



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

05 2

5610. 2020

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 30 su nuovi farmaci oncologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.30, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 14 maggio 2020, relativa ai medicinali per il trattamento dell'epatocarcinoma: lenvatinib (Lenvima - Registered) e regorafenib (Stivarga - Registered).

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA** la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTI** i propri decreti n. 28 del 15.2.2018 e n. 42 del 30.4.2020 relativi rispettivamente all'istituzione e al rinnovo del "Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici", nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) per la predisposizione e l'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci oncologici da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;
- ESAMINATA** la Raccomandazione *evidence-based* n.30, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 14.5.2020;
- DATO ATTO** che con proprio decreto n. 36 del 9 aprile 2020 "Delega di funzioni al Vicedirettore dell'Area Sanità e Sociale, individuato con Deliberazione di Giunta regionale n. 407 del 31/3/2020, ai sensi dell'art. 9, c. 5 bis, della L.R. 31 dicembre 2012, n. 54 e s.m.i., e precisazioni in ordine all'esercizio di proprie funzioni" si è precisato che *al Vicedirettore dell'Area, ai sensi dell'art. 24, c. 2, della L.R. 54/2012, spettano in quanto tale le generali funzioni vicarie, in caso di assenza o temporaneo impedimento del Direttore Generale dell'Area.*

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 30, relativa ai farmaci oncologici lenvatinib (Lenvima - Registered) e regorafenib (Stivarga - Registered) - per il trattamento dell'epatocarcinoma - licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di incaricare Azienda Zero - UOC HTA di aggiornare la tabella di confronto-costi da pubblicarsi nel sito della Regione del Veneto <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based> a cura della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi medici;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento ad Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Dr. Domenico Mantoan



Allegato A al Decreto n. **052** del **25.6.2020**

Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

Epatocarcinoma

LENVATINIB (LENVIMA®)

Trattamento in monoterapia del carcinoma epatocellulare (Hepatocellular Carcinoma, HCC) avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica

REGORAFENIB (STIVARGA®)

Trattamento in monoterapia dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma precedentemente trattati con sorafenib

Raccomandazione n. 30

Aggiornamento: maggio 2020

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 14 maggio 2020



Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 104/2019

Membri (votanti)

APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
BELLOMETTI SIMONA AURELIA	Direttore Sanitario Azienda Zero- Regione del Veneto
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
COSTA ENRICO	UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DEL GIUDICE AUGUSTA	Rappresentante Associazione Noi e il cancro - Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FIGOLI FRANCO	Cure palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria - Azienda ULSS 7 Pedemontana
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica -Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell'Angelo - Mestre - Venezia
PALOZZO ANGELO CLAUDIO	Direttore Farmacia Ospedaliera – IOV – IRCCS di Padova
PASINI FELICE	Responsabile Oncologia Medica - Ospedale Pederzoli - Peschiera del Garda (VR)
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici - Regione del Veneto
VENTURINI FRANCESCA	Coordinatore Dipartimento Funzionale Interaziendale Politiche del Farmaco – Azienda Ospedaliera di Padova
VICARIO GIOVANNI	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Distretto di Asolo (TV)
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova

Segreteria Scientifica

Alberto Bortolami –Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)

Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regione del Veneto

Oncologo Medico

Vincenzo Dadduzzio - UOC Oncologia Medica 1° IOV IRCCS Padova

Supporto Metodologico

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero

Chiara Poggiani– UOC HTA, Azienda Zero

Antonella Giorgia Becchetti - UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Rete Oncologica del Veneto

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi> email: rov@iov.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it



INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocatione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
 - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
 - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti.

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

- (i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
- (ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.



A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della Determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*).

Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.



L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
- principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m² (1,7 m² per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le

altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based>

<https://www.cruf.veneto.it/>

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

- [1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA n. 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)
- [2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
- [3].GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
- [4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009



INDICE

SCHEDA DEI FARMACI

7

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

8

Farmaco: Lenvatinib (Lenvima®)

8

Farmaco: Regorafenib (Stivarga®)

9

1. ANALISI DELLE EVIDENZE

11

1.1 Inquadramento della patologia

11

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

12

1.2.1 Lenvatinib – prima linea

12

1.2.2 Regorafenib – seconda linea

13

2. PLACE IN THERAPY

14

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

14

2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 5)

16

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

16

**METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA
RELATIVA AGLI STUDI CLINICI**

18

BIBLIOGRAFIA

20

1.



SCHEMA DEI FARMACI

	PRIMA LINEA	SECONDA LINEA
Principio Attivo	LENAVATINIB	REGORAFENIB
Nome Commerciale	LENVIMA® [1]	STIVARGA® [2]
Ditta Produttrice	Eisai GmbH	Bayer
ATC	L01XE29	L01XE21
Formulazione	Capsule rigide	Compreste rivestite
Dosaggio	4 mg	40 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – inibitori delle proteinchinasi	Farmaci antineoplastici – inibitori delle proteinchinasi
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento in monoterapia del carcinoma epatocellulare (Hepatocellular Carcinoma, HCC) avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica	Monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma precedentemente trattati con sorafenib
Posologia	Somministrazione per os, fino a progressione o tossicità inaccettabile, come segue: ▪ peso corporeo < 60 kg: 8mg/die; ▪ peso corporeo ≥ 60 kg: 12mg/die.	160 mg/die, nei gg 1-21, cicli da 28 gg, per os fino a beneficio o tossicità inaccettabile
Innovazione terapeutica	Valutato NON INNOVATIVO da AIFA	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA
Farmaco orfano	No Orfano da marzo 2015 e fino a luglio 2018, quando è stato ritirato dal Registro dei farmaci orfani	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	A
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti –oncologo, epatologo, gastroenterologo, (RNRL)	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista (RNRL)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	4 mg, 30 cps - € 1.874,87	40 mg, 3 flaconi da 28 cpr - € 2.200,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate SSN	Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate SSN
Registro AIFA	Criteri di inclusione - età ≥18 anni; - Stadio BCLC B o C; - Child-Pugh A; - ECOG PS 0-1 Criteri di esclusione: - metastasi cerebrali non controllate o subdurali o carcinomatosi meningei; - HCC con occupazione del fegato >50% e netta invasione dei dotti biliari o delle principali diramazioni portali; - varici gastriche o esofagee che richiedono trattamento; - clearance creatinina 30mL/min/1,73m²; - proteinuria 1 g/24 ore; - pressione sanguigna non adeguatamente controllata; - insufficienza cardiovascolare significativa; - prolungamento tratto QTc >480 ms; - sanguinamento o disturbo trombotico od uso di agenti anticoagulanti che richiedono monitoraggio INR	Criteri di inclusione - età ≥18 anni; - Stadio BCLC: B o C - Child-Pugh A - ECOG PS 0-1; - utilizzo in II linea; - HCC andato in progressione durante trattamento con sorafenib; - paziente non candidabile a trapianto (non trapiantato) o ad altre terapie quali resezione, ablazione, chemioembolizzazione Criteri di esclusione: - metastasi cerebrali; - varici esofagee a rischio sanguinamento non trattate/non controllate; - clearance creatinina <30mL/min/1,73m²; - ipertensione non controllata o aritmie cardiache che richiedono terapia antiaritmica (ad esclusione di beta bloccanti o digossina); angina instabile o di nuova insorgenza (entro 3 mesi dall'inizio della terapia); infarto del miocardio; eventi trombotici o embolici arteriosi/venosi o scompenso cardiaco ≥2 NYHA (entro 6 mesi dall'inizio della terapia); - terapia concomitante con farmaci anti-HCV - virus epatite B in replicazione virale attiva

[1] GU n.265 del 12/11/2019 [2] GU n. 223 del 25/09/2018



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco	Setting (principali criteri AIFA)	Linea	Raccomandazione	Stima n. pazienti eleggibili/anno in Regione Veneto (Figura 1)
Lenvatinib	HCC stadio BCLC B o C, Child Pugh A, ECOG 0,1	I	POSITIVA DEBOLE	49
Regorafenib		II (dopo sorafenib)	POSITIVA DEBOLE	71

Lenvatinib ha dimostrato, in prima linea, non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale (OS) vs sorafenib che tutt'ora rappresenta lo standard di trattamento.

Regorafenib è superiore a placebo, in termini di OS, come terapia di seconda linea, in pazienti progrediti in prima linea durante terapia con sorafenib, per cui non esistono opzioni terapeutiche specifiche.

Per entrambi i farmaci, l'ipertensione è il più frequente evento di grado 3/4.

Farmaco: Lenvatinib (Lenvima ®)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento in monoterapia del carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:
PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE:

Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVA DEBOLE**

Commento

Lenvatinib ha dimostrato di essere non-inferiore a sorafenib in termini di OS (*endpoint* primario) come terapia di prima linea in pazienti con HCC allo stadio BCLC B o C, con Child Pugh A, con ECOG 0,1 e in assenza di estensione di malattia in >50% del fegato o di netta invasione dei dotti biliari o delle principali diramazioni portalì.

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

I pazienti con HCC avanzato o non operabile sono eleggibili se riconducibili allo stadio BCLC B o C, con Child Pugh A e con ECOG 0,1. Sono esclusi pazienti con HCC esteso in >50% del fegato o con netta invasione dei dotti biliari o delle principali diramazioni portalì, in linea con i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo su lenvatinib. Ulteriori dettagli in Scheda Farmaco a pag. 7.

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

IMPORTANTE - 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.

**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)**

ASSENTE - 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.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

MODERATA - 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).

A.3 Place in therapy

Lenvatinib è una nuova opzione per la prima linea di trattamento sistemico dell'HCC, affiancandosi a sorafenib, attuale standard di trattamento.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

Lenvatinib ha dimostrato di essere non-inferiore, ma non superiore, a sorafenib in termini di OS (endpoint primario), in una popolazione selezionata secondo i criteri definiti da Registro AIFA, in cui i pazienti di origine asiatica rappresentavano la maggioranza. L'ipertensione è stato il più frequente evento avverso di grado 3 riportato.

Sorafenib, a sua volta, in prima linea aveva dimostrato superiorità vs placebo in termini di OS.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 5)

A causa della modulazione del dosaggio sulla base del peso corporeo, il costo/mese di lenvatinib è allineato a quello di sorafenib in pazienti con peso corporeo ≥ 60 kg e inferiore nei pazienti con peso corporeo < 60 kg. Si evidenzia che la copertura brevettuale di sorafenib scadrà nel corso del 2021.

Farmaco: Regorafenib (Stivarga®)

Indicazione oggetto di valutazione: in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (HCC) precedentemente trattato con sorafenib.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:
PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE:

Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVA DEBOLE**

Commento

Regorafenib ha dimostrato di aumentare la OS vs placebo di +2,8 mesi, con una riduzione del rischio di morte del 37%, come terapia di II linea sistemica in pazienti con HCC progredito durante trattamento con sorafenib (stadio BCLC B o C, con ECOG PS 0-1, Child-pugh A) e non candidabili a trattamenti loco-regionali.

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

Regorafenib può essere utilizzato in pazienti con HCC andato in progressione durante trattamento con sorafenib allo stadio di malattia BCLC B o C e non candidabile a trapianto; con ECOG PS 0-1 e Child Pugh A. Regorafenib può essere utilizzato solo in II linea. Ulteriori dettagli sono in Scheda Farmaco a pag. 7.

A.2 Valore clinico del farmaco**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)**

MASSIMO - Attualmente non esistono alternative terapeutiche nei pazienti in progressione dopo sorafenib autorizzate e rimborsate.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

MODERATO - Stivarga ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa l'Overall Survival nel trial di Fase III RESORCE. Tale vantaggio è comunque di entità moderata (inferiore a 3 mesi) e non risulta statisticamente significativo in alcune sottopopolazioni di pazienti. Il farmaco, sebbene presenti un profilo di tollerabilità coerente con quanto si osserva nelle altre indicazioni, è gravato da importanti tossicità con eventi avversi seri (10,4% vs 2,6%) e interruzioni definitive correlate al trattamento (10,4% vs 3,6%).

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

ALTA - RESORCE è un trial randomizzato senza criteri di downgrading.

A.3 Place in therapy

Regorafenib è l'unico farmaco con indicazione specifica in seconda linea.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

Regorafenib ha dimostrato vantaggio di OS vs placebo (10,6 vs 7,8 mesi; HR 0,63; $p < 0,0001$) in una popolazione (41% asiatici) rispondente ai criteri di eleggibilità definiti da Registro AIFA.

Alcuni sottogruppi con risultati non statisticamente significativi hanno mostrato HR prossimi a 1: in assenza di malattia extraepatica (HR 0,97); in assenza di malattia extraepatica, invasione macrovascolare o entrambe (HR=0,98), con eziologia da abuso di alcool (HR 0,92). L'incertezza di tali analisi può essere dovuta alla scarsa rappresentatività dei relativi sottogruppi nello studio. Tra gli eventi avversi di grado 3 e quelli di grado 4, il più frequente è stato l'ipertensione di grado 3.

A.3.1 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 5)

Non sono possibili confronti diretti o indiretti, a causa dell'assenza di opzioni terapeutiche specificatamente indicate.



1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Nel 2018, in Italia, si sono stimati 12.800 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC), pari al 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi: femmine di 2,2:1. Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Altri fattori di rischio sono: abuso di bevande alcoliche, aflatossine assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di alfa-1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete), steatoepatite non alcolica, fumo di tabacco. La sopravvivenza a 5 anni è del 20% e a 10 anni del 10%. L'HCC rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore in maschi di qualunque età.

Il principale sistema di stadiazione Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC) tiene conto dei principali fattori prognostici, ovvero: numero e dimensione dei noduli, presenza di invasione vascolare, diffusione extraepatica, funzionalità epatica e stato di salute generale correlato al tumore (ECOG). Il sistema BCLC è utilizzato per definire la terapia ottimale e la versione più recente è sintetizzata in Tabella 1^{1,2,3,4,5,6}.

Tabella 1. Classificazione HCC secondo il sistema di stadiazione BCLC

Stadio	Tumore	Funzionalità a epatica	ECOG	Trattamento d'elezione	Sopravvivenza
0	Molto precoce	1 nodulo <2 cm	Preservata*	0	Ablazione Resezione >5 anni
A	Precoce	1 nodulo o 2-3 noduli ≤ 3 cm	Preservata*	0	Resezione Trapianto Ablazione >5 anni
B	Intermedio	Multifocale, non resecabile	Preservata*	0	Chemioembolizzazione >2,5 anni
C	Avanzato	Invasione vascolare portale e/o metastasi extraepatiche	Preservata*	1-2	Terapia sistemica ≥10 mesi
D	Terminale	Non candidabile a trapianto	Terminale	3-4	Terapia di supporto 3 mesi

*Child Pugh A senza ascite.

La terapia sistemica standard per l'HCC è sorafenib, il cui utilizzo è previsto allo stadio avanzato oppure in caso di HCC non candidabile a trattamenti locoregionali o non rispondenti a questi. Sorafenib ha dimostrato superiorità vs placebo con una OS mediana di circa 10 mesi^{1,2,6}.

Lenvatinib si aggiunge come nuova terapia di prima linea e regorafenib come nuova opzione per pazienti la cui malattia progredisce dopo sorafenib.



1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

1.2.1 Lenvatinib – prima linea

Lenvatinib è un inibitore tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF1; VEGF2; VEGF3), del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF1; FGF2; FGF3; FGF4), del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR α , KIT e RET). Lenvatinib ha mostrato attività antiangiogenica e antiproliferativa¹.

Efficacia. L'RCT di fase III REFLECT², di non inferiorità, è stato condotto in aperto in pazienti adulti con HCC non resecabile o metastatico (stadio BCLC B o C; Child Phug A; ECOG 0,1) e naive a terapie sistemiche. Erano esclusi pazienti con estensione della neoplasia in $\geq 50\%$ del fegato o evidente invasione del dotto biliare, o invasione alla vena portale principale. I pazienti dovevano avere adeguata funzionalità renale, epatica, midollare e pancreatica.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1)¹ a ricevere lenvatinib (orale: 12 mg/die se peso corporeo ≥ 60 kg; 8 mg/die se peso corporeo < 60 kg) o con sorafenib (400 mg bid, orale).

Endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS), nella popolazione *intention to treat* (ITT), con limite di non inferiorità fissato a 1,08 (estremo superiore dell'intervallo di confidenza dell'HR per morte). È stato programmato di testare l'endpoint primario di OS prima per l'ipotesi di non-inferiorità e poi per quella di superiorità.

Sono stati arruolati 954 pazienti (età mediana 62 anni; 69% Asiatici), di peso < 60 Kg (31%) o ≥ 60 Kg (69%).

All'analisi primaria, la OS mediana (lenvatinib vs sorafenib) è stata di 13,6 vs 12,3 mesi (HR 0,92; IC95% 0.79-1.06; non-inferiorità incontrata) nella popolazione ITT. I risultati sono stati confermati anche nell'analisi *per protocol*. Non è stata incontrata l'ipotesi di superiorità. Non è stata dimostrata superiorità. I risultati nei due sottogruppi di peso sono tra loro sovrapponibili e in linea con l'analisi principale. Nei pazienti provenienti da paesi occidentali la OS mediana è stata di 13,6 vs 14,2 mesi (HR 1,08; $p=ns$).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana valutata dallo sperimentatore (endpoint secondario; criteri mRECIST) è stata di 7,4 vs 3,7 mesi (lenvatinib vs sorafenib HR 0,46; $p<0,0001$).

Non è stata rilevata differenza statisticamente significativa in termini di qualità della vita complessiva tra i due bracci.

Sicurezza. La frequenza di eventi avversi complessivi è stata del 99% in ciascun braccio di trattamento (Tabella 2). La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (lenvatinib vs sorafenib) è stata pari a 75% vs 67% e il più frequente è stato l'ipertensione (23% vs 14%). La frequenza di interruzione del trattamento per eventi avversi correlati al farmaco è stata 9% vs 7%.

Tabella 2. Principali eventi avversi di tutti i gradi nello studio REFLECT.

	Lenvatinib, %	Sorafenib, %		Lenvatinib, %	Sorafenib, %
Iperensione	42	30	Disfonia	24	12
Diarrea	39	46	Nausea	20	14
Diminuzione dell'appetito	34	27	Diminuzione conta piastrinica	18	12
Diminuzione di peso	31	22	Dolore addominale	17	18
Fatigue	30	25	Costipazione	16	11
Dolore muscoloscheletrico	29	20	Vomito	16	8
Eritrosidestesia palmo-plantare	27	52	Ipotiroidismo	16	2
Proteinuria	25	11	Aumento bilirubina ematica	15	13

¹ Stratificazione per: regione geografica; peso corporeo < 60 Kg vs ≥ 60 Kg; presenza/assenza di malattia con invasione portale e/o extraepatica; ECOG PS 0 vs 1.



Qualità. I principali limiti dello studio REFLECT sono: (i) l'elevata quota di pazienti Asiatici inclusi (69% limite di trasferibilità); (ii) la rilevazione dell'endpoint secondario di PFS da parte dello sperimentatore, nonostante il disegno in aperto.

1.2.2 Regorafenib – seconda linea

Regorafenib è un inibitore di chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), nella metastasi (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e nell'immunità tumorale (CSF1R)⁹.

Efficacia. L'RCT di fase III RESORCE¹⁰ è stato condotto in doppio cieco in pazienti adulti con HCC in stadio avanzato (stadio BCLC B o C; Child Pugh A; ECOG 0-1) in progressione radiologica durante terapia di prima linea sistemica con sorafenib (ultima dose ricevuta entro 10 settimane dalla randomizzazione), non candidabili a resezione, ablazione o chemoembolizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1)² a ricevere terapia di seconda linea con regorafenib (160mg/die, os) o placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche terapia di supporto.

Endpoint primario era la OS nella popolazione ITT.

Sono stati arruolati 573 pazienti adulti (età mediana 62-64 anni; 41% Asiatici) con HCC allo stadio BCLC B (13%) o C (87%), con invasioni macrovascolari e/o extraepatiche nell'81% dei casi.

L'endpoint primario è stato incontrato e regorafenib ha aumentato la OS di 2,8 mesi vs placebo, (mediana 10,6 vs 7,8 mesi), con una riduzione del rischio di morte del 37% (HR 0,63; p<0.0001).

Alcune analisi per sottogruppi mostrano risultati non statisticamente significativi (ampi intervalli di confidenza di HR), probabilmente a causa della scarsa numerosità dei sottogruppi stessi. In particolare, si evidenziano i seguenti sottogruppi con risultati non statisticamente significativi e HR prossimi a 1: in assenza di malattia extraepatica (HR 0,97); in assenza di malattia extraepatica, invasione macrovascolare o entrambe (HR=0,98), con eziologia da abuso di alcool (HR 0,92).

La PFS mediana valutata dallo sperimentatore (endpoint secondario; criteri mRECIST) è stata di 3,1 mesi nel braccio regorafenib vs 1,5 nel braccio di controllo (HR 0,46; p<0,0001). La valutazione è stata effettuata anche secondo criteri RECIST ed è risultata sovrapponibile.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di qualità della vita.

Sicurezza. La frequenza di eventi avversi complessivi (regorafenib vs placebo) è stata 100% vs 93% (grado 3: 56% vs 32%; grado 4 11% vs 7%) (Tabella 3). Tra gli eventi avversi di grado 3 e quelli grado 4, il più frequente nel braccio regorafenib è stata l'ipertensione, sia considerando tutti gli eventi (grado 3: 15% vs 5%; grado 4: <1% vs 0), sia considerando solo quelli correlati a trattamento (grado 3: 13% vs 3%; grado 4: <1% vs 0). Regorafenib è stato associato ad una maggior frequenza di eventi avversi seri correlati al trattamento (10% vs 3%) e di interruzioni per eventi avversi correlati al trattamento (10% vs 4%).

Tabella 3. Principali eventi avversi di tutti i gradi nello studio RESORCE

	Regorafenib, %	Placebo, %	EA > 10%, %	Regorafenib, %	Placebo, %
Reazione cutanea mani piedi	53	8	Ipoalbuminemia	15	8
Diarrea	41	15	Aumento AST	25	20
Fatigue	40	32	Vomito	13	7
Ipertensione	31	6	Mucosite orale	13	3
Anoressia	31	15	Dolore alla schiena	11	9
Aumento della bilirubina ematica	29	18	Trombocitopenia	10	3
Dolore addominale	28	22	Tosse	11	7
Febbre	19	7	Ipfosfatemia	10	2

² Stratificazione per: area geografica; assenza/presenza di invasione macrovascolare; assenza/presenza di malattia extraepatica; concentrazione di α -fetoproteina; ECOG 0 vs 1



Nausea	17	13	Raucedine	10	1
Costipazione	17	11			

Qualità. Si segnala l'elevata percentuale di pazienti di origine asiatica (47%; potenziale limite di trasferibilità).

2. PLACE IN THERAPY

Il *place in therapy* dei due farmaci è illustrato in Figura 1, unitamente alla stima dei pazienti potenzialmente candidabili.

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

Lenvatinib – prima linea

Lenvatinib ha dimostrato la non inferiorità in termini di OS rispetto a sorafenib. Sulla base dei criteri di inclusione dello studio, i risultati relativi a lenvatinib sono trasferibili a pazienti con HCC allo stadio BCLC B o C, ECOG 0, 1, Child-pugh A, purché in assenza di interessamento di $\geq 50\%$ del fegato, di invasione dei dotti biliari e invasione del dotto biliare e di invasione neoplastica del tronco principale della vena porta. Nella medesima popolazione è utilizzabile sorafenib, considerato lo standard di trattamento, che, in precedenza, aveva dimostrato superiorità vs placebo.

Regorafenib – seconda linea

Regorafenib è indicato solo in pazienti che hanno ricevuto sorafenib in prima linea. In questi soggetti, regorafenib, come terapia di seconda linea, ha dimostrato vantaggio di OS, vs placebo, di +2,8 mesi, con una riduzione del rischio di morte del 37%. Considerando i criteri di inclusione dello studio, i risultati su regorafenib sono trasferibili a pazienti con HCC progredito durante trattamento con sorafenib, e allo stadio avanzato (BCLC B o C, ECOG PS 0-1, Child-pugh A), non candidabili a trattamenti loco-regionali.

Tra i sottogruppi con risultati non statisticamente significativi, alcuni mostrano HR prossimi a 1 (in assenza di malattia extraepatica; in assenza di malattia extraepatica, invasione macrovascolare o entrambe, con eziologia da abuso di alcool). La scarsa rappresentatività di tali sottogruppi può essere causa di tali risultati incerti.

Non sono disponibili sul mercato altri farmaci con specifica indicazione per la seconda linea di trattamento. Sorafenib, in quanto genericamente indicato a prescindere dalla linea di trattamento, potrebbe essere utilizzato in seconda linea qualora non lo sia in prima linea. Tuttavia, sorafenib è utilizzato di preferenza in prima linea e non è pertanto stato considerato come opzione di seconda linea.

Tabella 4. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

	Farmaco	Registro AIFA	Studio	Popolazione	Endpoint primario	Evidenze				Note/Altri risultati				
						OS mediana, mesi		PFS mediana, mesi						
						Farmaco	Controllo	delta, HR, p	Farmaco		Controllo	delta, HR, p		
HCC PRIMA LINEA	Lenvatinib	Sì	RCT ^a in aperto di non-inferiorità (REFLECT)	-Adulti con HCC stadio BCLC B o C; Child Pugh A; ECOG 0-1; -Pazienti naive -69% asiatici; -Esclusi pazienti con coinvolgimento epatico ≥50%, del dotto biliare o del ramo principale della vena porta	OS	Sorafenib	ITT	13,6	12,3	95%IC (0,79-1,06*) p=ns	HR 0,92 7,4	3,7	HR 0,66 p<0,0001	Con lenvatinib: evento avverso più frequente (di tutti i gradi e di grado ≥ 3): ipertensione; più frequenti interruzioni per eventi avversi. No differenza di qualità della vita complessiva.
							Sottogruppo pazienti occidentali	13,6	14,2	95%IC (0,82-1,42) p=ns	HR 1,08	/	/	
							ITT	10,7	7,9	+2,8 HR 0,69 p<0,0001	/	/	TSP mediano: 4,1 vs 4,9; HR 1,08; p=ns	
HCC SECONDA LINEA	Regorafenib	Sì	RCT ¹⁰ in doppio cieco (RESORCE)	-Adulti con HCC stadio BCLC B o C; Child Pugh A; ECOG 0-1; -Pazienti naive; -41% asiatici -Progressione radiologica a sorafenib	OS	Placebo	ITT	10,6	7,8	+2,8 HR 0,63 p<0,0001	3,1	1,5	+1,6 HR 0,46 p<0,0001	Con regorafenib, tra gli eventi avversi di grado 3 e grado 4, il più frequente è l'ipertensione di grado 3. No differenza di qualità della vita complessiva.
							ITT	10,6	7,8	+2,8 HR 0,63 p<0,0001	3,1	1,5	+1,6 HR 0,46 p<0,0001	
							ITT	10,6	7,8	+2,8 HR 0,63 p<0,0001	3,1	1,5	+1,6 HR 0,46 p<0,0001	

*Incontrata la non-inferiorità (margine 1,08). BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ITT: intention to treat; ns: non significativo; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; TSP: tempo alla progressione sintomatica (definito come riduzione di ≥4 punti dal basale dello score o raggiungimento del punteggio ECOG 4 o 5)





2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 5)

Lenvatinib è stato confrontato direttamente con sorafenib, attuale standard di trattamento di prima linea. Pertanto, per maggiore omogeneità di confronto, l'analisi dei costi è stata effettuata considerando, per entrambi i farmaci, i dati di efficacia e durata dei trattamenti riscontrati nello studio REFLECT su lenvatinib. Lenvatinib ha una posologia definita in funzione del peso corporeo, con cutoff a 60 kg (vedi Scheda Farmaco a pag 7). L'analisi dei costi mostra che lenvatinib ha un costo/mese allineato a quello di sorafenib in pazienti con peso corporeo ≥ 60 Kg, ma più basso in quelli con peso corporeo < 60 Kg. La copertura brevettuale di sorafenib (di base e CCP) scadrà nel corso del 2021, pertanto i suoi costi potrebbero subire una netta riduzione per effetto della commercializzazione degli equivalenti.

In seconda linea non è stato possibile effettuare confronti di costo, data l'assenza di opzioni specifiche.

Per le analisi farmacoeconomiche è stato calcolato il costo per mese di OS. Il calcolo del rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) di lenvatinib vs sorafenib non è stato effettuato né in prima linea, in quanto lenvatinib non ha dimostrato superiorità vs. controllo, né in seconda linea, data l'assenza di confronti attivi diretti o indiretti.

Tabella 5. Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

	Farmaco	Posologia	Fondo	Costo*/mese° €	Durata terapia, mesi°	Analisi costo/efficacia		Note
						OS, mesi	Costo per mese di OS	
PRIMA LINEA	Lenvatinib	Peso corporeo < 60 Kg	8mg/die	No	2.420	5,7	13,6	Sono stati considerati i dati dello studio REFLECT su lenvatinib
		Peso corporeo ≥ 60 Kg	12mg/die	No	3.629			
	Sorafenib**		400mg bid	No	3.599	3,7	12,3	
SECONDA LINEA	Regorafenib	160mg/die x21 cicli da 28	No	1.872	3,6	10,6	636	

*I costi sono calcolati considerando il prezzo *ex-factory* al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati o sconti derivanti da altri accordi negoziali, inclusi anche sconti payback, ma al lordo IVA 10%. OS: sopravvivenza globale. °1 mese = 30 giorni.

**Scadenza copertura brevettuale nel 2021

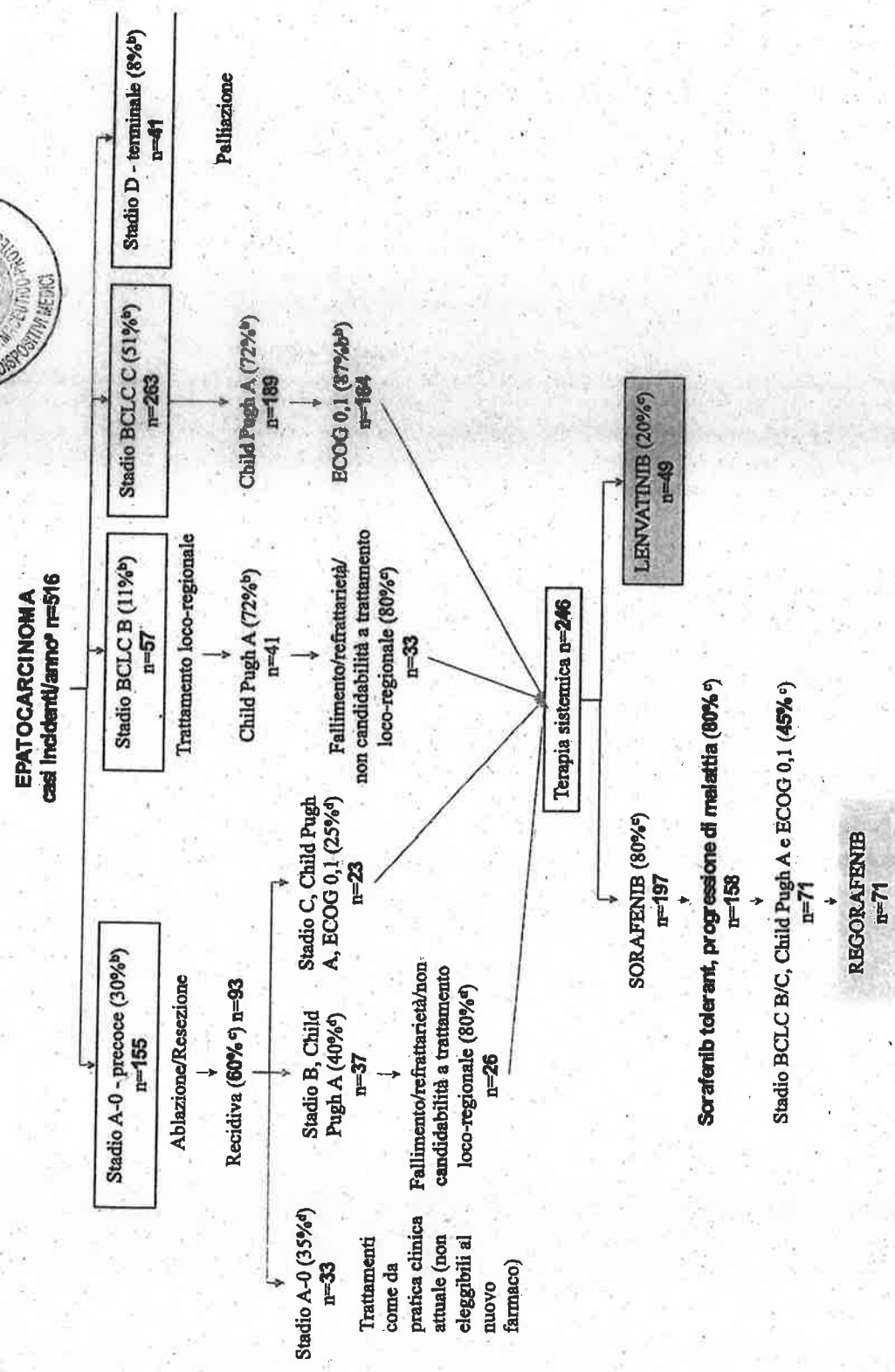
3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima dei pazienti è stata effettuata considerando i dati di incidenza della patologia in Regione Veneto e i dati epidemiologici reperibili in letteratura (Figura 1).

Si stima che i pazienti potenzialmente eleggibili ogni anno ai nuovi farmaci potrebbero essere 49 a lenvatinib e 71 a regorafenib.



Figura 1. Place in therapy e stima del numero di pazienti



a. Numero casi incidenti/anno nel 2015, estrazione da Registro Tumori Veneto. b. Studio BRIDGE (Liver Int. 2015; 35: 2155-2166): all'epoca di questo studio, la classificazione BCLC prevedeva che allo stadio B e C potessero essere inclusi anche pazienti con Child Pugh B. c. Stima dei Clinici. d. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection (Ann Surg 2015;261:947-955).



METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1. Criteri PICOD di ricerca:

	Lenvatinib	Sorafenib	Regorafenib
P (popolazione)	Pazienti adulti con HCC avanzato o non operabile che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica	Pazienti adulti con HCC avanzato o non operabile che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica	Pazienti adulti con HCC progredito durante terapia di prima linea con sorafenib
I (intervento)	Lenvatinib monoterapia (prima linea)	Sorafenib monoterapia (prima linea)	Regorafenib monoterapia (seconda linea)
C (controllo)	Sorafenib o placebo	Lenvatinib o placebo	Placebo
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita		
D (disegno dello studio)	Studio randomizzato e controllato (RCT)		

2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

3. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- Per la revisione della letteratura:
PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
Embase via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);

4. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando il nome del principio attivo dei farmaci e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario MeSH.
I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 5.

Data ultimo aggiornamento: maggio 2020.



Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati		Strategia di ricerca		Record totali (n)	Pubblazioni in esteso da PubMed o Embase	Studi selezionati (n)	Note
Lenvatinib		Condition or disease: hepatocellular carcinoma Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: Lx-177 OR 177Lx OR lutathera OR (lenvatinib OR "E 7080" OR "E-7080" OR lenvima)		41			
EudraCT				8		1	REFLECT [®] (NCT01761266; 2012-002992-33)
PubMed (nuovo sito)		(lenvatinib OR "E 7080" OR "E-7080" OR lenvima) AND (hepatocellular carcinoma) AND (study OR trial)		154			
Embase via Cochrane CENTRAL				46			
Sorafenib		Condition or disease: hepatocellular carcinoma Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: (sorafenib OR "BAY 43-9006" OR "BAY 43 9006" OR "BAY 439006" OR "BAY-673472" OR "BAY 673472" OR "BAY 545-9085" OR "BAY 545 9085" OR "BAY 5459085" OR "BAY- 545-9085" OR BAY5459085 OR nexavar) AND (hepatocellular carcinoma) AND (placebo OR lenvatinib)		44		2	SHARP [®] (NCT00105443; 2004-001773-26)
EudraCT		(sorafenib OR "BAY 43-9006" OR "BAY 43 9006" OR "BAY 439006" OR "BAY-673472" OR "BAY 673472" OR "BAY 545-9085" OR "BAY 545 9085" OR "BAY 5459085" OR "BAY-545-9085" OR BAY5459085 OR nexavar) AND (hepatocellular carcinoma) AND (placebo OR lenvatinib OR "E 7080" OR "E-7080" OR lenvima)) AND (study OR trial)		34		1	REFLECT [®] (NCT01761266; 2012-002992-33)
PubMed (nuovo sito)				261			
Embase via Cochrane CENTRAL				212			
Regorafenib		Condition or disease: hepatocellular carcinoma Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: (regorafenib OR "BAY 73-4506" OR "BAY73- 4506" OR "BAY-73-4506" OR stivarga) AND sorafenib		4			
EudraCT				3		1	RESORCE [®] (NCT0177434; 2012-003649-14)
PubMed (nuovo sito)		(regorafenib OR "BAY 73-4506" OR "BAY73-4506" OR "BAY-73- 4506" OR stivarga) AND sorafenib AND (hepatocellular carcinoma) AND (study OR trial)		156			
Embase via Cochrane CENTRAL				48			



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Vogel. A et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018
- ² Linee guida AIOM Epatocarcinoma – Edizione 2019
- ³ I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019
- ⁴ Llovet J.M. et al., Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 19:329-38, 1999
- ⁵ Forner A. et al., Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301–14
- ⁶ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236
- ⁷ Lenvatinib (Lenvima®). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- ⁸ Kudo M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73
- ⁹ Regorafenib (Stivarga®). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- ¹⁰ Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66
- ¹¹ Llovet J.P., et al., Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90
- ¹² Bruix J., et al., Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 821–829