

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: ZEJULA (niraparib)

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

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
Commento:		
<i>attualmente per il trattamento di mantenimento di pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico BRCA-mutato è disponibile olaparib, PARP inibitore autorizzato e rimborsato, pertanto in questo setting il bisogno terapeutico è scarso. Nella pazienti senza mutazione di BRCA l'unico trattamento utilizzabile è il bevacizumab, esclusivamente se non utilizzato come mantenimento dopo la prima linea, pertanto, limitatamente a queste pazienti, il bisogno terapeutico è importante.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente	

	rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento: <i>i dati attualmente disponibili riguardano unicamente la PFS, parametro che non è stato confermato come predittivo di un vantaggio in OS in questo setting. Si sottolinea inoltre che non è stato osservato alcun vantaggio in termini di qualità della vita. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto del farmaco viene considerato moderato.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento: <i>ENGOT-OV16/NOVA è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading (scelta di esito che non risponde alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio) in quanto non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. Essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo debba essere considerata criterio di downgrading.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: si può attribuire l'innovatività di tipo condizionato a Zejula in considerazione del 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato (efficacia dimostrata su endpoint surrogato) 3) qualità delle evidenze moderata (studio randomizzato con singolo <i>downgrading</i>).		

Domanda: ZEJULA (niraparib) come terapia di mantenimento per le pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico

Setting: pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico

Bibliografia: EPAR EMA; Mirza MR et al., N Engl J Med. 2016

Certainty assessment							Valori PFS		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	niraparib	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
PFS nelle pazienti con g-BRCA (203 pazienti) (follow up: mediana 16,4 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	21 mesi	5,5 mesi	HR:0,27 (CI 95%: 0,17-0,41; p<0,0001)		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
PFS nelle pazienti non g-BRCA (350 pazienti) (follow up: mediana 17,5mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	9,3 mesi	3,9 mesi	HR:0,45 (CI 95%: 0,34-0,61; p<0,0001)		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **PFS:** Progression Free Survival

Explanations

a. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375:2154-2164

b. non disponibile il dato di OS ma solo la PFS. Essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo è stata considerata motivo di *downgrading*.