicembre 2018 (EMA/CHMP/830894/2018) [3].

SVILUPPO CLINICO DI RUCAPARIB

Lo sviluppo clinico di rucaparib è stato avviato con lo Studio 10 e con l'ARIEL2: l'efficacia di rucaparib è stata studiata in 106 pazienti in 2 studi clinici multicentrici a braccio singolo in aperto, Studio 10 e ARIEL2, su pazienti con carcinoma ovarico epiteliale BRCA mutato, delle tube di Falloppio o peritoneale primario in stadio avanzato, che era progredito dopo 2 o più chemioterapie precedenti (popolazione di efficacia primaria). L'istologia tumorale era di alto grado sieroso nel 91,5% delle pazienti, endometrioide nel 2,8% e a istologia mista nel 4,7%. Nessuna delle pazienti ha ricevuto un trattamento pregresso con inibitori di PARP. Lo status di BRCA basato su un test locale era noto per alcune pazienti al momento dell'arruolamento. Il test per BRCA è stato eseguito retrospettivamente

a livello centrale dopo l'arruolamento delle pazienti. Tutte le 106 pazienti hanno ricevuto 600 mg di rucaparib due volte al giorno. Sulla base dei dati di efficacia e sulle evidenze emergenti in letteratura circa la terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado [4], l'efficacia di rucaparib è stata indagata come terapia di mantenimento nello stesso sub-set di pazienti (Studio ARIEL3) [1].

SINTESI DEGLI STUDI

ARIEL 3

ARIEL3 è uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, ancora in corso, condotto su 564 pazienti adulte con cancro ovarico avanzato, il cui obiettivo è stato quello di dimostrare l'efficacia di rucaparib verso placebo come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma sieroso o endometriode di alto grado dell'ovaio, tube di Falloppio o primario del peritoneo, in risposta parziale o completa alla chemioterapia a base di platino [1].

Tipo di pazienti partecipanti allo studio

Le pazienti eleggibili al protocollo erano pazienti maggiori di 18 anni al momento della firma del modulo di consenso informato, con una diagnosi istologicamente confermata di cancro ovarico epiteliale sieroso o endometriode di alto grado, tube di Falloppio o primario del peritoneo, che avevano ricevuto almeno 2 linee a base di platino e aver mostrato una risposta parziale o completa secondo i criteri RECIST e/o secondo i criteri Gynecological Cancer Intergroup (GCIg) in base al CA125, al più recente regime a base di platino somministrato (minimo 4 cicli). Le pazienti inoltre, dovevano anche avere un tessuto tumorale disponibile per le analisi molecolari pianificate. Altri criteri di inclusione comprendevano un buon performance status (0-1) e un'adeguata funzione d'organo confermata da alcuni esami di laboratorio ottenuti entro 14 giorni dalla prima dose del farmaco in studio (Figura 1). Una caratteristica peculiare dello studio è che le pazienti potevano essere arruolate anche con malattia bulky, al di sopra di 2 cm.

Disegno dello studio

ARIEL-3 è uno studio in fase III in doppio cieco controllato con placebo; lo studio è stato disegnato per arruolare 564 pazienti con recidiva di carcinoma dell'ovaio, tube di Falloppio o tumore primitivo del peritoneo di alto grado platino sensibili. Tutte le analisi di efficacia sono state analizzate mediante una procedura di confronti multipli "step-down" per tre sottogruppi molecolari definiti prospetticamente: 1) pazienti con mutazione deleteria del BRCA 1-2 (BRCAmut), comprendenti mutazioni geniche e somatiche di BRCA; 2) pazienti con alterazione dei meccanismi della riparazione omologa (HRD +), ossia le pazienti BRCA mutate e BRCA wilde type con elevata perdita di eterozigosi (LOH-alta), 3) popolazione intent-to-treat (tutte le pazienti trattate nello studio, ITT). Tale disegno garantisce una fedele descrizione dell'effetto del farmaco sperimentale in tutta la popolazione studiata, indipendentemente dallo stato mutazione del BRCA.

Regime terapeutico in studio e regime terapeutico di confronto

Le pazienti eleggibili al protocollo sono state randomizzate a ricevere con un rapporto 2:1 rucaparib verso placebo. Le pazienti sono state stratificate in 3 sottogruppi in base allo stato mutazione: BRCA mutate (mutazione di BRCA 1 e/o 2 somatica o germinale), BRCA negative/HDR positive, biomarkers completamente negative (BRCA negative/HRD negative) in base al test sviluppato da Foundation Medicine, eseguito sul tessuto tumorale.

Durata del trattamento e del follow-up

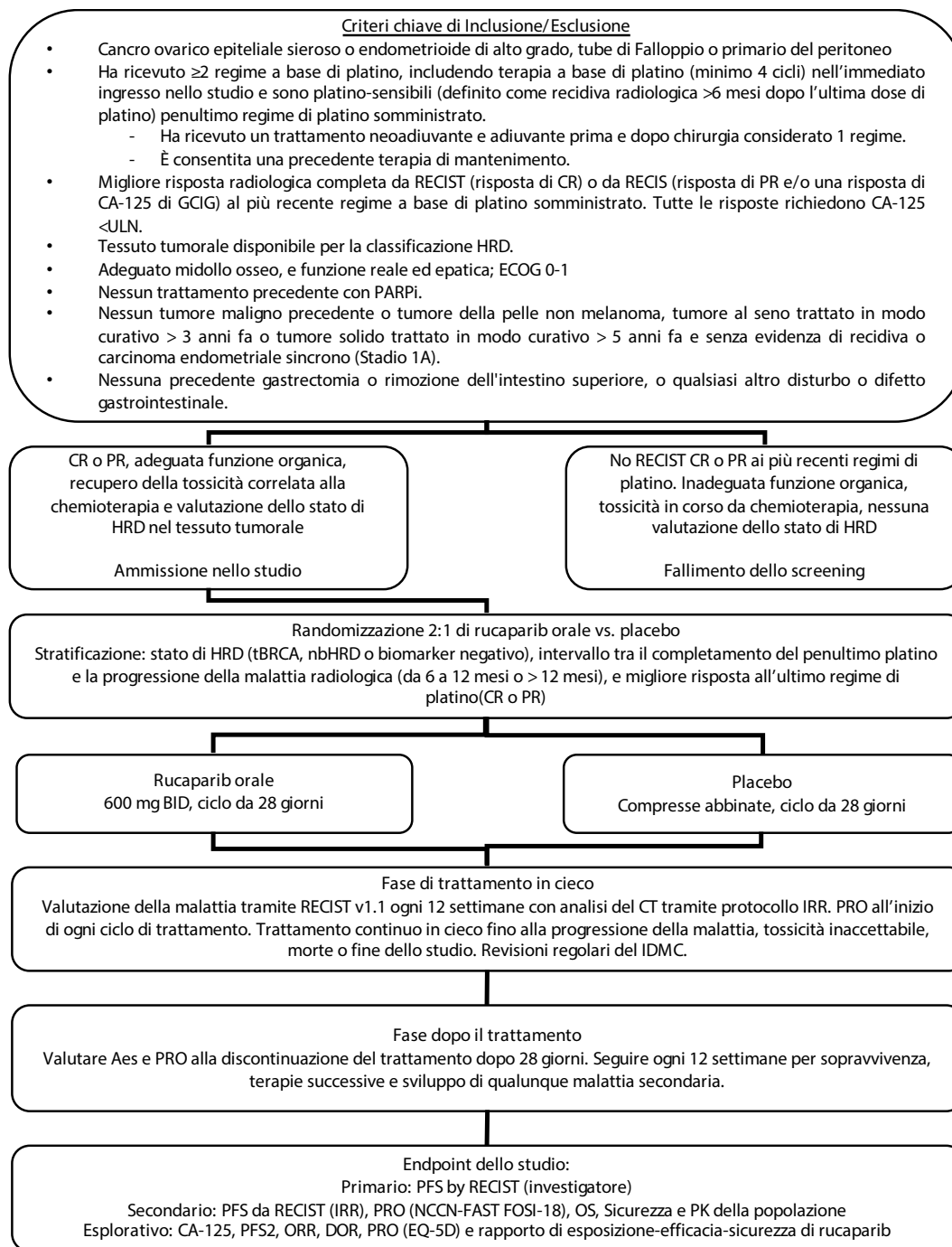
La durata del trattamento è stata pari a 24 mesi. Le pazienti hanno ricevuto rucaparib per via orale (600 mg due volte al giorno) o un placebo associato in cicli continuativi di 28 giorni fino alla progressione della malattia, al decesso o tossicità inaccettabile o ad altri motivi che richiedessero la sospensione.

Criteri di efficacia e sicurezza – eventi misurati

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore mediante criteri RECIST.

FIGURA 1

DISEGNO DELLO STUDIO ARIEL3



I principali endpoint secondari dello studio erano:

- la qualità di vita
- la PFS da revisione centralizzata delle immagini
- la sopravvivenza globale

- la sicurezza
- la farmacocinetica.

La sicurezza e la tollerabilità sono state misurate in termini di insorgenza di eventi avversi emersi durante il trattamento farmacologico. Particolare attenzione è stata

posta agli eventi avversi quali l'anemia, la pirolessia, il vomito e l'occlusione intestinale.

RISULTATI DI EFFICACIA

Lo studio ARIEL3 ha arruolato complessivamente 564 pazienti considerate nell' "Intention to treat population", di cui 561 pazienti (99.5%) hanno iniziato il trattamento, 372 nel gruppo con rucaparib e 189 con placebo. Le caratteristiche tra i 2 gruppi sono state ben bilanciate, l'età media è stata di 61 anni, razza bianca, la maggior parte delle pazienti presentava un carcinoma ovarico sieroso di alto grado con stadio FIGO alla diagnosi III C e IV. La stessa percentuale delle pazienti aveva una malattia misurabile alla valutazione basale: 37.6% nel braccio rucaparib e 34.9% nel braccio placebo. L'80% delle pazienti non presentava malattia bulky (lesioni < 20 mm) o era libera da malattia all'entrata dello studio. Al tempo del cut-off previsto (15 aprile 2017), il numero mediano di cicli è stato di 9 nel braccio con rucaparib (range 1-38) e 6 nel braccio con placebo (range 1-39) (Tabella 1).

L'end-point primario è stato raggiunto con una elevata differenza statistica in termini di PFS e Hazard Ratio (HR) tra rucaparib e placebo in tutte e 3 le popolazioni considerate nello studio (BRCA mutate, HDR +, e ITT). La PFS mediana nelle pazienti BRCA mutate è stata di 16.6 mesi (95% CI, 13.4-22.9) per il gruppo con rucaparib verso 5.4 mesi (95% CI, 3.4-6.7) del gruppo con placebo (HR 0.231 [95% CI, 0.156-0.342]; $p < 0.0001$), mentre nella popolazione HDR + la PFS mediana è stata di 13.6 mesi (95% CI, 10.9-16.2) per il gruppo con rucaparib verso 5.4 mesi (95% CI, 5.1-5.6) del gruppo con placebo (HR 0.317 [95% CI, 0.239-0.420]; $p < 0.0001$). Nella popolazione ITT la PFS mediana è stata di 10.8 mesi (95% CI, 8.3-11.4) per il gruppo con rucaparib verso 5.4 mesi (95% CI, 5.3-5.5) del gruppo con placebo (HR 0.36 [95% CI, 0.30-0.45]; $p < 0.0001$).

Il beneficio osservato nella popolazione HDR e ITT non è stato veicolato solamente dalle pazienti BRCA mutate infatti il vantaggio in termini di PFS è stato evidenziato sia nelle pazienti BRCA negative/ LOH + (HR 0.440 [95% CI, 0.294-0.657]; $p < 0.0001$) che nelle pazienti BRCA negative/LOH - (HR 0.583 (95% CI, 0.401-0.849); $p = 0.0049$) (Tabella 2).

Il beneficio in termini di PFS si è confermato consistente sia nelle pazienti con mutazione

germinale del BRCA ($n = 130$; HR = 0.25, $p < 0.0001$) che con la mutazione somatica ($n = 56$; HR = 0.23, $p = 0.0006$) e in tutti i gruppi di stratificazione (demografia, carico di malattia al baseline, tipo di mutazione del BRCA, altre mutazioni deleterie associate all'HRD). Nelle pazienti con malattia misurabile, la risposta globale al trattamento è stata di 37.5% nel gruppo trattato con rucaparib verso 8.7% nel gruppo trattato con placebo. Dal punto di vista della qualità di vita, al contrario, non si è osservato un effetto negativo nelle pazienti che hanno ricevuto rucaparib rispetto al gruppo con placebo. Per quanto riguarda la sopravvivenza i dati non risultano ancora maturi per l'analisi.

Nella figura 2 in basso, sono riportate le curve di Kaplan-Meier della PFS mediana riportata nello studio ARIEL-3. Le stime di Kaplan-Meier sulla PFS (Coleman, 2017) valutata dallo sperimentatore si differenziano nei seguenti sottogruppi di pazienti:

- pazienti con mutazione del BRCA: 16.6 mesi nel braccio rucaparib verso 5.4 mesi nel gruppo placebo
- pazienti HDR +: 13.6 mesi nel braccio rucaparib verso 5.4 mesi nel gruppo placebo
- popolazione ITT: 10.8 mesi nel braccio rucaparib verso 5.4 mesi nel gruppo placebo

PROFILO DI SICUREZZA

Il profilo di sicurezza di rucaparib è risultato ben tollerato e maneggevole. I principali eventi avversi correlati al trattamento sono stati la nausea (75.3%), astenia/affaticamento (69.4%), disgeusia (39.2%), e anemia (37.4%). L'evento avverso di grado 3 più comune è stata l'anemia (18.8%), l'aumento delle transaminasi ALT/AST (10.5%), astenia/affaticamento (6.7%), la neutropenia (6.7%), e la trombocitopenia (5.1%). Eventi avversi seri correlati al trattamento sono stati segnalati nel 21.0% delle pazienti trattate con rucaparib verso 10.6% delle pazienti trattate con placebo.

Le riduzioni di dose correlate agli eventi avversi sono avvenute nel 54.6% delle pazienti trattate con rucaparib verso il 4.2% delle pazienti trattate con placebo, mentre le interruzioni temporanee sono state rispettivamente del 63.7% verso il 10.1%. La percentuale di discontinuazione del trattamento è stata 14.2% per le pazienti in trattamento con rucaparib

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DI BASE NELLA POPOLAZIONE INTENTION-TO-TREAT

	Rucaparib (n=375)	Placebo (n=189)
Età (anni)	61,0 (53,0-67,0)	62,0 (53,0-68,0)
Razza		
Bianchi	302 (81%)	149 (79%)
Non-bianchi	26 (7%)	13 (7%)
Sconosciuti	47 (13%)	27 (14%)
ECOG performance stato		
0	280 (75%)	136 (72%)
1	95 (25%)	53 (28%)
Diagnosi		
Cancro ovaripo epiteliale	312 (83%)	159 (84%)
Cancro delle tube di Falloppio	32 (9%)	10 (5%)
Carcinosi peritoneale	31 (8%)	19 (10%)
Adenocarcinoma serioso di alto grado	0	1 (1%)*
Istologia		
Seroso	357 (95%)	179 (95%)
Endometrioso	16 (4%)	7 (4%)
Misto	1 (<1%)	3 (2%)
Transizionale	1 (<1%)	0
Mutazione BRCA nel carcinoma		
Mutazione BRCA	130 (5%)	66 (35%)
BRCA1	80 (21%)	37 (20%)
BRCA2	50 (13%)	29 (15%)
Germline	82 (22%)	48 (25%)
Somatico	40 (11%)	16 (8%)
Sconosciuto †	8 (2%)	2 (1%)
BRCA wild-type	245 (65%)	123 (65%)
LOH alto	106 (28%)	52 (28%)
LOH medio	107 (29%)	54 (29%)
LOH indeterminato ‡	32 (9%)	17 (9%)
Numero di precedenti regimi chemioterapici	2 (2-3)	2 (2-3)
2	231 (62%)	124 (66%)
≥3	144 (38%)	65 (34%)
Precedente utilizzo di bevacizumab §	83 (22%)	43 (23%)
Numero di regimi a base di platino	2 (2-3)	2 (2-3)
2	236 (63%)	126 (67%)
≥3	139 (37%)	63 (33%)
Malattia misurabile (investigatore valutato)	141 (38%)	66 (35%)
Malattia voluminosa (qualsiasi lesione > 2 cm) (valutazione radiologica indipendente valutata)	71 (19%)	29 (15%)
Fattori di stratificazione di randomizzazione		
Stato di mutazione del gene HRR		
Mutazione BRCA	130 (35%)	66 (35%)
Mutazione in altro gene non-BRCA HRR	28 (7%)	15 (8%)
Nessuna mutazione rilevata nel gene BRCA o HRR	217 (58%)	108 (57%)
Tempo di progressione con penultimo platino (mesi)	13,8 (10,0-22,3)	14,6(10,7-24,0)
6 to ≤12	151 (40%)	76 (40%)
>12	224 (60%)	113 (60%)
Risposta all'ultimo platino		
CR secondo RECIST	126 (34%)	64 (34%)
PR secondo RECIST o risposta sierologica secondo i criteri GCIG CA125	249 (66%)	125 (66%)

I dati sono mediani (IQR) o n (%). ECOG = Gruppo di oncologia cooperativa orientale. LOH = perdita di eterozigotità. HRR = riparazione di ricombinazione omologa. CR = risposta completa. RECIST = Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi. PR = risposta parziale. GCIG = Intergroup cancro ginecologico. CA 125 = antigene del cancro 125. * Secondo le registrazioni delle pazienti, l'origine era la tuba di Falloppio o l'ovaia. † Il campione di tumore era mutante BRCA secondo il test di sequenziamento di nuova generazione T5 della Foundation Medicine, ma un campione di sangue non era disponibile per il test germinale centrale. ‡ Il campione di tumore non è stato valutato per percentuale di LOH genomico a causa del basso contenuto di tumore o aneuploidia. § Abbiamo consentito il trattamento precedente con bevacizumab come parte del penultimo o precedente trattamento.

Fonte: Coleman, 2017

TABELLA 2

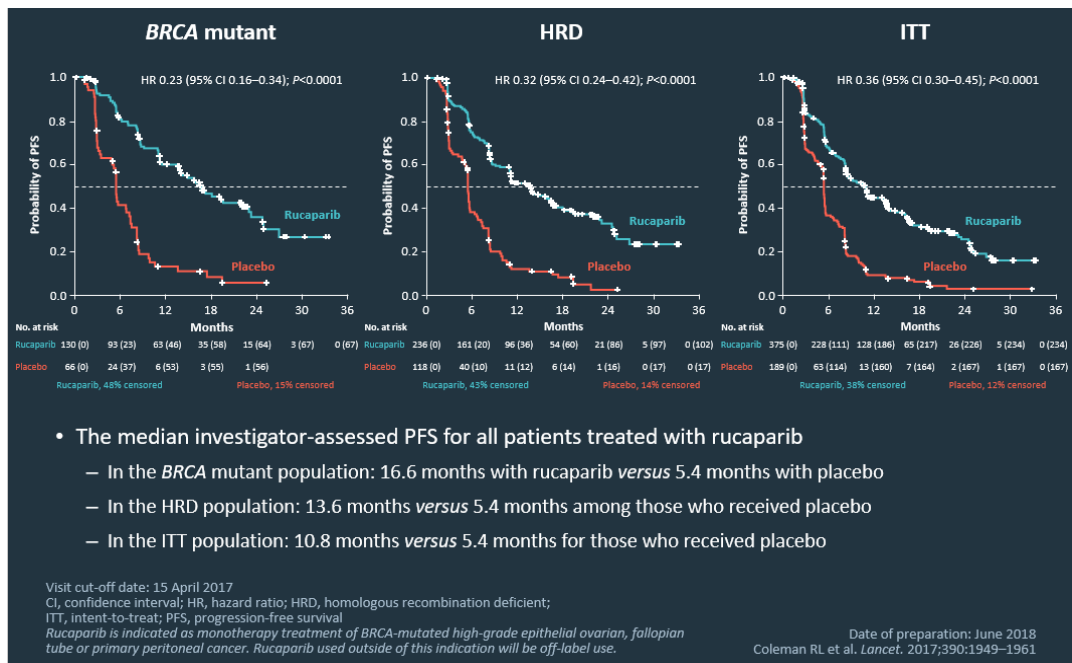
SINTESI DELL'EFFICACIA IN TERMINI DI PFS DI RUCAPARIB VERSO PLACEBO NELLE PAZIENTI CON RECIDIVA DI CARCINOMA OVARICO DI ALTO GRADO

Popolazione in analisi	PFS (Sperimentatore)		PFS (Revisione centralizzata indipendente)	
	PFS mediana (mesi) Rucaparib vs placebo	Hazard Ratio	PFS mediana (mesi) Rucaparib vs placebo	Hazard Ratio
Analisi Primaria				
BRCA mut (Rucaparib=130; placebo=66)	16.6 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.231 (p<0.0001) ^b	26.8 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.201 (p<0.0001) ^b
HRD (Rucaparib=236; placebo=118)	13.6 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.317 (p<0.0001) ^b	22.9 vs 5.5 (p<0.0001) ^a	0.336 (p<0.0001) ^b
ITT (Rucaparib=375; placebo=189)	10.8 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.365 (p<0.0001) ^b	13.7 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.354 (p<0.0001) ^b
Analisi Esplorativa di sottogruppo				
BRCA negativo/ LOH + (Rucaparib=130; placebo=66)	9.7 vs 5.4 (p<0.0001) ^a	0.440 (p<0.0001) ^b	11.1 vs 5.6 (p<0.0114) ^a	0.554 (p<0.0135) ^b
BRCA negativo/ LOH - (Rucaparib=130; placebo=66)	6.7 vs 5.4 (p<0.0040) ^a	0.583 (p<0.0049) ^b	8.2 vs 5.3 (p<0.0002) ^a	0.470 (p<0.0003) ^b

Abbreviazioni: HRD= deficit della riparazione omologa; ITT=intent-to-treat; LOH=Perdita di eterozigosi; PFS=sopravvivenza libera da progressione; ^a Stratified log-rank analysis; ^b Cox proportional hazard model.

FIGURA 2

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER END POINT PRIMARIO: PFS GIUDICATA DALLO SPERIMENTATORE



verso 2.6% di quelle trattate con placebo, dovute soprattutto ad anemia, trombocitopenia e nausea.

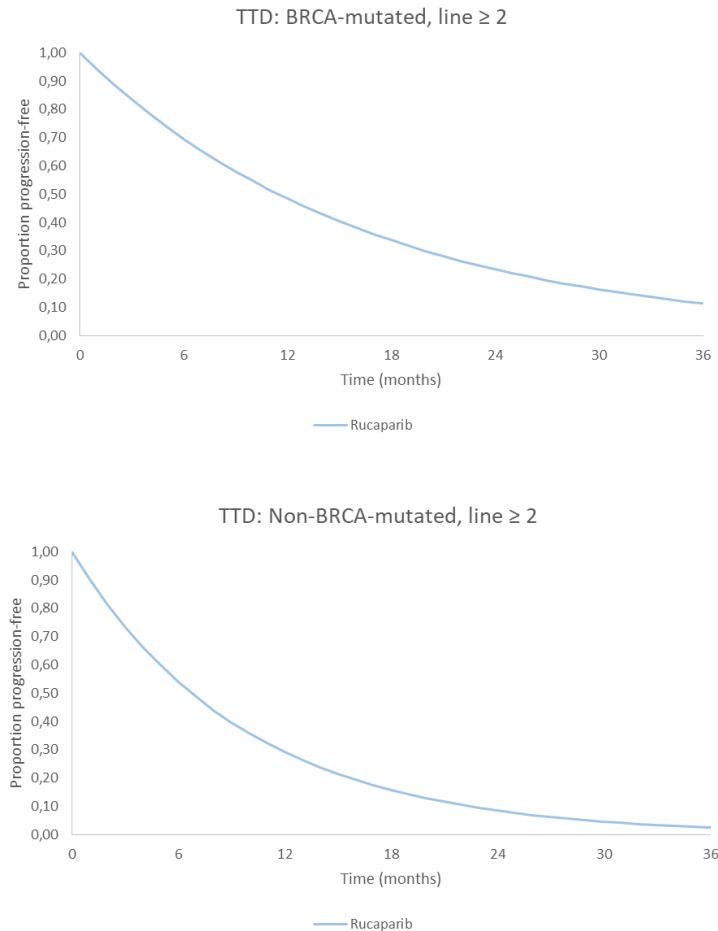
L'incidenza di Sindrome Mielodisplastica e di Leucemia mieloide acuta è stata <1% nel braccio con rucaparib, in linea con quella

evidenziata per gli altri inibitori di PARP quali olaparib e niraparib.

Lo studio ARIEL3 ha dimostrato il buon profilo di tollerabilità di rucaparib 600 mg due volte al giorno: le pazienti assegnate al trattamento con rucaparib sono andate incontro

FIGURA 3

CURVE TTD



Fonte: elaborazione Clovis Oncology, 2018

ad eventi avversi nel 21% dei casi rispetto al gruppo placebo (11% dei casi). In particolare, gli eventi avversi gravi più comuni (riportati in almeno il 2% delle pazienti in entrambi i gruppi) erano anemia (16 [4%] pazienti nel gruppo rucaparib vs uno [1%] nel gruppo placebo), piressia (sei [2%] contro nessuno), vomito (sei [2%] vs due [1%]) e occlusione intestinale (tre [1%] vs tre [2%]).

5.10 VALUTAZIONE CONCLUSIVA DELLO STUDIO

Lo studio ARIEL-3 ha raggiunto l'endpoint primario per cui rucaparib si è dimostrato **migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione**

(PFS) nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico di alto grado, in risposta alla chemioterapia a base di platino, con un vantaggio di PFS sia nella popolazione totale dello studio (ITT), nelle pazienti con mutazione de BRCA e nel gruppo BRCA wild-type con deficit della riparazione omologa del DNA (elevato LOH).

Rucaparib è stato ben tollerato e solo il **13% delle pazienti ha dovuto interrompere il farmaco a causa di effetti collaterali e non c'è stato un peggioramento nella qualità della vita delle pazienti.** Il profilo di sicurezza di rucaparib nel trial ARIEL3 è stato coerente con i precedenti studi di fase II.

Infine, in considerazione del disegno dello studio e della metodologia applicata per la selezione delle pazienti, lo studio ARIEL3,

TABELLA 3

ESPOSIZIONE		
	Rucaparib (N=372)	Placebo (N=189)
Numero di cicli iniziati		
N	372	189
Media (StD)	11.5 (8.61)	7.3 (5.34)
Mediana	9.0	6.0
Min, Max	1, 38	1, 39
Durata del Trattamento (mesi)		
N	372	189
Media (StD)	10.4 (7.97)	6.4 (4.89)
Mediana	8.3	5.5
Min,Max	0,35	0,35
Durata del trattamento ^{a,b}, n(%)		
< 6 mesi	153 (41.1)	118 (62.4)
6-12 mesi	89 (23.9)	55 (29.1)
>12 mesi	130 (34.9)	16 (8.5)
Riduzione di dose ^{a,b}, n(%)		
Solo 1 riduzione di dose	131 (35.2)	10 (5.3)
>=2 riduzioni di dose	72 (19.4)	0
Riduzione a 480 BID	181 (48.7)	7 (3.7)
Riduzione a 360 BID	83 (22.3)	2 (1.1)
Riduzione a 240 BID	25 (6.7)	1 (0.5)

Abbreviazioni: BID = 2 volte al giorno; max = massimo; min = minimo; StD = deviazione standard.

^a Basato sulla lista di dispensazione; ^b la riduzione di dose può non essere effettuata in maniera sequenziale.

TABELLA 4

EVENTI AVVERSI CORRELATE AL TRATTAMENTO (TEAE) RIPORTATI ≥ 20% DELLE PAZIENTI		
	Rucaparib (N=372) n (%)	Placebo (N=189) n (%)
Numero pazienti con almeno un TEAE	372 (100)	182 (96.3)
Nausea	280 (75.3)	69 (36.5)
Astenia/Affaticamento	258 (69.4)	83 (43.9)
Disgeusia	146 (39.2)	13 (6.9)
Stipsi	136 (36.6)	45 (23.8)
Vomito	136 (36.6)	28 (14.8)
Aumento ALT/AST	126 (33.9)	7 (3.7)
Diarrea	118 (31.7)	41 (21.7)
Dolore addominale	111 (29.8)	49 (25.9)
Trombocitopenia	104 (28.0)	5 (2.6)
Riduzione dell'appetito	87 (23.4)	26 (13.8)

nell'ambito del panorama degli studi con PARP-inibitori come terapia di mantenimento, è il **più rappresentativo dell'intera popolazione**

con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico di alto grado, indipendentemente dalla mutazione del BRCA.

TABELLA 5

RIASSUNTO DEI TEAE PER GRADO DI SEVERITÀ		
Grado di Tossicità	Rucaparib (N=372)	Placebo (N=189)
Numero delle pazienti con almeno un TEAE n(%)		
Totale	372 (100)	182 (96.3)
Grado 1	26 (7.0)	70 (37.0)
Grado 2	137 (36.8)	84 (44.4)
Grado 3	179 (48.1)	24 (12.7)
Grado 4	24 (6.5)	2 (1.1)
Grado 5	6 (1.6)	2 (1.1)

TABELLA 6

TEAE DI GRADO 3 O SUPERIORE RIPORTATI IN GRADE 3 OR HIGHER TEAES ≥ 5% DELLE PAZIENTI		
	Rucaparib (N=372) n (%)	Placebo (N=189) n (%)
Numero pazienti con almeno un TEAE di Grado 3 o superiore	209 (56.2)	28 (14.8)
Astenia/Affaticamento	25 (6.7)	5 (2.6)
Aumento ALT/AST	39 (10.5)	0
Anemia	70 (18.8)	1 (0.5)
Neutropenia	25 (6.7)	2 (1.1)
Trombocitopenia	19 (5.1)	0

Bibliografia

- [1] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961.
- [2] AIOM, Linee Guida Tumori dell'ovaio, 2019
- [3] Agenzia Europea del Farmaco (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/830894/2018, del 13 dicembre 2018
- [4] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382-92.



Valutazione economica di Rucaparib (Rubraca) nel contesto di cura italiano

Michele Basile, Filippo Rumi, Americo Cicchetti

INTRODUZIONE

Questa analisi mira a stimare l'impatto sul budget dell'introduzione dell'alternativa farmacologica rucaparib (Rubraca®), inibitore PARP, come terapia di mantenimento delle pazienti con recidiva platino sensibile, cancro ovarico epiteliale, cancro alle tube di Falloppio o tumore peritoneale primario in seguito a una risposta completa o parziale alla terapia chemioterapica di seconda linea (≥ 2) a base di platino.

METODI

Per la realizzazione della presente analisi è stato utilizzato un modello di Budget Impact [1,2] considerando un orizzonte temporale di 3 anni, realizzato da Clovis Oncology e adattato da ALTEMS (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari) al contesto sanitario italiano che permette di misurare l'impatto sul budget determinato dall'introduzione di rucaparib nel setting sanitario italiano considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [3]. Al fine della realizzazione dell'analisi è stato fatto riferimento ad un panel di clinici di comprovata esperienza nell'ambito della

gestione delle pazienti affette da carcinoma ovarico. Il modello comprende altresì una serie di assunzioni indicate di seguito: i costi per la somministrazione orale, i costi di acquisizione, i costi degli eventi avversi, i costi relativi al monitoraggio e i costi del test BRCA vengono considerati nel modello mentre non vengono considerati i costi delle terapie successive in caso di fallimento nella seconda linea; gli interventi considerati sono Rubraca®, Lynparza®, Zejula®; l'orizzonte temporale di analisi viene sviluppato su 3 anni; la popolazione di riferimento con gene mutato BRCA viene combinata in pazienti dopo la seconda linea di trattamento e dopo la terza o ulteriore linea di trattamento; per quanto riguarda gli input di efficacia è stata assunta un approccio alla "progression-free survival" stimato in base alle PFS mediane ed è stato scelto di non usare i dati di "overall survival", in quanto ritenuti non sufficientemente maturi da garantire la robustezza dei risultati. Per quanto riguarda la popolazione target è stata individuata a partire da pregressi studi epidemiologici disponibili in letteratura scientifica [4-8]. Il target delle pazienti iniziali individuato mediante tale analisi è pari a 5.200 affetti dalla patologia oggetto dell'analisi (Tabella 1). È stato inoltre assunto un peso medio per paziente pari a 71,1 kg.

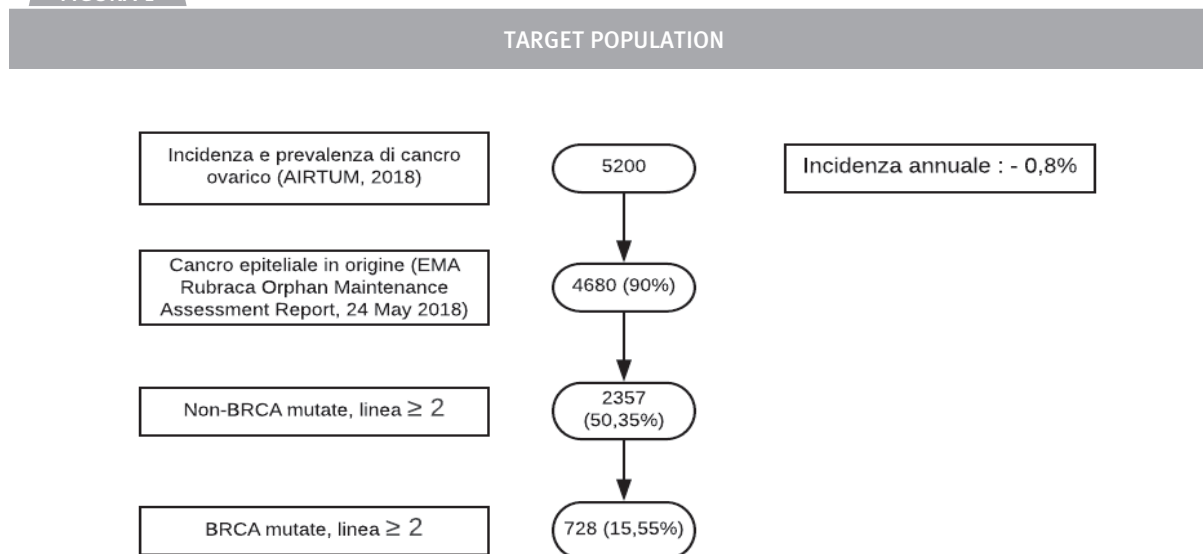
TABELLA 1

PAZIENTI ELEGGIBILI	
Casi incidenti di cancro ovarico per anno	5.200
Variazione annuale dell'incidenza del carcinoma ovarico	-0,8%
% di pazienti con cancro ovarico di origine epiteliale	90,0%
% dei casi incidenti ammissibili per il mantenimento dopo il trattamento chemioterapico a base di platino di seconda linea	52,0%
% di pazienti in terapia di seconda linea con mutazione BRCA	23,6%
% dei casi incidenti ammissibili per il mantenimento dopo il trattamento chemioterapico con platino di terza linea	13,9%
% di pazienti in terapia di terza linea con mutazione BRCA	23,6%

TABELLA 2

POPOLAZIONE STIMATA PER ANNO DI ANALISI			
	2019	2020	2021
Non-BRCA, linea ter \geq 2	2.357	2.338	2.319
BRCA, linea ter \geq 2	728	722	716

FIGURA 1



Percentuale di casi incidenti elegibili per la terapia di mantenimento a base di platino dopo la seconda linea (52%); Percentuale di casi in terapia di seconda linea con mutazione BRCA (23,6%) (Harter 2016). Percentuale di casi incidenti elegibili per il mantenimento a base di platino dopo la terza linea (13,9%); Percentuale di casi in terapia di terza linea con mutazione BRCA (23,6%).

Relativamente ai costi, l'assunzione di base è stata quella di considerare il costo terapia per mese equivalente a quello sostenuto per il trattamento con niraparib. Il prezzo unitario ("per confezione") di Rubraca® è pari a € 4.598,85.

Le alternative disponibili, ovvero l'uso di bevacizumab e la strategia "routine surveillance" non sono state considerate nel modello in quanto l'utilizzo di rucaparib non modificherebbe il ricorso a tali strategie, ma andrebbe a modificare solo ed esclusivamente il ricorso agli altri PARP-inibitori già presenti sul mercato. La conseguenza è che per valutare il reale impatto sul budget è sufficiente la misurazione della redistribuzione del consumo tra olaparib e niraparib con o senza rucaparib sul mercato [9].

Al fine della determinazione dei costi relativi alla terapia di mantenimento, si è assunto che per la totalità delle alternative, avvenisse con una "mean dose intensity"

pari al 100%. Sono state altresì considerate la modalità di somministrazione, la dose di somministrazione, la durata del ciclo di trattamento, le somministrazioni per ciclo di terapia e la dose per ciclo di trattamento. Nella Tabella 4 sono sintetizzate le informazioni sopra riportate.

Il modello determina il costo per mese delle terapie oggetto di analisi. Oltre al costo terapia vengono considerati:

- i costi di somministrazione
- i costi del test BRCA
- i costi degli eventi avversi di monitoraggio
- i costi delle visite a cui vengono sottoposte le pazienti affette da cancro ovarico in un anno.

Nella Tabella 5 vengono indicati i costi di somministrazione stimati tramite il contratto collettivo nazionale prendendo in considerazione il costo orario del personale infermieristico pari a 26,40 € [10]. In merito alla chemioterapia

FIGURA 2

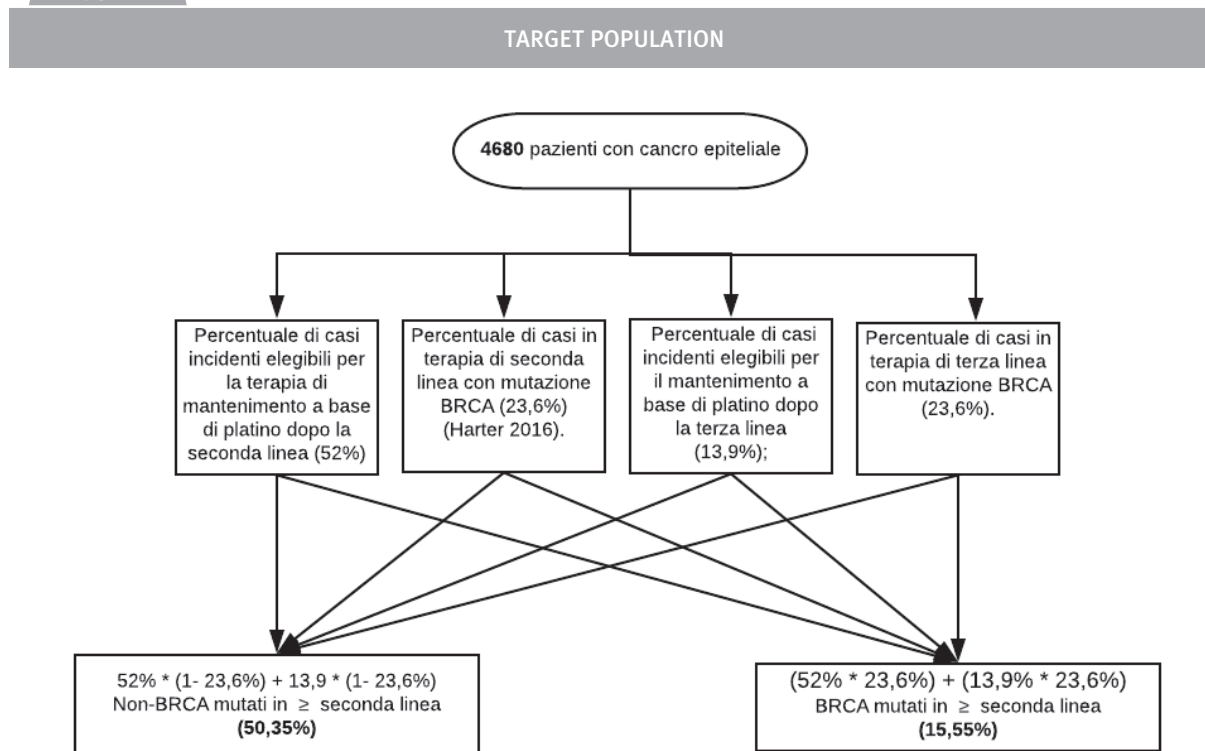


TABELLA 3

FARMACI CONSIDERATI NELL'ANALISI			
Farmaco	Capsule per scatola	Posologia	Prezzo unitario
Rucaparib	60	300,0 mg	€4.598,85
Niraparib	84	100,0 mg	€8.601,20
Olaparib	448	50,0 mg	€5.409,76

TABELLA 4

DRIVER PER IL CALCOLO DEI COSTI RELATIVI ALLA TERAPIA DI MANTENIMENTO								
Farmaco	Tipo	Via di somministrazione	Dose	Unità	Durata della somministrazione	Durata del ciclo terapeutico	Dosaggio medio	Dose per ciclo di trattamento
Rucaparib	PARPi	Orale	600,0	mg	1 giorno	2	100,0%	1200,0 mg
Niraparib	PARPi	Orale	300,0	mg	1 giorno	1	100,0%	300,0 mg
Olaparib	PARPi	Orale	400,0	mg	1 giorno	2	100,0%	800,0 mg

riportata in tabella è stato utilizzato il costo del DRG 492 - Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con l'uso di alte dosi di agenti chemioterapici. Per quanto riguarda invece il test BRCA è stato utilizzato il prezzo contenuto nella delibera della Regione Lombardia (X/3993) [11].

In merito agli eventi avversi (Tabella 6) ai

fini dell'adattamento del modello sviluppato da Clovis, è stato utilizzato prevalentemente il nomenclatore delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e le tariffe di alcuni DRG.

Nella tabella 7 sono riportati i costi di monitoraggio. Anche in questo caso, ai fini dell'adattamento, viene utilizzato

TABELLA 5

COSTI DI SOMMINISTRAZIONE		
Item	Descrizione	Costo unitario
Costo iniziale della somministrazione orale	Uso esclusivo di chemioterapico orale	€33,00
Costo iniziale della somministrazione per infusione	Somministrazione di una chemioterapia semplice durante la prima visita. Tempo totale infermieristico: 30 minuti. Tempo totale per la consegna di un ciclo completo: 30-60 minuti.	€33,00
Somministrazione chemioterapia complessa	Somministrazione di una chemioterapia semplice durante la prima visita. Tempo totale infermieristico: 60 minuti. Tempo totale per la consegna di un ciclo completo: 60-120 minuti.	€79,20
Somministrazione chemioterapia complessa, incluso un trattamento di infusione prolungato	Somministrazione di una chemioterapia semplice durante la prima visita. Tempo totale infermieristico: 60 minuti. Tempo totale per la consegna di un ciclo completo: almeno 120 minuti.	€79,20
Elementi successivi di un ciclo di chemioterapia	Elementi successivi di un ciclo di chemioterapia	€353,00
BRCA test	Costo per il test genetico della mutazione BRCA: sequenziamento dell'intera regione codificante del gene (s) analisi del numero di copie PLUS.	€1.800,00

TABELLA 6

COSTI EVENTI AVVERSI		
Costo unitario eventi avversi		
Eventi avversi	Costo medio per episodio	Note
ALT/AST combinati	€688,96	Prezzi da tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali: <ul style="list-style-type: none"> • Visita generale; • Velocità di assestamento delle emissioni (ESR); • Proteina C-reattiva; • fibrina / fibrinogeno; • glucosio; • alfa amilasi isoenzimi; • Lipasi; • Calcio totale; • Tomografia computerizzata (CT) dell'addome completo; • Ultrasuoni completi all'addome; • Risonanza magnetica nucleare (MRI) del torace; • Aspartato aminotransferasi (AST); • Alanina aminotransferasi (ALT). Elenco di trasparenza Farmaci AIFA Classe A: - Ketorolac: 30MG 3 USO PARENTALE - € 2,98; Assunzione di 30 mg ogni 6 ore per tre mesi
Anemia	€1.676,00	DRG: 395 - Anormalità dei globuli rossi, età 17 anni e oltre
Fatica /astenia	€209,00	DRG: 464 - Segni e sintomi senza complicazioni (Day Hospital)
Neutropenia	€3.738,00	DRG: 574 - Principali diagnosi ematologiche
Trombocitopenia	€2.748,00	DRG: 397 - Patologie della coagulazione
Nausea / vomito	€20,66	Tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche – Visita generale
Ipertensione	€963,00	DRG: 134 - Ipertensione

TABELLA 7

COSTI DI MONITORAGGIO						
Item	Descrizione	Costo unitario	Fonte	Progression-free on maintenance	Progression-free off maintenance	Progressed
Imaging						
Scansione computer tomografia (CT)	Scansione Tomografia computerizzata (uno, due, tre, tre o più o scansione complessa con o senza contrasto), 19 anni e oltre (media ponderata)	€77,85	* "Tomografia computerizzata del bacino"	0,3	0,0	0,4
Scansione di tomografia a emissione di positroni (PET)	Scansione di tomografia a emissione di positroni (PET) solo 19 anni e oltre	€963,22	Delibera n. 2431 Friuli Venezia Giulia			
Scansione di risonanza magnetica (MRI)	Scansione di risonanza magnetica (MRI) (uno, due, tre o più di tre aree con o senza contrasto), 19 anni e più (media ponderata)	€187,13	* "Risonanza magnetica nucleare (RMN) del basso ventre e scavo pelvico, senza e con contrasto"			
Scansione ad ultrasuoni	Scansione ad ultrasuoni (qualsiasi intervallo di tempo, con o senza contrasto) (media ponderata)	€22,98	* "Econografia ovarica"			
Test di laboratorio						
Esame del sangue	Ematologia	€3,17	* "Emocromo"	1,0	0,0	1,1
Esame del sangue CA125	Test del sangue marcatore tumorale (siero CA125)	€12,98	* "Carbohydrate Antigen (CA125)"	1,0	0,4	1,1
LDH	Ematologia	€1,13	* "Acido urico"			
Test di funzionalità epatica	Biochimica clinica	€3,45	* "Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT)", "Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT)", "Bilirubina totale e frazionaria"	0,8	0,1	1,1
Test della funzionalità renale	Biochimica clinica	€16,03	* "Calcio totale", "Cloruro", "Creatinina", "Emocromo", "Fosforo", "Magnesio totale", "Potassio", "Sodio", "Urato", "Urea", "Esame fisico e chimico delle urine microscopico"	0,6	0,1	1,1
Intervento						
Re-biopsia	Procedure intermedie del tratto genitale superiore aperto - Ginecologia	€46,48	** biopsia ovarica			
Biopsia del midollo osseo	Diagnostica	€48,86				
Sedazione per il dolore	Infusione continua di sostanza terapeutica per la gestione del dolore	€51,65	* "iniezione anestetica nel nervo periferico per analgesia"			
Infusioni epidurali	Puntura spinale epidurale o terapeutica, per la gestione del dolore	€103,29	* "Iniezione di anestetico nel canale vertebrale"			
Colonoscopia	Diagnostica, 19 anni e più	€115,71	* "valore medio di" colonoscopia con endoscopio flessibile "e" colonoscopia - ileoscopia retrograda "			
Laparoscopia	Procedure minori	€1.196,00	Listino prezzi DRG (361): Laparoscopia e occlusione tubarica laparotomica			
Supporto nutrizionale	Disturbi nutrizionali con interventi	€149,65	* "Conteggio ematico", "Proteine", "Albumina", "Lubiana", "Impedenzometria", "Densitometria ossea con tecnica di agopuntura a raggi X", "Esame generale", "Tomaia computerizzata (TC) superiore addome" "	0,0	0,0	0,2

* Nomenclatore delle PRESTAZIONI di ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE

TABELLA 8

COSTI VISITE MEDICHE					
Item	Descrizione	Costo Unitario	Progression-free on maintenance	Progression-free off maintenance	Progressed
Hospital-based					
Oncologo medico	Follow-up costs	€41,98	1,0	0,3	1,1
Specialista infermieristico clinico	Follow-up costs	€17,91	0,3	0,1	0,5
Specialista del dolore	Follow-up costs	€41,98			
Oncologo clinico (precedentemente radioterapista)	Follow-up costs	€41,98			
Radiologo	Follow-up costs	€41,98			
Specialista in cure palliative / visita di gruppo	Follow-up costs	€41,98			

Guadagno orario calcolato sui dati dell'OCSE per medici specialisti in Italia (<http://stats.oecd.org>)

TABELLA 9

MARKET SHARE							
Scenario senza Rucaparib				Scenario con Rucaparib			
	2019	2020	2021		2019	2020	2021
Non-BRCA, linea ter ≥ 2				Non-BRCA, linea ter ≥ 2			
Rucaparib	0,0%	0,0%	0,0%	Rucaparib	30,0%	40,0%	50,0%
Niraparib	100,0%	100,0%	100,0%	Niraparib	70,0%	60,0%	50,0%
Olaparib	0,0%	0,0%	0,0%	Olaparib	0,0%	0,0%	0,0%
TOTALE	100,0%	100,0%	100,0%	TOTALE	100,0%	100,0%	100,0%
BRCA-mutated, linea ter ≥ 2				BRCA-mutated, linea ter ≥ 2			
Rucaparib	0,0%	0,0%	0,0%	Rucaparib	10,0%	15,0%	15,0%
Niraparib	20,0%	20,0%	20,0%	Niraparib	20,0%	15,0%	15,0%
Olaparib	80,0%	80,0%	80,0%	Olaparib	70,0%	70,0%	70,0%
TOTALE	100,0%	100,0%	100,0%	TOTALE	100,0%	100,0%	100,0%

prevalentemente il nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche, ad eccezione fatta per la voce "Laparoscopy" per cui viene utilizzato il DRG 361 [12,13]. In questa tabella vengono altresì riportate le frequenze su base mensile con cui tali esami vengono eseguiti.

Infine, vengono indicate le visite e gli appuntamenti con personale medico a cui devono essere sottoposti le pazienti affetti da carcinoma ovarico. Anche in questa tabella (Tabella 8) viene indicata la frequenza della

visita su base mensile. Per quanto riguarda le risorse consumate è stato stimato il costo orario di ogni singolo specialista da un database OECD.

La simulazione dell'impatto sul budget è stimata a partire dalle quote di mercato dell'anno "zero" e per i tre anni successivi con e senza l'introduzione di Rubraca® nel contesto sanitario nazionale. Le market share considerate all'interno del modello di Budget Impact implementato per l'analisi sono state stimate a partire dai tassi di utilizzo delle

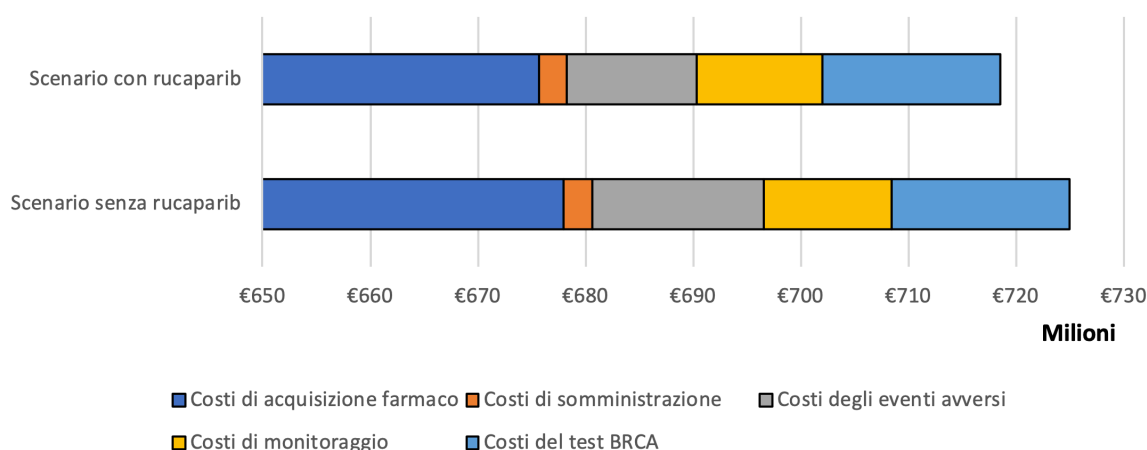
TABELLA 10

ASSORBIMENTO DI RISORSE SSN NELLO SCENARIO CON E SENZA INTRODUZIONE DI RUBRACA® E COSTI DIFFERENZIALI PER CATEGORIA

	Scenario senza Rucaparib	Scenario con Rucaparib	Budget impact
Costi Totali	€724.966.244	€718.560.667	-€6.405.578
Costi di acquisizione del farmaco	€677.984.436	€675.700.767	-€2.283.669
Costi di somministrazione	€2.601.256	€2.568.637	-€32.620
Costi degli eventi avversi	€15.965.775	€12.025.901	-€3.939.874
Costi di monitoraggio	€11.891.199	€11.741.783	-€149.415
- di cui in mantenimento	€11.513.861	€11.369.478	-€144.383
Costo del test BRCA	€16.523.579	€16.523.579	€0

FIGURA 1

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT DEGLI SCENARI CON E SENZA INTRODUZIONE DI RUBRACA® (COSTI TOTALI)



alternative indicate da stime di mercato sviluppate da Clovis Oncology. Tali quote di mercato sono riportate in Tabella 9. Le differenze di costo tra i due scenari nel periodo analizzato rappresentano il risultato dell'analisi di Budget Impact.

RISULTATI

Sulla base dei costi calcolati secondo la metodologia descritta, traducendo le quote di mercato in costi per il servizio sanitario, l'introduzione nel setting assistenziale Italiano di Rubraca® per la gestione della paziente affette da cancro ovarico comporterà una riduzione dei costi generali di gestione della paziente già dal primo anno pari a -€73.907 ed un aumento più significativo di risorse risparmiate negli anni

successivi, per un risparmio al terzo anno di analisi di -€4.452.080 e complessivo nel periodo di analisi pari a -€6.405.578 (Tabella 10).

Come è possibile osservare in Figura 1, in entrambi gli scenari analizzati, la voce di costo associata al maggior assorbimento di risorse riguarda l'acquisizione delle alternative farmacologiche, mentre i costi associati alla gestione degli eventi avversi e al monitoraggio delle pazienti implicano un consumo di risorse più moderato, con i driver legati alla somministrazione delle alternative terapeutiche e all'erogazione del test BRCA che si attestano tra le voci di costo più contenute.

Nell'analisi dei costi differenziali (Figura 2) si osserva come i costi associati al maggior risparmio nel confronto tra i due scenari sono quelli relativi alla gestione degli eventi avversi, in cui si osserva un minor assorbimento di risorse

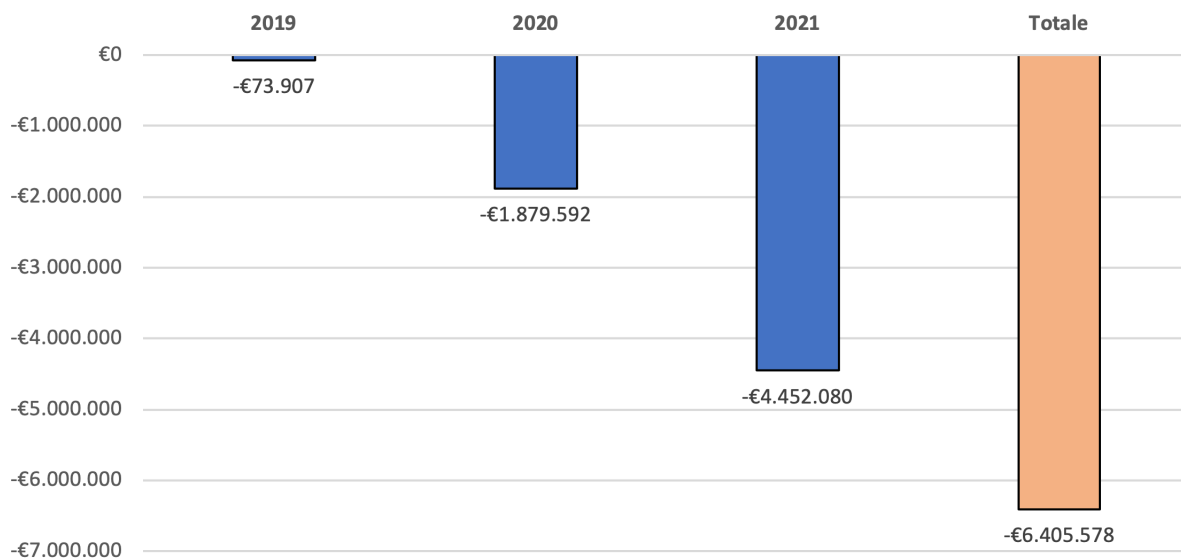
FIGURA 2

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT DEGLI SCENARI CON E SENZA INTRODUZIONE DI RUBRACA®
(COSTI DIFFERENZIALI ESPRESSI IN MIGLIAIA)



FIGURA 3

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT DEGLI SCENARI CON E SENZA INTRODUZIONE DI RUBRACA® PER ANNO DI ANALISI (COSTI DIFFERENZIALI)



nello scenario “con Rubraca®” pari a €3.939.874. L'analisi non ha preso in considerazione i costi associati all'erogazione delle alternative successive a fallimento terapeutico.

In ciascun anno di analisi, la voce di costo relativa alla gestione degli eventi avversi è sempre quella associata al maggior risparmio

di risorse: in particolare, tale risparmio è pari a €593.876, €1.371.995 e -€1.974.002 rispettivamente al primo, secondo e terzo anno di analisi. Per quanto riguarda i costi associati all'acquisizione dei farmaci, questi presentano un differenziale positivo al primo anno di analisi (€533.539) che è compensato

TABELLA 11

ASSORBIMENTO DI RISORSE SSN NELLO SCENARIO CON E SENZA INTRODUZIONE DI RUBRACA®			
	Scenario senza Rucaparib	Scenario con Rucaparib	Budget impact
2019			
Costi totali	€141.684.365	€141.610.458	-€73.907
Costi di acquisizione del farmaco	€130.301.327	€130.834.865	€533.539
Costi di somministrazione	€496.813	€494.316	-€2.497
Costi degli eventi avversi	€3.104.864	€2.510.987	-€593.876
Costi di monitoraggio	€2.229.203	€2.218.131	-€11.072
- di cui in mantenimento	€2.199.028	€2.187.975	-€11.053
Costo del test BRCA	€5.552.158	€5.552.158	€0
2020			
Costi totali	€269.569.054	€267.689.463	-€1.879.592
Costi di acquisizione del farmaco	€252.713.880	€252.265.333	-€448.547
Costi di somministrazione	€968.933	€958.248	-€10.685
Costi degli eventi avversi	€5.958.914	€4.586.919	-€1.371.995
Costi di monitoraggio	€4.419.587	€4.371.222	-€48.365
- di cui in mantenimento	€4.288.757	€4.241.463	-€47.294
Costo del test BRCA	€5.507.741	€5.507.741	€0
2021			
Costi totali	€313.712.825	€309.260.746	-€4.452.080
Costi di acquisizione del farmaco	€294.969.230	€292.600.569	-€2.368.661
Costi di somministrazione	€1.135.511	€1.116.073	-€19.438
Costi degli eventi avversi	€6.901.996	€4.927.994	-€1.974.002
Costi di monitoraggio	€5.242.409	€5.152.430	-€89.979
- di cui in mantenimento	€5.026.077	€4.940.041	-€86.036
Costo del test BRCA	€5.463.679	€5.463.679	€0

dal minor costo registrato negli anni di analisi due e tre (rispettivamente -€448.547 e -€2.368.661). Dall'analisi si evince che il differenziale positivo del primo anno generato dai costi di acquisizione è compensato dalle risorse risparmiate nella gestione degli eventi avversi. Dal secondo anno dell'analisi i costi di acquisizione dei farmaci risultano, nel confronto tra i due scenari, associati ad un differenziale negativo, dunque ad un risparmio di risorse. Tali risparmi si aggiungono dal secondo anno, dunque, a quelli generati sin dal primo, e per tutta la durata dell'analisi (3 anni), a quelli generati dalla gestione degli eventi avversi. Risparmio più modesto si riscontra nel confronto tra i due scenari relativamente ai costi di somministrazione delle alternative terapeutiche, per quanto tale risparmio sia caratterizzato da

un trend crescente all'aumentare dell'intervallo temporale considerato.

L'introduzione di Rubraca® nel setting assistenziale italiano è associato ad un risparmio di risorse in ciascun anno oggetto di analisi. In particolare, come osservabile in Figura 3, tale risparmio è incrementale e raggiunge l'apice al terzo anno di osservazione con uno scostamento rispetto allo scenario che non prevede l'introduzione di Rubraca® pari a -€4.452.080, per un risparmio complessivo nei tre anni pari a -€ 6.405.578.

CONCLUSIONI

In Italia le pazienti affetti da cancro ovarico eleggibili al trattamento con Rubraca® sono

circa 5.200. Ad oggi, la metodica di riferimento per il clinico al fine di gestire una paziente che sviluppa tale patologia è la somministrazione delle alternative terapeutiche Zejula® e Lynparza® che, nel particolare contesto delle terapie con PARP inibitori, caratterizzato da una domanda di cura personalizzata e basata sulle particolari caratteristiche cliniche delle pazienti trattate, non rispondono totalmente all'attuale bisogno assistenziale. In tale scenario, alla luce dei risultati di efficacia e sicurezza determinati negli studi registrativi precedentemente

condotti aventi per oggetto pazienti sottoposti a gestione terapeutica mediante Rubraca®, nonché alla luce dei risultati ottenuti nella presente analisi di impatto sul budget relativa all'introduzione di tale alternativa terapeutica nel setting assistenziale Italiano, è auspicabile una sua diffusione al fine di permettere ai professionisti sanitari nonché alle pazienti affette da cancro ovarico di disporre di una ulteriore opzione terapeutica per la gestione della patologia.

Bibliografia

- [1] Mausekopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47;
- [2] Ruggeri, M., Basile, M., Armuzzi, A., & Cicchetti, A. (2016). Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 4(1), 0-0;
- [3] Di Brino E., Basile M., Rumi F., Cicchetti A., Valutazione HTA dell'introduzione di rucaparib in Italia, SIHTA, 2019 <https://www.sihta.it/web/wp-content/uploads/2019/10/Sihta-ABSTRACT-print-low-completo.x93555.pdf>
- [4] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961;
- [5] AIOM, Linee Guida Tumori dell'ovaio, 2019;
- [6] ESGO, Carcinoma ovarico Linee guida, 2019;
- [7] ESMO, Linee Guida, 2019;
- [8] AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, 2019;
- [9] Liste di Trasparenza AIFA; disponibile a: <http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018>;
- [10] Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN); disponibile a: <https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html>;
- [11] Nomenclatore tariffario ospedaliero Regione Lombardia;
- [12] Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=sistema;
- [13] Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea;



Analisi di impatto organizzativo relativo all'impiego di Rucaparib (Rubraca) nel contesto di cura italiano

Eugenio Di Brino, Michele Basile, Americo Cicchetti

La scelta della strategia terapeutica più appropriata per la gestione di un paziente affetto da carcinoma dell'ovaio deve essere condivisa tra gli specialisti che lo hanno in carico in condivisione con il paziente e i suoi caregiver. L'esperienza di un team multidisciplinare che prende in carico il paziente è sempre più importante ai fini di una corretta e mirata gestione della patologia. Indipendentemente dalla forma di coordinamento inter-organizzativo prescelta per ottenere l'integrazione di competenze professionali, esistono delle esigenze di coordinamento operativo richieste per la giornaliera presa in carico dei pazienti nell'ambito dei singoli centri di assistenza. A tal proposito, infatti, si sono definiti nel corso del tempo i "Tumor board - TB" che nascono come tentativo formale di coinvolgere più specialità, come radiologia, chirurgia, patologia generale, radioterapia oncologica e oncologia medica, nella cura del cancro per rivedere in modo completo casi complessi o pazienti di nuova diagnosi [1].

L'arrivo sul mercato di un nuovo farmaco come rucaparib va ad arricchire lo spettro di possibilità disponibili, senza complicare il percorso decisionale da parte del clinico e del paziente.

Il trattamento con rucaparib deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di prodotti medicinali antitumorali.

La disponibilità di rucaparib non modifica i criteri di scelta del trattamento medico il quale spetta in ultima istanza al medico curante. Il clinico deve comunque valutare il profilo di beneficio-rischio dei trattamenti disponibili, le caratteristiche cliniche del paziente e le preferenze di quest'ultimo al fine di giungere alla definizione di un valido ed efficace approccio terapeutico individualizzato.

Prima di assumere rucaparib, deve essere confermata nelle pazienti la presenza di mutazioni deleterie germinali o somatiche nel

gene del carcinoma mammario 1 (BRCA1) o nel gene del carcinoma mammario 2 (BRCA2), utilizzando un test convalidato.

Il dosaggio di Rubraca raccomandato è di 600 mg due volte al giorno, equivalente a una dose giornaliera totale di 1.200 mg, fino a progressione di malattia o ad una tossicità inaccettabile. Nel caso in cui una paziente vomitasse dopo l'assunzione di rucaparib, non dovrebbe assumere nuovamente quella dose bensì la dose programmata successiva.

Se una dose viene dimenticata, la paziente dovrebbe riprendere l'assunzione di rucaparib con la dose programmata successiva. Le reazioni avverse possono essere gestite con interruzioni e/o riduzioni della dose, per reazioni di grado da moderato a severo (vale a dire, CTCAE di grado 3 o 4) quali neutropenia, anemia e trombocitopenia.

L'innalzamento delle transaminasi epatiche (aspartato transaminasi (AST) e/o alanina transaminasi (ALT) si verifica negli stadi iniziali del trattamento ed è generalmente transitorio. Gli aumenti di AST/ALT di grado 1-3 possono essere gestiti senza variare il dosaggio di rucaparib o con una modifica del trattamento (interruzione e/o ridotto della dose). Le reazioni di grado 4 richiedono una modifica del trattamento. Altre reazioni avverse di tipo non ematologico di grado da moderato a severo, quali nausea e vomito, se non adeguatamente controllate mediante un'appropriata gestione sintomatica, possono essere gestite con l'interruzione e/o la ridotto della dose.

IMPATTO SUI PAZIENTI: ACCETTABILITÀ E QUALITÀ DI VITA

Nello studio ARIEL3, il trattamento di mantenimento con rucaparib (600 mg BID) ha

migliorato significativamente la progression-free survival (PFS) rispetto al placebo in tutte le coorti predefinite [2]. Questa analisi esplorativa post hoc ha studiato la PFS aggiustata per la qualità (QA-PFS) e il tempo adeguato per la qualità senza sintomi o tossicità (Q-TWiST) [2].

Il QA-PFS è stato calcolato come funzione PFS × funzione di punteggio indice EQ-5D, somministrato nel corso dell'ARIEL3.

Il Q-TWiST è stato calcolato come (μ TOX × TOX) + TWiST, dove:

- TOX rappresenta la durata media con eventi avversi di grado ≥ 3 (eventi avversi) o eventi avversi di grado ≥ 2 di nausea, vomito, affaticamento e astenia;
- TWiST rappresenta la durata media senza eventi avversi o sintomi di progressione. μ TOX rappresenta il punteggio medio standardizzato dell'indice EQ-5D.

Questa analisi ha utilizzato i dati di efficacia primari dopo lo scioglimento (15 aprile 2017, limite di visita). Nella popolazione intent-to-treat, per rucaparib (n = 375) vs placebo (n = 189): media (intervallo di confidenza 95% [CI]) QA-PFS era 12,02 (10,96-13,03) mesi vs 5,74 (4,98- 6,42) mesi (differenza, 6,28 [4,85-7,47] mesi); l'aggiustamento Q-TWiST medio (IC 95%) per eventi avversi di grado ≥ 3 era 13,32 (12,11-14,46) mesi contro 6,44 (5,78-7,18) mesi (differenza, 6,88 [5,71-8,23] mesi); e l'aggiustamento Q-TWiST medio (IC 95%) per eventi avversi di grado comune ≥ 2 era di 13,16 (12,01-14,33) mesi contro 6,40 (5,75-7,15) mesi (differenza, 6,77 [5,64-8,14] mesi). Nei pazienti con una mutazione BRCA (germinale, somatica o di origine sconosciuta), per rucaparib (n = 130) vs placebo (n = 66): QA-PFS medio (IC 95%) era 15,28 (13,22-17,45) mesi vs 5,92 (4,71-7,23) mesi (differenza, 9,37 [6,65-11,85] mesi); l'aggiustamento Q-TWiST medio (IC al 95%) per eventi avversi di grado ≥ 3 era 16,42 (14,29-18,18) mesi contro 6,70 (5,49-8,02) mesi (differenza, 9,73 [7,10-11,94] mesi); e l'aggiustamento Q-TWiST medio (IC 95%) per eventi avversi di grado comune ≥ 2 era di 16,24 (14,11-17,95) mesi contro 6,68 (5,45-8,00) mesi (differenza, 9,56 [6,99-11,81] mesi).

Analisi QA-PFS

- Il QA-PFS è stato significativamente più lungo nel gruppo rucaparib rispetto al

gruppo placebo per la popolazione ITT (Figura 2A) e per i pazienti con una mutazione BRCA (Figura 2B)

- Nei pazienti con carcinoma wild-type BRCA, il QA-PFS era più lungo nel gruppo rucaparib rispetto al gruppo placebo, indipendentemente dallo stato LOH (Tabella 1)

Analisi Q-TWiST: Tutti i Grado ≥ 3 TEAEs

Nella popolazione ITT e nel sottogruppo di pazienti con una mutazione BRCA, media PFS, media TOX (tutti i grado ≥ 3 TEAE) e media TWiST erano significativamente più lunghi con rucaparib rispetto al placebo; nell'analisi aggiustata per la qualità, Q-TWiST medio era anche più lungo con rucaparib rispetto al placebo (Figura 3). I risultati erano simili nei sottogruppi di pazienti con carcinoma wild-type BRCA (Tabella 3)

Analisi Q-TWiST: TEAE di grado ≥ 2 di nausea, vomito, affaticamento e astenia

Per i TEAE di interesse, l'incidenza di eventi di grado ≥ 2 nel gruppo rucaparib rispetto al gruppo placebo è stata astenia / affaticamento (130/372 [34,9%] vs 25/189 [13,2%]), nausea (108/372 [29,0%] vs 12/189 [6,3%]) e vomito (48/372 [12,9%] vs 9/189 [4,8%])

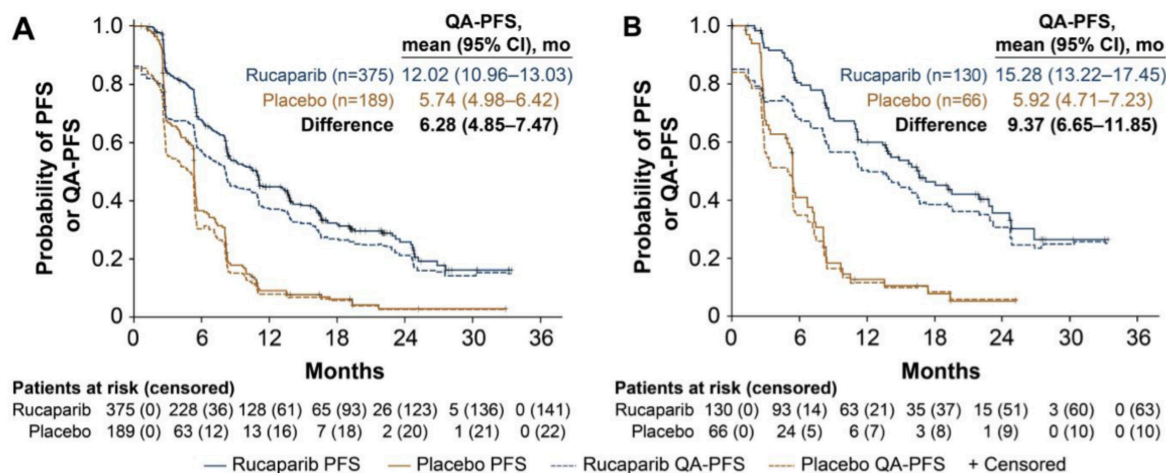
Nelle analisi in cui lo stato TOX è stato definito utilizzando il grado ≥ 2 TEAE di nausea, vomito, affaticamento e astenia, Q-TWiST è stato più lungo con rucaparib in tutti i sottogruppi (Figura 4 e Tabella 4)

Il beneficio di rucaparib rispetto al placebo è stato confermato dalle analisi di qualità aggiustata (QA-PFS e Q-TWiST) nella popolazione ITT, nonché nel mutante BRCA, LOH + wild-type BRCA, LOH- wild-type BRCA e BRCA gruppi sconosciuti LOH wild-type. Questi risultati supportano una valutazione beneficio-rischio positiva di rucaparib da una prospettiva centrata sul paziente.

Utilizzando metodi che combinano le stime della PFS con esiti incentrati sul paziente, abbiamo dimostrato che il trattamento di mantenimento con rucaparib ha fornito benefici significativi nonostante l'impatto delle tossicità correlate a rucaparib sul benessere dei pazienti e che i pazienti che hanno ricevuto rucaparib hanno avuto periodi più lunghi senza sintomi

FIGURA 2

QA-PFS IN THE (A) ITT POPULATION AND (B) BRCA-MUTANT COHORT



Patients at risk data are shown for the PFS analysis.

CI, confidence interval; ITT, intent to treat; PFS, progression-free survival; QA-PFS, quality-adjusted progression-free survival.

TABLE 1

QA-PFS BY LOH STATUS IN PATIENTS WITH A BRCA WILD-TYPE CARCINOMA

Cohort	QA-PFS, mean (95% CI), mo		
	Rucaparib	Placebo	Difference
BRCA wild type/LOH high ^a	12.59 (9.75–14.13)	5.95 (4.66–7.24)	6.65 (3.65–8.40)
BRCA wild type/LOH low ^b	8.13 (6.53–9.53)	5.42 (4.40–6.93)	2.71 (0.31–4.44)
BRCA wild type/LOH indeterminate ^c	11.23 (7.13–14.28)	3.70 (2.86–4.47)	7.53 (3.26–10.67)

^aRucaparib (n=106); placebo (n=52). ^bRucaparib (n=107); placebo (n=54). ^cRucaparib (n=32); placebo (n=17).
CI, confidence interval; LOH, loss of heterozygosity; QA-PFS, quality-adjusted progression-free survival.

cl clinicamente rilevanti.

Il QA-PFS era circa due o tre volte più lungo nel braccio di rucaparib rispetto al braccio placebo per la popolazione ITT e tutti gli altri gruppi di analisi, indipendentemente dallo stato di mutazione BRCA.

Ciò ha dimostrato che, se ponderati dalle percezioni dei pazienti sul loro benessere, i benefici della PFS per rucaparib sono rimasti.

L'analisi Q-TWiST ha inoltre favorito costantemente rucaparib rispetto al placebo nella popolazione ITT e in altri gruppi di analisi, con durate da due a tre volte più lunghe di Q-TWiST sia nelle analisi di grado ≥ 3 sia in quelle di grado ≥ 2 selezionate basate su AE.

I valori di Q-TWiST e TWiST per il gruppo placebo tendevano ad essere simili, ma per rucaparib, le analisi hanno mostrato maggiori aumenti della durata media dopo aver effettuato l'aggiustamento della qualità, dimostrando

ulteriormente il vantaggio della qualità della vita per rucaparib rispetto al placebo.

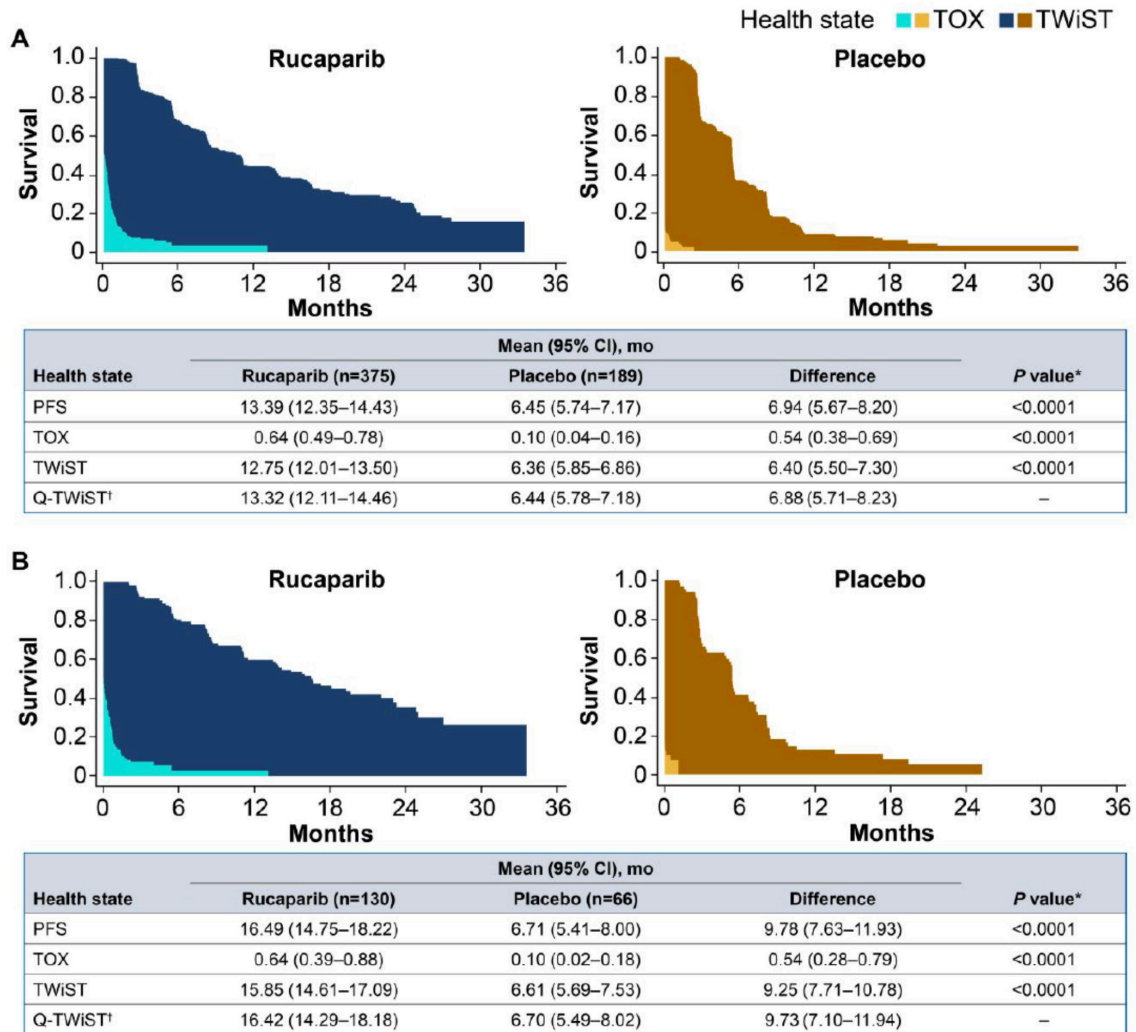
I risultati di Q-TWiST indicano che il trattamento di mantenimento con rucaparib ha prolungato il tempo in cui i pazienti avevano una buona qualità della vita senza sintomi correlati al cancro, che è un obiettivo chiave per i pazienti.

Insieme, i risultati di QA-PFS e Q-TWiST suggeriscono che il trattamento di mantenimento con rucaparib offre un ampio beneficio clinico per le donne con carcinoma ovarico ricorrente, compresi sottogruppi di pazienti con mutazione BRCA documentata e quelli senza mutazione BRCA documentata.

Le analisi nei sottogruppi di pazienti con carcinoma di tipo selvatico BRCA dimostrano che i benefici osservati nella coorte di HRD e nella popolazione ITT non sono stati guidati esclusivamente dai miglioramenti dei gruppi di

FIGURE 3

TWIST AND Q-TWIST ANALYSES (ALL GRADE ≥3 TEAES) IN THE (A) ITT PPULATION AND (B) BRCA-MUTANT COHORT



*P values were calculated based on comparing means using a 2-sample t-test.

[†]For each subgroup, μ TOX was calculated for each state based on the average per-person utility weight derived from the EQ-5D-3L assessments during a health state and normalized relative to a utility value of 1 for the TWiST state; μ TOX values: 0.89 (ITT), 0.90 (BRCA mutant). CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; PFS, progression-free survival; Q-TWiST, quality-adjusted time without symptoms or toxicity; TEAE, treatment-emergent adverse event; TOX, time with toxicity of treatment; TWiST, time without symptoms or toxicity.

TABLE 3

Q-TWIST ANALYSES (ALL GRADE ≥3 TEAES) BY LOH STATUS IN PATIENTS WITH A BRCA WILD-TYPE CARCINOMA

Cohort	μ TOX ^a	Q-TWiST, mean (95% CI), mo		
		Rucaparib 600 mg BID	Placebo	Difference
BRCA wild type/LOH high ^b	0.91	12.86 (9.81–14.85)	6.79 (5.42–8.23)	6.07 (2.76–8.52)
BRCA wild type/LOH low ^c	0.85	9.38 (7.82–10.96)	6.03 (5.11–6.86)	3.35 (1.66–5.40)
BRCA wild type/ LOH indeterminate ^d	0.97	13.06 (6.93–16.60)	4.45 (3.28–5.64)	8.60 (1.89–12.12)

^aFor each subgroup, μ TOX was calculated for each state based on the average per-person utility weight derived from the EQ-5D-3L assessments during a health state and normalized relative to a utility value of 1 for the TWiST state. ^bRucaparib (n=106); placebo (n=52).

^cRucaparib (n=107); placebo (n=54). ^dRucaparib (n=32); placebo (n=17).

BID, twice daily; CI, confidence interval; LOH, loss of heterozygosity; Q-TWiST, quality-adjusted time without symptoms or toxicity; TEAE, treatment-emergent adverse event; TOX, time with toxicity of treatment; TWiST, time without symptoms or toxicity.

mutanti BRCA e HRD, rispettivamente.

Poiché QA-PFS e Q-TWiST integrano la prospettiva del paziente nel corso del follow-up fino alla progressione, queste analisi sono in grado di allineare l'impatto della tossicità sugli esiti del paziente con il tempo in cui la tossicità è vissuta dai pazienti e, quindi, riflettere di più fedelmente l'esperienza complessiva dei pazienti nel tempo.

SISTEMA DI MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEL PROCESSO DI CURA

Il monitoraggio della sicurezza di rucaparib (Rubraca) e la valutazione del processo di cura può essere verificato con l'ausilio di flussi informativi e strumenti messi in campo da agenzie ministeriali. Questi strumenti sono simili a quelli utilizzati per il monitoraggio di altri farmaci.

La prescrizione dei trattamenti per il carcinoma ovarico (anche per rucaparib) è regolata in Italia tramite (GU Serie Generale n.265 del 12-11-2019) [3]:

- registro di monitoraggio,
- identificazione dei centri autorizzati.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha attivato dei registri di monitoraggio per il trattamento a base di rucaparib [4]. Tali registri

mirano a garantire l'appropriatezza prescrittiva definendo e verificando il rispetto dei criteri di eleggibilità. Nel registro di Rubraca vi è il riferimento all'indicazione rimborsata SSN, ossia come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino. Il registro sull'appropriazione prescrittiva di rucaparib è stato attivato in data 13/11/2019.

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) [5]. Di conseguenza anche per rucaparib in caso di sospette reazioni avverse bisognerà procedere alle segnalazioni.

Il monitoraggio a cui è sottoposto rucaparib, così come avviene per gli altri farmaci, consente nel medio e lungo periodo una visione e valutazione dell'impatto reale in termini di sicurezza dei farmaci così come un miglioramento derivante dalla fruizione dei dati di real world evidence raccolti durante la somministrazione della terapia, per ottimizzare ed adattare il percorso di cura delle pazienti con carcinoma dell'ovaio.

Bibliografia

- [1] Fennell, M. L., Prabhu Das, I., Clauser, S., Petrelli, N., & Salner, A. (2010). The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2010(40), 72-80.
- [2] D.J. Bedel et al., 2019. Patient-centered outcomes in ariel3, a phase 3, randomized, placebo-controlled study of rucaparib maintenance treatment in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Value in Health*, Volume 22, Supplement 2, May 2019, Page S112
- [3] Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1508/2019). (19A06970) (GU Serie Generale n.265 del 12-11-2019)
- [4] Agenzia Italiana del Farmaco, Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro RUBRACA <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-rubraca>
- [5] Agenzia Italiana del Farmaco, Farmacovigilanza <https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>



Analisi degli aspetti etici legati all'introduzione di Rucaparib (Rubraca) nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

Pietro Refolo, Dario Sacchini, Antonio Gioacchino Spagnolo

INTRODUZIONE

L'analisi etica è da sempre considerata parte integrante dei processi di Health Technology Assessment (HTA) [1,2]. Il domain etico nell'HTA ha come obiettivo fondamentale quello di analizzare le questioni etiche sollevate dall'impiego di una determinata tecnologia sanitaria, come pure dal processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare questioni di tipo etico quale è, per esempio, quella relativa alla scelta della tecnologia di comparazione o quella dei potenziali conflitti di interesse dei ricercatori che conducono il processo di valutazione. Il domain etico non andrebbe visto dunque come singolo elemento di valutazione a sé stante, ma piuttosto come attività che "accompagna" l'intero processo.

Il presente documento riporta, tuttavia, solo i risultati relativi all'analisi delle questioni etiche sollevate dall'uso della tecnologia oggetto di indagine (introduzione dell'alternativa farmacologica rucaparib (Rubraca®), inibitore dell'enzima poli-ADP-ribosio-polimerasi (PARP), come terapia di mantenimento delle pazienti con recidiva platino sensibile in cancro ovarico epiteliale, cancro alle tube di Falloppio o tumore peritoneale primario, in seguito a una risposta completa o parziale alla terapia chemioterapica di seconda linea (≥ 2) a base di platino), anche se l'eticità del processo di HTA effettuato è stato ugualmente monitorato.

METODO

In letteratura è reperibile un vasto numero di modelli e framework attraverso cui condurre le analisi etiche nell'HTA [3]. Il domain etico può inoltre o limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una

determinata tecnologia sanitaria (assessment), o esitare nella elaborazione di giudizi morali/raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (appraisal).

La presente analisi ha utilizzato come framework di riferimento l'EUnetHTA Core Model version 3.0 [4], che per la valutazione etica prevede una analisi effettuata dando risposta a un set di domande predefinite. Ai fini della presente analisi, di queste solo alcune state considerate pertinenti; altre non sono state considerate in quanto oggetto di analisi in altri domini. Il documento non riporta inoltre tutti gli step dell'analisi. I risultati dell'analisi sono stati riassunti e organizzati in paragrafi, estrapolando poi key messages finali.

Il lavoro, infine, è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

MATERIALI

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata su due strategie:

- la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti etici eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata;
- la consultazione di Pubmed. Essendo l'argomento molto specifico, è stata adoperata una "query" che consentisse il reperimento del più alto numero possibile di articoli sul tema. La stringa utilizzata è stata la seguente: rucaparib AND ethic*. Tale ricerca non ha prodotto risultati.

Pertanto, il materiale per l'analisi etica è stato costituito dai dati acquisiti dagli altri

domini del presente report. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente, su topic collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine, come il tema del rapporto rischi-benefici, dell'autonomia del paziente e della giustizia.

RAPPORTO RISCHI-BENEFICI

Nel valutare l'eticità di impiego di un determinato intervento sanitario occorre anzitutto verificare che i rischi a cui vengono esposti i pazienti siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Quando si sceglie un trattamento per un paziente, o quando viene commercializzato un nuovo farmaco, si ricerca infatti un beneficio ben preciso. Per raggiungere questo obiettivo si è disposti ad accettare di esporre il paziente a un eventuale rischio, anche se tale rischio deve essere il minore possibile. Ciò significa che i benefici attesi devono superare, per natura ed entità, i possibili rischi e, in questo caso, si può affermare che il farmaco possiede "un rapporto rischi/benefici favorevole". Va comunque premesso che, in linea generale, ogni tentativo di nuova terapia ha i suoi margini di rischio di insuccesso, anche se – come ricorda il CNB – "i progressi della medicina si sono realizzati proprio nel tentativo di sostituire un determinato procedimento terapeutico, quando esista, con un altro più efficace" [5].

L'efficacia e la sicurezza di rucaparib sono state valutate nello studio clinico di fase III ARIEL3 [6], studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, della durata di 5 anni, ancora in corso, condotto su 564 pazienti adulte con cancro ovarico avanzato.

Sulla base dei dati disponibili, il trattamento di mantenimento con rucaparib è risultato in grado di migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al placebo. In particolare, il trattamento ha migliorato la PFS in mancanza di terapia di mantenimento sia nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA (Breast Related Cancer Antigens) sia in quelle con deficit di ricombinazione omologa (HRD), sia nell'intera popolazione intent-to-treat (tutte le pazienti trattate nello studio, ITT). Dal punto di vista della qualità di vita, non si è osservato un effetto negativo nelle pazienti che hanno ricevuto rucaparib rispetto al gruppo con placebo. Per quanto riguarda

la sopravvivenza i dati non risultano ancora maturi per l'analisi.

Allo stato, il profilo di sicurezza di rucaparib è risultato ben tollerato e maneggevole. Le reazioni avverse verificatesi nel $\geq 20\%$ delle pazienti trattate con rucaparib sono state: nausea, affaticamento/astenia, vomito, anemia, dolore addominale, disgeusia, aumenti delle alanino amino transferasi (ALT) e delle aspartato transaminasi (AST), diminuzione dell'appetito, diarrea, trombocitopenia e aumento della creatinina. La maggior parte delle reazioni avverse era da lieve a moderata (Grado 1 o 2). Le reazioni avverse di grado ≥ 3 che si sono verificate nel $> 5\%$ delle pazienti sono state anemia (23%), aumenti di ALT (10%), affaticamento/astenia (10%), neutropenia (8%), trombocitopenia (6%) e nausea (5%). L'unica reazione avversa grave che si è verificata in $> 2\%$ delle pazienti è stata l'anemia (5%).

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che rucaparib presenta un saldo favorevole tra rischi e benefici. Tuttavia, simile giudizio presenta un elemento critico costituito dall'esiguo numero di dati a disposizione, che rende doverosa una sua rivalutazione nel tempo.

AUTONOMIA

Un altro elemento essenziale che fonda l'eticità dell'impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve essere ispirato dal principio del rispetto dell'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione e dopo averla compresa, esprime il proprio consenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico. In particolare, una corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole: il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

Non discostandosi da altre forme di

intervento terapeutico, la pratica del consenso informato in riferimento a rucaparib è la medesima di qualsiasi altro intervento, in particolare dei farmaci oncologici. Tuttavia, per il grado di incertezza che ad oggi accompagna l'impiego di questa terapia, va da sé che l'informativa da fornire ai pazienti debba essere particolarmente chiara e dettagliata, e la verifica della sua comprensione da parte dei pazienti ad opera dei medici particolarmente scrupolosa.

GIUSTIZIA

Un ulteriore elemento per giudicare l'eticità dell'uso di un determinato trattamento sanitario riguarda la giustizia [7,8]. In questo caso, il riferimento è in particolare a due temi distinti ma strettamente connessi, ossia la possibilità di accesso all'impiego della tecnologia e la giusta allocazione delle risorse. Senza entrare nel dettaglio di questo discorso articolato, essendo peraltro la giustizia declinabile secondo diverse concezioni, a livello generale, si può affermare che nei sistemi sanitari a matrice egualitarista ci si regola fundamentalmente attraverso il ricorso a valutazioni sul rapporto costo/efficacia e ad analisi di budget impact (BIA). L'impiego di

un intervento è cioè giudicato positivamente in termini di giustizia, allorché riceva una valutazione positiva in riferimento a questi due tipi di analisi economica. Non è un caso che queste ultime vengano utilizzate da gran parte delle agenzie regolatorie al fine di stabilire la rimborsabilità dei farmaci.

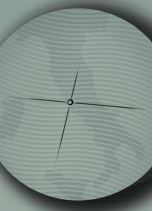
I risultati complessivi del modello di BIA sviluppato per rucaparib mostrano per il setting assistenziale italiano una riduzione dei costi generali di gestione delle pazienti già dal primo anno pari a -€73.907, ed un aumento più significativo di risorse risparmiate negli anni successivi, per un risparmio al terzo anno di analisi di -€4.452.080 e complessivo nel periodo di analisi pari a -€6.405.578. Questi risparmi sono determinati in maniera significativa dai risparmi di risorse associati ai costi di acquisizione dei farmaci ed ai costi relativi alla gestione degli eventi avversi.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, si può affermare che rucaparib sia in linea con i criteri di un'equa allocazione delle risorse. Tuttavia, simile giudizio presenta un elemento critico costituito anche in questo caso dall'esiguo numero di analisi economiche a disposizione, che rende doverosa una sua rivalutazione nel tempo.

Bibliografia

- [1] Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. *Medicina e Morale* 2007; 1: 101-139.
- [2] Refolo P. *Health Technology Assessment e valutazione etica*. Roma: Società Editrice Universo; 2015
- [3] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14 (2): 203-220.
- [4] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016, www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
- [5] Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). *Terapia genica*. 15 febbraio 1991; http://bioetica.governo.it/media/1926/p1_1991_terapia-genica_it.pdf
- [6] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JJ, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961;
- [7] Palazzani L. *Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie*. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-21.
- [8] Sacchini D, Refolo P. Per un rapporto di buon vicinato tra economia sanitaria e bioetica. *Medicina e Morale* 2006; 4: 759-93.





QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH