

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: LENVIMA (lenvatinib)

Indicazione: Pazienti affetti da carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
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.	O
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.	O
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.	O
Commento: <i>Nel setting in oggetto esiste come alternativa terapeutica il sorafenib, che nello studio registrativo ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza di circa 2 mesi rispetto al placebo. Considerando tale vantaggio non significativo sul piano clinico, sono tuttora necessarie opzioni terapeutiche con effetto clinicamente rilevante in termini di OS e all'indicazione si riconosce, pertanto, un bisogno terapeutico 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.	O
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.	O
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.	O
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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
Commento:		

<i>Sebbene nello studio clinico registrativo lenvatinib abbia mostrato un effetto statisticamente significativo rispetto a sorafenib in termini di PFS, sull'OS, endpoint primario dello studio, lenvatinib ha dimostrato unicamente la non inferiorità rispetto a sorafenib. Si sottolinea, inoltre, che nella sottopopolazione proveniente da paesi occidentali (il 67,1% proveniva dalla regione Asia-Pacifico), lenvatinib ha dimostrato una OS di 13,6 mesi VS 14,2 mesi con sorafenib (HR: 1,08). Si rileva, infine, il profilo di tossicità non trascurabile di lenvatinib che ha condotto ad un tasso di interruzioni superiore a quello riscontrato nel braccio sorafenib (19,7% vs 14,5%). Sulla base di tali considerazioni, si conclude che il farmaco in domanda può essere considerato una alternativa terapeutica al sorafenib, ma che il suo valore terapeutico aggiunto in questa indicazione non risulta dimostrato sulla base dello studio registrativo.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>La qualità delle prove è da considerarsi moderata, in quanto i dati derivano da un singolo studio randomizzato, a cui si deve applicare un downgrading per la trasferibilità dei dati (67,1% pazienti asiatici).</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Non si può attribuire il carattere di innovatività a Lenvima in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto assente 3) qualità delle evidenze moderata (studio randomizzato con un criterio di downgrading).		

Domanda: Dovrebbe Lenvima in alternativa a sorafenib essere utilizzato in pazienti con Epatocarcinoma non precedentemente trattati?

Setting: epatocarcinoma avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica.

Bibliografia: Kudo et al, Lancet 2018

Certainty assessment							Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi (N partecipanti nel sottogruppo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	LENVATINIB	SORAFENIB	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival (follow-up: mediana 27,7 mesi)												
1 (954 pazienti) ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	341/478 (71,3%)	370/476 (77,7%)	HR: 0,92; (IC 95%: 0,79-1,06)	3 meno per 100 (8 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Progression Free Survival valutata dal BIRC (follow-up: mediana 27,7 mesi)												
1(954 pazienti) ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	239/478 (50,0%)	367/476 (77,1%)	HR 0,65 (IC 95%: 0,56-0,77)	15 meno per 100 (9 meno a 21 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. Kudo et al, Lancet 2018

b. Si applica un downgrading in considerazione della popolazione arruolata, che includeva circa il 67% di pazienti asiatici