

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

IPT, 2/2020. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2020²

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente, es el quinto cáncer más común en los hombres y el séptimo en mujeres y se asocia con una alta mortalidad, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). Este tumor se desarrolla generalmente en pacientes con una enfermedad hepática crónica subyacente. El principal factor etiológico es la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) (52% de los casos), seguido de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), el alcohol y, según se ha constatado recientemente, hay un aumento de la incidencia en pacientes con hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica (2). En España, el consumo de alcohol constituye la causa más frecuente de CHC, seguido de la infección por el VHC (3). En un 80% de los casos, el CHC se desarrolla en el contexto de una cirrosis hepática (1), por lo que no sólo la extensión tumoral marcará el pronóstico de los pacientes, sino también la función hepática y la presencia o no de síntomas. Estos pacientes son candidatos a recibir cribado para poder detectar el tumor en un estadio temprano y poder aplicar un tratamiento curativo (4).

La incidencia de CHC aumenta con la edad (rara vez ocurre antes de los 40 años y alcanza un máximo aproximadamente a los 70 años), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2,4:1). En su incidencia se observan importantes diferencias geográficas, siendo especialmente elevada en países del sudeste asiático y África subsahariana (con más del 80% de los casos). En España, en el año 2017 se diagnosticaron 5.878 casos (4.285 en varones y 1.593 en mujeres) (5), lo que representa un 2,4% de todas las neoplasias. La tasa de incidencia ajustada por edad en varones se sitúa en 14,1 por cada 100.000 habitantes y año, superior a la tasa en Europa que es de 11,1 por 100.000 habitantes/año. En mujeres la tasa de incidencia ajustada por edad es de 3,7 por 100.000 habitantes y año (6).

En cuanto a la mortalidad, en el año 2016 el número de fallecidos a causa del CHC en España fue de 4.989 (3.410 hombres y de 1.579 mujeres) (5).

La mayoría de las guías clínicas (7-10), recomiendan el uso del sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), ya que es el único que relaciona la predicción pronóstica con la opción terapéutica. El sistema BCLC establece el pronóstico de acuerdo a cinco estadios, que a su vez relaciona con distintas opciones de tratamiento (10). Los estadios muy inicial (BCLC 0 que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada [Child-Pugh A], totalmente asintomáticos, que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni diseminación) e inicial (BCLC A, que comprende a pacientes asintomáticos con función hepática conservada [Child-Pugh A y B] con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos hasta 3 cm de diámetro), son candidatos a tratamientos con intención

curativa. Éstos consisten en la resección quirúrgica del tumor, el trasplante hepático o la ablación percutánea (en los casos en los que ninguno de los anteriores pueda llevarse a cabo), alcanzándose tasas de supervivencia a los 5 años que varían entre el 60% y el 80%. En el estadio intermedio (BCLC B, que incluye a pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado) la quimioembolización transarterial, con agentes como doxorubicina, es una opción de tratamiento. La tasa de supervivencia esperada sin tratamiento en este grupo de pacientes a un año es del 49,6%. En los pacientes del estadio avanzado (BCLC C, pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extrahepática o con afectación leve del estado general) sorafenib, un inhibidor multiquinasa, constituye el estándar de tratamiento. En este grupo de pacientes la supervivencia mediana sin tratamiento es de 4-8 meses (1). Sorafenib también es el estándar de tratamiento en pacientes con un estadio intermedio que progresan tras la quimioembolización transarterial, dado que ha demostrado reducir el tumor y mejorar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer de hígado avanzado. Por último, los pacientes en un estadio terminal (BCLC D, pacientes con Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como por ejemplo ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea), son pacientes con una afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida, que presentan un mal pronóstico, con medianas de supervivencia que no superan los cuatro meses y en los que la única opción terapéutica posible es aplicar el mejor tratamiento de soporte (10,11).

El CHC sigue planteando un desafío. Es un tipo de cáncer que presenta una quimioresistencia inherente, y dado que la neoplasia es en un hígado enfermo, es más difícil evaluar con precisión las respuestas radiológicas al tratamiento.

En las 2 últimas décadas se ha producido un avance en su tratamiento: los pacientes de riesgo se incluyen en un programa de cribado, se ha desarrollado un sistema de estadificación pronóstica y finalmente han surgido nuevos tratamientos, sobre todo para aquellos pacientes con CHC avanzado (4).

LENVATINIB (LENVIMA®)

Lenvatinib (Lenvima®) está autorizado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable que no han recibido tratamiento sistémico previo.

Lenvatinib (Lenvima®) también está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo.

Lenvatinib (Kisplyx®) está autorizado en combinación con everolimus en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado tras tratamiento previo con un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Lenvatinib ha sido designado medicamento huérfano en la indicación de carcinoma hepatocelular.

Sólo la indicación en carcinoma hepatocelular (CHC) es objeto de este informe.

Lenvatinib (Lenvima®) se presenta en cápsulas duras de 10 mg y 4 mg de mesilato de lenvatinib. La dosis recomendada es 8 mg/día (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en pacientes con peso < 60 kg y de 12 mg/día (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día en pacientes ≥ 60 kg, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las

² Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2018

toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento.

La presión arterial debe controlarse antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y regularmente durante el mismo.

Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento para evitar las náuseas, los vómitos y la diarrea. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Los pacientes ≥ 75 años, de raza blanca o sexo femenino o con peor insuficiencia hepática inicial (con una puntuación de Child Pugh A de 6 frente a una puntuación de 5) tienen peor tolerabilidad a lenvatinib.

El tratamiento con lenvatinib puede mantenerse hasta la pérdida de beneficio clínico o presencia de toxicidad inaceptable.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos hormonales.

Farmacología

Lenvatinib es un inhibidor oral de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET (12). Por su modo de interacción con VEGFR2, que consiste en la unión del fármaco no solo al sitio de unión al ATP sino a regiones alostéricas vecinas, en conformación activa (DFG-in) ha sido clasificado como inhibidor de quinasas tipo V. Este hecho parece implicar una velocidad de disociación del receptor más lenta que otros tipos de inhibidores (13).

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatinib, se cree que el mecanismo de acción en la hipertensión está mediado por la inhibición de VEGFR2 en las células del endotelio vascular. Del mismo modo, aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en la proteinuria está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomérulo (12).

Eficacia (12,14)

Los datos de eficacia de lenvatinib en el tratamiento del carcinoma hepatocelular proceden de un ensayo clínico pivotal fase III (E7080-G000-304) y de un ensayo de soporte fase I/II (E7080-J081-202), en el que se estableció la dosis a administrar en el estudio pivotal que fue de 12 mg/día en los pacientes con peso ≥ 60 kg y de 8 mg/día en los de peso < 60 kg.

Ensayo fase III (Estudio 304, REFLECT)

El estudio REFLECT (E7080-G000-304) es un estudio fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, de no inferioridad, de lenvatinib vs. sorafenib (control activo) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irsecable que no habían recibido tratamiento previo.

El estudio constó de 3 fases, una fase previa a la aleatorización, la fase de aleatorización y una fase de extensión. La fase previa a la aleatorización comprendió un período de selección y un período basal. Las fases de aleatorización y de extensión comprendieron cada una dos períodos, un período de tratamiento y un período de seguimiento.

La fase de aleatorización del estudio finalizó en la fecha límite o de corte de datos para el análisis primario de la supervivencia global (13 de noviembre de 2016), que se produjo cuando se observó el número objetivo de eventos (700 muertes) entre los 2 grupos de tratamiento. Todos los sujetos que todavía hacían el tratamiento o estaban en seguimiento en ese momento entraron en la fase de extensión y se registraron todos los tratamientos antineoplásicos posteriores recibidos.

Se aleatorizaron 954 pacientes (1:1) para recibir lenvatinib (n = 478), 12 mg (en pacientes con peso corporal basal ≥ 60 kg) o 8 mg (en pacientes con peso corporal basal < 60 kg) administrado una vez al día por vía oral o sorafenib 400 mg (n = 476) administrado dos veces al día por vía oral. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Sorafenib fue seleccionado como comparador ya que en el momento de iniciar el estudio era la única terapia sistémica aprobada para el CHC avanzado en el entorno de primera línea, siendo el tratamiento estándar en estos pacientes.

La determinación de la no inferioridad de lenvatinib a sorafenib en el tratamiento de CHC avanzado/irsecable asumió la constancia del efecto clínico de sorafenib en el estudio 304 con la observada en los 2 ensayos históricos de fase III con sorafenib (ensayo SHARP y Asia-Pacífico) en la indicación propuesta.

Los principales criterios de inclusión fueron sujetos adultos ≥ 18 años, con criterios de CHC no resecable/avanzado, diagnóstico confirmado histológicamente o citológicamente de CHC irsecable, o un diagnóstico clínicamente confirmado de CHC según los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, incluyendo cirrosis de cualquier etiología, o con hepatitis B o C crónica, con adecuada función renal, pancreática, medular y de la coagulación, con un adecuado control de la hipertensión arterial. Se incluyeron pacientes con un estado de función hepática Child-Pugh clase A (5 o 6), estadio B de la clasificación BCLC (si la quimioembolización transarterial no había podido realizarse) o estadio C de la clasificación BCLC. Los pacientes tenían al menos una lesión hepática medible de acuerdo con criterios mRECIST, un estado 0 o 1 según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) y expectativa de vida de al menos 12 semanas. Las lesiones objetivas previamente tratadas con radioterapia o tratamiento locorregional debían mostrar evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad. La evaluación de las lesiones no hepáticas se basaron en la evaluación del investigador utilizando criterios RECIST v1.1.

Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo para el CHC avanzado/irsecable o cualquier tratamiento anterior anti-VEGF, pacientes con una ocupación hepática $\geq 50\%$, invasión clara del conducto biliar o una rama principal de la vena portal (Vp4) en las imágenes, patología cardiovascular significativa, prolongación del intervalo QTc > 480 ms, problemas hemorrágicos o trombóticos o tratamiento con anticoagulantes que requiriesen un control de la tasa internacional normalizada terapéutica (INR), o tratamiento con antiagregantes plaquetarios, hemorragia gastrointestinal o hemoptisis activa dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización, varices gástricas o esofágicas que requirieron tratamiento de intervención activo dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización, y aquellos pacientes con proteinuria ≥ 1 g/24 horas y mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Los pacientes fueron estratificados por región (población de Asia-Pacífico vs. población occidental que incluyó Europa, Estados Unidos y otras localizaciones), invasión macroscópica de la vena portal (MPVI) o extensión extrahepática (EHS) o ambos (si vs. no), estado funcional ECOG PS (0 o 1), y peso corporal (< 60 kg o ≥ 60 kg).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias basadas en la evaluación de la respuesta tumoral por el investigador la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG), el tiempo hasta la progresión (THP) y la calidad de vida relacionada con la salud (QoL) utilizando las escalas QLQ-HCC18 y QLQ-C30 y EQ-5D-3L. Las variables exploratorias fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE), definida como respuesta completa (RC), o respuesta parcial (RP), o enfermedad estable (EE), y la mejor respuesta de la EE debía ocurrir al menos 7 semanas después de la aleatorización; y la tasa de beneficio clínico (TBC), definida como la proporción de pacientes que tenían una RC o RP o una EE con una duración ≥ 23 semanas después de la aleatorización.

El tratamiento se continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada según criterios mRECIST, progresión clínica evaluada según criterios RECIST 1.1 o toxicidad inaceptable.

La determinación del tamaño de la muestra de pacientes se basó principalmente en el número requerido de eventos objetivo para detectar primero la no inferioridad de lenvatinib respecto a sorafenib y posteriormente la superioridad de lenvatinib. El margen de no inferioridad de 1,08 se calculó sobre la base del ensayo fase III de sorafenib SHARP y los datos de ensayos de Asia-Pacífico con un poder del 97%. El poder del estudio para evaluar la superioridad fue del 82% utilizando una HR de 0,80, con un error alfa de 0,05.

Las características basales y demográficas de los pacientes estuvieron balanceadas en los dos brazos de tratamiento, con la excepción de la presencia de infección subyacente por virus de la hepatitis C que fue superior en la rama de sorafenib (26,5% vs 19,0%) y los niveles de α -fetoproteína en sangre que fueron superiores en la rama de lenvatinib (46,4% vs 39,3%) considerando un nivel de corte de > 200 ng/ml. La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían un ECOG PS de 0 (63%), Child-Pugh de 5 (76%) y peso ≥ 60 kg (69%). La edad media fue de 62 años, el 84% hombres, el 69% asiáticos, el 29% blancos y el 1,4% negros, el 31% pacientes con peso corporal < 60 kg, el 50% entre 60 y 80 kg y el 19% con peso corporal > 80 kg. Un 99% de los pacientes con Child-Pugh A y un 1% con Child-Pugh B. En cuanto a la etiología, 50% hepatitis B, 23% hepatitis C y 6% alcohólica. Un 79% de los pacientes presentaron ausencia de invasión macroscópica de la vena portal (MPVI) y un 30% ausencia de MPVI, extensión tumoral extrahepática (EHS) o ambas, un 75% cirrosis subyacente (mediante revisión independiente de imágenes), un 20% estadio B de la clasificación BCLC y un 80% estadio C. Los tratamientos previos recibidos fueron: 28% hepatectomía, 11% radioterapia, 52% tratamientos locorregionales incluyendo quimioembolización transarterial, 21% ablación por radiofrecuencia y un 4% inyección percutánea de etanol.

A la fecha del primer corte de los datos (13-Nov-16), la duración media del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de lenvatinib y de 3,7 meses en el brazo de sorafenib, un 73,4% vs. 73,5% con lenvatinib y sorafenib respectivamente habían fallecido.

Los resultados la variable primaria de eficacia se presentan en la tabla 1 y figura 1 a fecha de corte 13-Nov-16. Con una mediana de seguimiento de 27,7 meses (IC95% 26,4, 29,4) en el brazo de lenvatinib y de 27,2 meses (IC95% 25,9, 28,4) en el brazo de sorafenib.

Tabla 1. Resultados de la variable principal de eficacia del estudio REFLECT en CHC (Fecha de corte 13-Nov-16)

Parámetro de eficacia Variable primaria	Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
Supervivencia global (SG)		
Número de fallecimientos, n (%)	351 (73,4)	350 (73,5)
Mediana de SG en meses (IC del 95%) ^a	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
HR ^{b,c} (IC del 95%)	0,92 (0,79; 1,06)	
valor-P ^d	NA	
Tasa de SG (%) (IC95%)		
6 meses	80,8 (76,9, 84,1)	75,2 (71,0, 78,8)
12 meses	55,0 (50,4, 59,4)	50,0 (45,4, 54,5)
24 meses	29,9 (25,6, 34,2)	26,2 (22,1, 30,5)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NA=No alcanzada

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016.

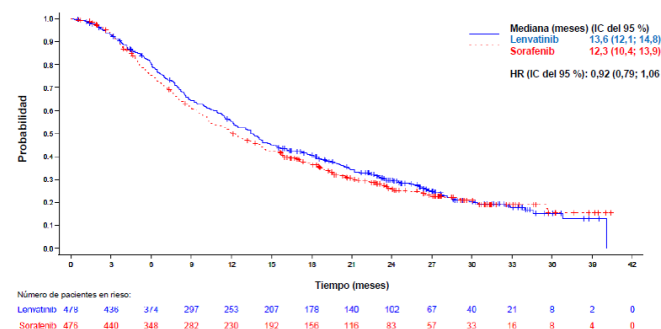
a Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95% se calculan con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado

b El cociente de tasas instantáneas (HR) es para lenvatinib frente a sorafenib, basado en el modelo de Cox que incluye el grupo de tratamiento como un factor.

c Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico; Región 2: Occidental), invasión macroscópica de la vena portal o extensión extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) y peso corporal (< 60 kg, ≥ 60 kg).

d El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.

Figura 1. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier – CHC (Fecha de corte 13-Nov-16)



Margen de no inferioridad para el cociente de tasas instantáneas (HR: lenvatinib frente a sorafenib = 1,08).

La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95% se interpretó con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.

El HR se calculó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento como una variable independiente y estratificado mediante factores de estratificación IxRS. Se utilizó el método Efron para los vínculos. . + = observaciones censuradas.

Para la variable principal de eficacia (SG) lenvatinib no fue inferior a sorafenib, HR = 0,92 [IC95% (0,79; 1,06), p = NA], y mediana de SG fue de 13,6 meses con lenvatinib vs. 12,3 meses con sorafenib.

Los resultados en las variables secundarias de eficacia del estudio REFLECT en CHC a fecha de corte 13-Nov-16, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio REFLECT en CHC (Fecha de corte 13-Nov-16)

Parámetro de eficacia Variables secundarias	Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
Supervivencia Libre de progresión (SLP) ^g por evaluación del Comité de Revisión Independiente (mRECIST)		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%) ^c	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
HR ^{a,b} (IC del 95%)	0,64 (0,55, 0,75)	
valor-P ^d	<0,00001	
Tasa de respuesta global (TRG) ^{c, f, g} por evaluación del Comité de Revisión Independiente (mRECIST)		
Porcentajes (IC del 95%)	41% (36%; 45%)	12% (9%; 15%)
HR ^{a,b} (IC del 95%)	NA	
P-value ^g	<0,00001	

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NA=No alcanzada

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016.

a El cociente de tasas instantáneas (HR) es para lenvatinib frente a sorafenib, basado en el modelo de Cox que incluye el grupo de tratamiento como un factor.

b Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico; Región 2: Occidental), invasión macroscópica de la vena portal o extensión extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) y peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).

c Los resultados se basan en respuestas confirmadas y sin confirmar.

d El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.

e Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95 % se calculan con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado

f Tasa de respuesta (respuesta completa o parcial)

g Según análisis retrospectivo del estudio radiológico independiente. La duración de la respuesta objetiva fue de 7,4 (IC del 95 % 5,6; 9,2) meses en el grupo de lenvatinib y de 15,8 (IC del 95 % 5,9; NE) meses en el grupo de sorafenib.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses en el grupo con lenvatinib y 3,6 meses en el grupo con sorafenib (HR: 0,64; IC 95%: 0,55 - 0,75; $p < 0,001$) por revisión independiente ciega según los criterios RECISTm para carcinoma hepatocelular y similar según criterios RECIST 1.1. En cuanto a la TRG, fue significativamente más alta con lenvatinib en comparación con sorafenib, 41% vs. 12% respectivamente por revisión de imagen independiente ciega basada en criterios RECISTm, ($p < 0,0001$), y de 19% lenvatinib vs. 7% sorafenib según criterios RECIST 1,1.

La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 8,9 meses para lenvatinib vs. 3,7 meses para sorafenib (HR = 0,63; IC95% (0,53, 0,73); $P < 0,00001$), con una mediana de seguimiento de 16,7 meses (IC95%: 14,7, 20,3) para lenvatinib y de 17,5 meses (IC95%: 14,7, 22,0) para sorafenib.

La tasa de respuesta objetiva (TRO), que incluía la RC y la RP, en el brazo de lenvatinib fue de 24,1% vs. 9,2% en el de sorafenib (RC 1,3% lenvatinib vs. 0,4% sorafenib y RP 22,8% lenvatinib vs. 8,8% sorafenib).

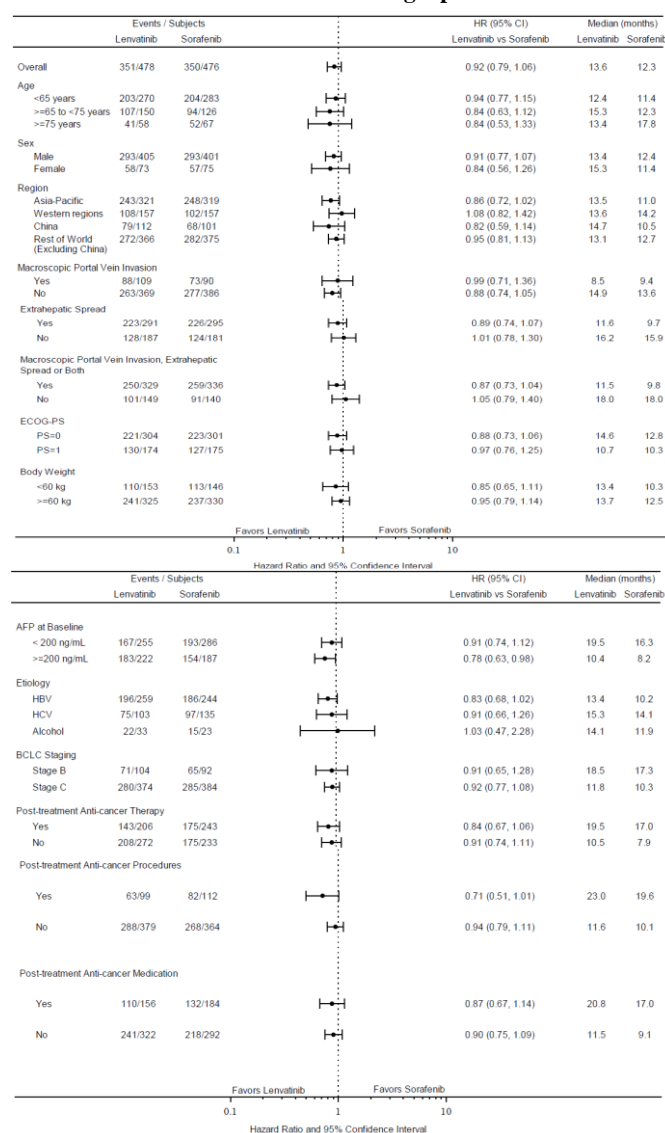
En los análisis de subgrupos mediante factores de estratificación (presencia o ausencia de MPVI o EHS o ambos, ECOG PS 0 o 1, peso corporal <60 kg o ≥60 kg y región) hubo una tendencia a favor de lenvatinib sobre sorafenib pero sin significación estadística, con la excepción de la región occidental [HR de 1,08 (IC del 95 % 0,82; 1,42), pacientes sin EHS [HR de 1,01 (IC del 95 % 0,78; 1,30)] y pacientes sin MPVI, EHS o ambos [HR de 1,05 (0,79; 1,40)]. Los resultados de los análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela. En pacientes ≥ 75 años, la mediana de SG fue 4 meses más prolongada para sorafenib.

En ambos grupos de tratamiento en el estudio REFLECT, la SG media fue aproximadamente de 9 meses más en los sujetos que recibieron terapia anticancerosa postratamiento respecto a los que no la recibieron. En el grupo de lenvatinib, la SG media fue de 19,5

meses (IC95%: 15,7; 23,0) en los sujetos que recibieron terapia antineoplásica postratamiento (43%) y 10,5 meses (IC95 %: 8,6; 12,2) en los que no la recibieron. En el grupo de sorafenib, la SG media fue de 17,0 meses (IC95%: 14,2; 18,8) en los sujetos que recibieron terapia anticancerosa postratamiento (51%) y 7,9 meses (IC95 %: 6,6; 9,7) en los que no la recibieron. La SG media fue aproximadamente de 2,5 meses más en el grupo de lenvatinib en comparación con el grupo de sorafenib en ambos subgrupos de sujetos (con o sin terapia antineoplásica postratamiento) (12).

En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de subgrupos para la SG.

Tabla 3. Resultados análisis de subgrupos en SG



La calidad de vida se incluyó como criterio de valoración secundario en el estudio pivotal y los resultados se presentaron en un informe separado. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fue similar para los 2 brazos y disminuyó durante el tratamiento. Si bien, al tratarse de un estudio abierto y que hubo diferencias no significativas en los resultados de las escalas de valoración, no se pueden sacar conclusiones que sirvan para posicionar a lenvatinib frente a sorafenib en este sentido.

Seguridad (12,14)

Los datos de seguridad de lenvatinib en el CHC proceden de 496 pacientes (476 del estudio REFLECT y 20 del estudio 202 de fase I/II), que recibieron al menos una dosis de lenvatinib y permite únicamente la caracterización de las reacciones adversas en los pacientes con CHC. El conjunto de análisis de seguridad incluyó sujetos que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

A fecha de corte de datos de 13-Nov-16 en el estudio REFLECT, tras una mediana de duración del tratamiento de 5,7 meses con lenvatinib (5,6 meses con la dosis de 8 mg y 6,3 meses con 12 mg) frente a 3,7 meses con sorafenib, el 98,7% de los pacientes incluidos en el brazo de lenvatinib y en el 99,4% en el de sorafenib tuvieron algún EA, un 93,9% de los pacientes del brazo de lenvatinib (94,7% con la dosis de 8 mg y 93,5% con 12 mg) tuvieron algún EA relacionado con el tratamiento frente al 95,2% del brazo de sorafenib, y un 56,7% vs. 48,6% algún EA grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento, respectivamente. En cuanto a los EA graves (EAG), se informaron en el 43,1% de los pacientes del brazo de lenvatinib respecto al 30,3% de los pacientes con sorafenib, de los cuales un 12,8 % vs. 7,6% fueron EAG fatales, respectivamente. Estas diferencias no fueron tan evidentes después de ajustar por el tiempo de tratamiento (1,59 lenvatinib vs. 1,80 sorafenib en EA ≥ 3 relacionados con el tratamiento y 0,19 vs. 0,15 EAG fatales por paciente y año).

Los pacientes que recibieron lenvatinib 12 mg en general tuvieron mayor proporción de EA que los pacientes que recibieron la dosis de 8 mg, así los EA grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fueron 61,5% con 12 mg y 46,4% con 8 mg.

Los EA más frecuentes con lenvatinib (en $\geq 30\%$ de pacientes) fueron hipertensión arterial (44,0%), diarrea (38,1%), disminución del apetito (34,9%), fatiga (30,6%), y pérdida de peso (30%). Los EA más frecuentes con sorafenib fueron la eritrodisestesia palmar-plantar (52,4%), la diarrea (46,3%), la hipertensión (30,3%) y la disminución del apetito (26,3%). Los pacientes que recibieron lenvatinib tuvieron menos casos de eritrodisestesia palmar-plantar, diarrea y alopecia y más casos de hipertensión, proteinuria, disfonía e hipotiroidismo que los pacientes que recibieron sorafenib. La hipertensión (22,1%) y la proteinuria (6,5%) fueron los únicos EA grado 3 o 4 notificados en $\geq 5\%$ de los pacientes en el brazo de lenvatinib (vs. 13,1% y 1,3% en pacientes tratados con sorafenib), mientras que la hipertensión (13,1%) y eritrodisestesia palmar-plantar (11,4%) fueron los EA grado 3 y 4 informados en $>5\%$ de los pacientes en el brazo de sorafenib.

Los EAG con lenvatinib más importantes fueron encefalopatía hepática (4,6%), insuficiencia hepática (2,8%), ascitis (2,5%), disminución del apetito (2,3%), progresión de neoplasias malignas (2,1%), acontecimientos tromboembólicos arteriales (2,0%), que incluyen infarto infarto de miocardio (0,8%), infarto cerebral (0,4%) y accidente cerebrovascular (0,4%), hemorragia de varices esofágicas (1,4%), insuficiencia renal (1,4%) y hemorragia cerebral (0,6%). En el brazo de sorafenib, los EAG más comunes (≥ 10 pacientes) fueron la progresión de la neoplasia maligna (2,9%), ascitis (2,3%) y dolor abdominal (2,1%).

La incidencia y la gravedad de los EA en el grupo de lenvatinib fueron más altas que las observadas con sorafenib. En particular, la incidencia de EA graves (EAG) relacionadas con el hígado y muertes relacionadas con el hígado, incluida la insuficiencia hepática mortal, fue mayor en el brazo de lenvatinib (n = 21) que en el brazo de sorafenib (n = 2). Hubo 17 (3,6 %) muertes a causa de los acontecimientos de hepatotoxicidad en el grupo de lenvatinib y 4 (0,8%) muertes en el grupo de sorafenib. Las reacciones adversas de hepatotoxicidad notificadas de manera más frecuente fueron aumentos de bilirrubina (14,9%), de aspartato aminotransferasa

(13,7%), de alanina aminotransferasa (11,1%), de gamma glutamiltransferasa (7,8%) y de fosfatasa alcalina en sangre (6,7%), así como hipoalbuminemia (9,2%), y encefalopatía hepática (8,0%). Las reacciones adversas de hepatotoxicidad dieron lugar a interrupciones y reducciones de las dosis en el 12,2% y 7,4% de pacientes tratados con lenvatinib, respectivamente, y a la suspensión permanente del tratamiento en el 5,5% y con sorafenib fueron respectivamente 9,5%, 4,2% y 2,9%.

La encefalopatía hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 4 pacientes) tuvo lugar en el 8,4% de los pacientes (5,5 % \geq grado 3). La encefalopatía hepática relacionada con el tratamiento según criterio del investigador en la población global de seguridad fue de 3,8% con lenvatinib vs. 0,4% con sorafenib. La encefalopatía hepática se mantuvo más alta después del ajuste por la duración de la exposición (tasa de 0,17 en el brazo de lenvatinib, n = 55; tasa de 0,04 en el brazo de sorafenib, n = 10), principalmente debido a casos con la dosis de 12 mg de lenvatinib (tasa de 0,20, n = 45) (12). La incidencia de encefalopatía hepática fue dos veces mayor en los pacientes \geq de 75 años (17%) que en los de $<$ 65 años (7%) y de 65 a $<$ 75 años (87%). También se produjeron acontecimientos tromboembólicos arteriales con una incidencia mayor en este grupo de edad.

En el ensayo REFLECT, se notificó una prolongación del intervalo QT/QTc en el 6,9% de los pacientes tratados con lenvatinib y 5,1% con sorafenib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue del 2,4 % con lenvatinib.

Hubo un acontecimiento de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) grado 2 en el grupo tratado con lenvatinib. El 7,1% de los pacientes tratados con lenvatinib desarrollaron un acontecimiento de insuficiencia/deterioro renal y 4,0% con sorafenib. Se observó elevación del TSH por encima del límite superior normalidad posbasal en el 69,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib y 32,2% con sorafenib.

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó hemorragia en el 24,6 % de los pacientes (5,0 % grado ≥ 3) con lenvatinib y en el 16% de los pacientes (4,6% grado ≥ 3) con sorafenib. La incidencia de de hemorragias graves fue similar en los dos grupos de tratamiento (5,3% lenvatinib vs. 4,1% sorafenib). Ocho pacientes (1,7%) con lenvatinib y 5 pacientes (1,1%) con sorafenib tuvieron una reacción de grado 5.

Se produjo interrupción del tratamiento por EA en el 19,7% de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 14,5% en el brazo de sorafenib, siendo los motivos más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes): fatiga (1,5% vs. 1,1%) encefalopatía hepática (1,5% vs. 0%), aumento de bilirrubina en sangre (1,3% vs. 0,2%) e insuficiencia hepática (1,1% vs. 0,6%) con lenvatinib y sorafenib respectivamente.

En cuanto a los EA que llevaron a una modificación de la dosis fue mayor en el brazo de lenvatinib que en el brazo de sorafenib, siendo los más frecuentes: disminución del apetito (7,6% vs 3,2%), proteinuria (6,9% lenvatinib vs. 1,5%), encefalopatía hepática (4,2% vs. 0,6%), pérdida de peso (4,2% vs. 0,8%), pirexia (2,5% vs. 1,1%), vómitos (2,5% vs. 1,3%), recuento de neutrófilos disminuido (2,3% vs. 1,1%) y ascitis (2,1% vs. 1,1%), con lenvatinib y sorafenib respectivamente y los EA que llevaron a una modificación más frecuentes con sorafenib que con lenvatinib : eritrodisestesia palmar-plantar (5,3% vs. 18,5%), aumento de la AST (1,9% vs. 3,8%) y erupción cutánea (0,4% vs. 2,1%).

En el estudio pivotal se incluyeron los pacientes con función hepática bien conservada (Child-Pugh A) y, por tanto, existe incertidumbre sobre el perfil de seguridad de lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática. En general, la incidencia de EA fue similar para sujetos con una puntuación basal de Child Pugh de 5 o

de 6 en sujetos tratados con lenvatinib. La incidencia de EA (Grado ≥ 3) severos, EAG y EA que llevaron a la retirada del medicamento del estudio fueron más altos en los sujetos con una puntuación basal de Child Pugh de 6 que de 5. Los sujetos con una puntuación basal de Child Pugh de 6 en comparación con aquellos con una puntuación de Child Pugh inicial de 5 tuvieron una incidencia más alta de EA no fatales. Los sujetos con una puntuación inicial de Child Pugh de 6 también tuvieron una mayor incidencia de EA que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio o a la reducción o interrupción del tratamiento. Los pacientes con una puntuación Child Pugh inicial de 6 (aproximadamente el 20% de los pacientes en el estudio REFLECT) mostraron una mayor incidencia de los siguientes EA: disminución del apetito, fatiga, proteinuria, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática comparado con los pacientes con una puntuación Child Pugh inicial de 5. También se produjeron hepatotoxicidad y hemorragia con incidencia mayor en los pacientes con puntuación Child Pugh de 6 frente a los pacientes con una puntuación Child Pugh de 5.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la comercialización han sido hipertensión, proteinuria, diarrea, síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar y disminución del apetito.

Dado que los pacientes con mejor pronóstico se han incluido en el Estudio 304 en comparación con los ensayos históricos y que la población de pacientes más vulnerables estaría expuesta a lenvatinib en condiciones de la vida real, se necesita una mayor caracterización del perfil de seguridad especialmente en la población de la UE ya que sólo estuvo representado por una tercera parte de la población en el estudio REFLECT. Cabe resaltar que todos los episodios de encefalopatía hepática con la dosis de 12 mg ocurrieron en la población occidental. Se debe realizar un estudio postcomercialización en la UE para caracterizar mejor la seguridad, principalmente la hepatotoxicidad, en condiciones de la vida real e informar más sobre los factores que contribuyen.

DISCUSIÓN

El carcinoma hepatocelular es una enfermedad en la que el pronóstico y la respuesta al tratamiento están determinados tanto por el tumor como por las enfermedades hepáticas crónicas subyacentes, como la hepatitis y la cirrosis, que coexisten en el 70% al 90% de todos los casos.

El tratamiento del CHC depende fundamentalmente del estadio de la enfermedad. La resección quirúrgica, el trasplante y la ablación son posibles opciones curativas para la enfermedad en estadio temprano, mientras que la quimioembolización transarterial se recomienda para pacientes con función hepática conservada y enfermedad confinada al hígado generalmente sin invasión vascular. En la mayoría de los pacientes con CHC, la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas, cuando los tratamientos curativos ya no son adecuados. En los pacientes que no son candidatos para la terapia locorregional, sorafenib, es el estándar de tratamiento actualmente aceptado (15). El tratamiento con sorafenib puede mantenerse al menos hasta la progresión radiológica, y regorafenib es el tratamiento actualmente autorizado en segunda línea tras sorafenib aunque no se encuentra financiado (16). La quimioterapia sistémica tiene una actividad marginal con toxicidad asociada y sin beneficio de supervivencia. El objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia de los pacientes manteniendo la más alta calidad de vida (17).

Sorafenib bloquea la proliferación celular y la angiogénesis a través de un mecanismo de acción doble, que involucra la inhibición de la cinasa BRAF y el bloqueo del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (18). Fue aprobado en 2007 en Europa en primera línea de tratamiento en pacientes con CHC irreseccable avanzado o metastásico y con función hepática

conservada que no eran candidatos para tratamiento curativo o TACE (quimioembolización arterial transcatéter) (18) en base a dos estudios fase III, el estudio SHARP (19), en el que principalmente se reclutaron sujetos de América del Norte y Europa, y el estudio Asia-Pacífico (20), que se llevó a cabo en China, Taiwán y Corea del Sur al demostrar beneficio en supervivencia, y en los que sorafenib se mantuvo tras progresión de la enfermedad. En el estudio SHARP (incluyó pacientes clase A de la clasificación de Child-Pugh) la mediana de la supervivencia general (SG) de los pacientes en el brazo de sorafenib fue 10,7 meses en comparación con 7,9 meses en brazo placebo (HR = 0,69; IC95%: 0,55-0,87; $p = 0,00058$) (19) y en el estudio Asia-Pacífico, en que la hepatitis B fue la principal causa de CHC, la mediana de la SG de los pacientes en el brazo de sorafenib fue 6,5 meses (IC95%: 5,56-7,56) en comparación con 4,2 meses en brazo placebo (IC95%: 3,75-5,46), HR = 0,68; IC95%: 0,50-0,93; $p = 0,01414$) (20).

Los análisis de subgrupos de estudios realizados con sorafenib muestran que el beneficio en supervivencia es independiente de la etiología subyacente de la enfermedad hepática, la carga tumoral, el estado de desempeño físico, la etapa del tumor y el tratamiento previo, sin embargo, el tiempo hasta la progresión no fue mejor en el subgrupo de pacientes con hepatitis B (21). El beneficio de sorafenib no se logra a través de respuesta tumoral, la cual es mínima, sino a través de mantener la estabilidad de la enfermedad y es significativamente más alto en pacientes con hepatitis C que en aquellos con otros factores de riesgo subyacentes (22).

En general, en el estudio SHARP sorafenib fue bien tolerado, siendo los EA grado ≥ 3 más frecuentes la diarrea (8-9%) y el síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar (8-16%) (19). Aunque los EA con sorafenib son frecuentes, son manejables. En torno a un 40% de los pacientes interrumpe el tratamiento por EA, pero solo un 11% lo suspende definitivamente (19,20). El desarrollo de una mayor toxicidad (especialmente la cutánea) con sorafenib se ha asociado con una mayor respuesta y mayor supervivencia (23), y el patrón de progresión determina la supervivencia post-progresión (24). Esta asociación entre EA y mayor eficacia condiciona la necesidad de un seguimiento estricto de los pacientes con objeto de ajustar la dosis cuando se detectan EA y, así, evitar interrupciones innecesarias del tratamiento que podrían llevar a perder eficacia (4).

Si bien, los resultados son sólidos en términos de disminución de casi el 40% en el riesgo de muerte con sorafenib, el pronóstico global de estos pacientes es aún pobre, por lo que hay una necesidad de nuevos tratamientos.

El estudio REFLECT fue un ensayo en fase III aleatorizado y abierto en pacientes con CHC en estadio avanzado que no habían recibido tratamiento previo que comparó lenvatinib con sorafenib. La población incluida en el estudio era de buen pronóstico (ECOG 0 (63%), Child-Pugh de 5, (73%), ausencia MPVI (79%). El diseño del estudio fue abierto pero la variable principal fue la SG y el comparador fue adecuado. En este estudio lenvatinib demostró no inferioridad respecto a sorafenib en términos de supervivencia global en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado/irreseccable. La mortalidad fue similar en los dos grupos (73,4% en el brazo con lenvatinib, 73,5% en el brazo con sorafenib). Los resultados en el análisis de la SG estaban dentro del margen de no inferioridad para la relación de riesgo (lenvatinib vs. sorafenib) de 1,08 (HR 0,92; IC95%: 0,79-1,06; $p = 0,00002$), con una mediana de SG similar de 13,6 meses (IC95%: 12,1, 14,9) para lenvatinib frente a 12,3 meses (IC95%: 10,4, 13,9) para sorafenib y fue consistente en los diferentes subgrupos (14,25).

La no inferioridad en términos de SG está respaldada por los resultados de las variables secundarias (SLP, THP y TRG). Lenvatinib mostró una mejora estadísticamente significativa en las variables secundarias de eficacia, SLP (7,4 meses con lenvatinib vs.

3,7 meses con sorafenib) y THP (8,9 meses con lenvatinib frente a 3,7 meses en sorafenib). En términos de respuesta, la tasa de respuesta definida por criterios de evaluación de respuesta modificada en tumores sólidos (mRECIST) fue significativamente mejor para lenvatinib (24,1% vs. 9,2% sorafenib; $p < 0,001$). La revisión radiológica independiente post hoc también apoyó un beneficio estadísticamente significativo para lenvatinib en las variables secundarias de eficacia. Si bien, se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio tenían un mejor pronóstico (ECOG 0-1), que los pacientes con CHC tratados en la práctica clínica habitual.

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes del estudio REFLECT recibió un nuevo procedimiento o medicación para el CHC y la SG fue más prolongada en estos pacientes, si bien hubo un desbalance entre los brazos de tratamiento en el porcentaje de pacientes que recibieron una terapia contra el cáncer postratamiento (51,1% en el brazo de sorafenib frente al 43,1% en el de lenvatinib). En los pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior, las tasas de supervivencia fueron comparables en los 2 brazos: 25,5%, lenvatinib y 27,3%, sorafenib. La TACE fue el procedimiento más frecuente (14,4% vs. 17,0%) en el brazo de lenvatinib y sorafenib, respectivamente. Se administró quimioterapia regional al 4,8% de los pacientes tratados con lenvatinib y al 5,3% de los pacientes tratados con sorafenib. La radioterapia ósea se realizó en el 5,0% de los pacientes tratados con lenvatinib y 4,8% sorafenib (14,25). Alrededor del 25% de los pacientes de brazo de lenvatinib pasó a recibir sorafenib. La diferencia principal entre los dos brazos, aunque pequeña, se dio en la proporción de pacientes que recibieron dos terapias adicionales después del tratamiento con los fármacos del estudio (4,2% frente a 10,5% de lenvatinib frente a sorafenib). Sorafenib fue el fármaco antineoplásico más frecuente, administrado al 25,3% de los sujetos tratados con lenvatinib, mientras que un 11,8% de los pacientes del brazo de sorafenib reiniciaron o continuaron sorafenib durante la fase de seguimiento. Una mayor proporción de pacientes en el brazo de sorafenib (9,5% frente a 3,1%) recibió tratamiento después de lenvatinib y sorafenib, ya que muchos ensayos de segunda línea se enfocaron al fracaso con sorafenib y / o en sujetos con intolerancia al sorafenib.

El perfil de seguridad de lenvatinib es en general manejable y su toxicidad predecible. En términos generales, los datos de seguridad de lenvatinib en CHC están en línea con los ya conocidos para otras indicaciones y para los otros TKI. Aunque lenvatinib presenta una toxicidad importante, es manejable y dentro de lo esperado para este tipo de fármacos. Sin embargo, en relación a la comparación con sorafenib, un 56,7% de los pacientes tratados con lenvatinib frente a un 48,6% de los pacientes tratados con sorafenib presentaron algún EA grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento. Y si bien lenvatinib presentó menor incidencia de síndrome palmo-plantar grado ≥ 3 , presentó mayor incidencia de hipertensión grado ≥ 3 así como una mayor hepatotoxicidad, ya que la incidencia de EA graves (EAG) relacionadas con el hígado y muertes relacionadas con el hígado, incluida la insuficiencia hepática mortal, fue mayor en el brazo de lenvatinib ($n = 21$) que en el brazo de sorafenib ($n = 2$). Este hecho es particularmente relevante considerando la indicación en el tratamiento de carcinoma hepatocelular.

Los datos de seguridad a largo plazo de lenvatinib en el CHC son limitados y se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad y una reducción de la esperanza de vida.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se considera que lenvatinib ha demostrado que no es inferior a sorafenib. Sin embargo, su perfil de seguridad se asocia a una mayor incidencia y gravedad de los eventos hepáticos en el brazo con lenvatinib, especialmente en pacientes con peor función hepática, por lo que resulta difícil establecer su hueco en terapéutica. Tampoco se dispone de datos

sobre la eficacia y seguridad de lenvatinib en pacientes con CHC pretratados con sorafenib, que no toleran sorafenib y hayan sido tratados posteriormente con lenvatinib, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto. Las toxicidades y los efectos adversos de los tratamientos de fármacos como los TKI podrían ser difíciles de distinguir de la progresión del CHC o la progresión de la enfermedad hepática subyacente o ambas.

Por el momento no se han identificado biomarcadores que sean predictores de respuesta ni de supervivencia (4). Los biomarcadores como α -fetoproteína, factor de crecimiento endotelial vascular, angiopoyetina 2, factor de crecimiento de hepatocitos o KIT podrían tener valor pronóstico, pero no tienen valor para la decisión de modificar el tratamiento (24). El patrón de progresión radiológica se ha identificado como predictor de supervivencia postprogresión. Así, la aparición de un nuevo foco extrahepático o de trombosis portal tumoral se asocia a un peor pronóstico (4).

CONCLUSIÓN

Lenvatinib ha demostrado no inferioridad frente a sorafenib en un ensayo fase III aleatorizado abierto en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable y Child-pugh A que no han recibido tratamiento sistémico en supervivencia global (variable primaria): La mediana de SG de 13,6 con lenvatinib vs. 12,3 meses con sorafenib (HR 0,92; [IC 95%: 0,79-1,06]).

Si bien el perfil de seguridad de lenvatinib es manejable y los datos de seguridad están en línea con los ya conocidos para otras indicaciones y para los otros TKI, en comparación con sorafenib, lenvatinib presentó mayor frecuencia de EA grado ≥ 3 , EA graves y EA mortales fueron más frecuentes con lenvatinib. La incidencia de EA graves (EAG) relacionadas con el hígado y muertes relacionadas con el hígado, incluida la insuficiencia hepática mortal, fue mayor en el brazo de lenvatinib ($n = 21$) que en el brazo de sorafenib ($n = 2$).

Al igual que con sorafenib, no se dispone de datos de lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y/o C ni con insuficiencia renal grave).

Lenvatinib es una opción terapéutica que no aporta un valor terapéutico añadido en el tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable que no han recibido tratamiento sistémico previo con una eficacia similar a sorafenib, con un perfil de seguridad que no es mejor que el de sorafenib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Lenvatinib[®] ha sido financiado en pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado, avanzado, no resecable en adultos con insuficiencia hepática Child-Pugh grado A y un ECOG de 0 o 1. La elección entre lenvatinib y sorafenib tendrá en consideración criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Forner et al. M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016; 146 (11):511.e1-511.e22.
2. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with non alcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:124-31.
3. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el periodo 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado.

- Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(2): 61-71.
4. Armengol C, Sarrias MR, y Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):390–397.
 5. Las cifras del cáncer en España 2017. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_d_el_cancer_en_Espana2018.pdf. (Acceso agosto 2018)
 6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374-403.
 7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guideline*. *Hepatology*. 2011; 53(3):1020-22.
 8. European Association for Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Clinical Practice Guidelines*. *J Hepatol*. 2012;56:908-43.
 9. World Gastroenterology Organisation. *Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective*. *WGO Global Guideline*. 2009;1-15.
 10. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. *Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl. 7):41-8.
 11. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
 12. Ficha Técnica de lenvatinib (Lenvima®). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180820142102/anx_142102_es.pdf. (Acceso octubre 2018).
 13. Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von Konig K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. *ACS medicinal chemistry letters*. 2015;6(1):89-94.
 14. European Public Assessment Report (EPAR) de Lenvima® (lenvatinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/pdf.
 15. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma* *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236
 16. Ficha Técnica de regorafenib (Styvarga®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113858002/FT_113858002.pdf. (acceso octubre 2018).
 17. Forner A, Reig M, Bruix J. *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet* 2018; 391: 1301–14.
 18. European Public Assessment Report (EPAR) de Nexavar® (sorafenib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion-variation/nexavar-h-c-690-ii-05-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf. (acceso octubre 2018).
 19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
 20. Cheng Ann-Li. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Oncology* 2009;10:25-34.
 21. Bruix J. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2012;57:821-829.
 22. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999–1008.
 23. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014; 61: 318–24.
 24. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Post-progression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. Rationale for second line trial design. *Hepatology* 2013; 58: 2023–31.
 25. Kudo M, Finn R, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 (published online Feb 9). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.