

Sorafenib i lenvatinib per al tractament en primera línia del carcinoma hepatocel·lular (CHC)

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
Data: 29 de juliol del 2020
Versió 01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Manel Ramos Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Mercè Vergara (Servei d'Hepatologia de l'Hospital Parc Taulí), Maria Reig (Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic i Provincial) i Mariona Calvo (Servei d'Oncologia de l'Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Montserrat Gasol i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro i Lucía Váñez.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Sorafenib i lenvatinib per al tractament en primera línia del carcinoma hepatocel·lular (CHC). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: sorafenib, lenvatinib, carcinoma hepatocel·lular, primera línia, malaltia avançada, neoplàsia.

Alguns drets reservats

© 2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1.	Descripció del problema de salut	6
2.2.	Tractament de la malaltia	6
3.	Àrea descriptiva del medicament	7
3.1.	Mecanisme d'acció	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització	8
3.3.	Posologia i forma d'administració	9
3.4.	Utilització en poblacions especials	9
3.5.	Dades farmacocinètiques	10
4.	Evidència disponible	11
5.	Avaluació de l'eficàcia	12
5.1.	Assaigs clínics	12
	Característiques principals dels assaigs	12
	Variables utilitzades als assaigs	15
	Característiques dels pacients inclosos	15
	Resultats	16
6.	Avaluació de la seguretat	20
6.1.	Esdeveniments adversos	20
	Esdeveniments adversos més freqüents	20
	Esdeveniments adversos greus	21
	Modificació de la posologia i discontinuacions per esdeveniments adversos	22
	Morts	23
	Altres	24
6.2.	Contraindicacions, interaccions i precaucions	25
	Contraindicacions	25
	Interaccions	25
	Precaucions	26
6.3.	Pla de gestió de riscos	28

7. Validesa interna i aplicabilitat	29
8. Àrea econòmica.....	31
8.1. Cost del tractament	31
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	32
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	33
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	33
Informe de posicionament terapèutic	33
Avaluacions d'altres organismes	33
Glossari d'abreviacions	36
Bibliografia.....	37

1. Punts clau

- El carcinoma hepatocel·lular (CHC) és la neoplàsia primària del fetge més freqüent, i és la tercera causa de mort per càncer en el món. El tumor apareix habitualment en un fetge patològic (per infeccions víriques o alteracions toxicometabòliques). Es tracta d'un tumor quimioresistent amb poques opcions terapèutiques sistèmiques
- El sistema Barcelona Clinic Liver Cancer engloba les dades clíniques del pacient en diferents estadis, amb implicacions terapèutiques i pronòstiques. El CHC avançat té indicació de rebre tractament amb inhibidors de tirosina-cinasa, com sorafenib i lenvatinib.
- L'eficàcia i la seguretat de sorafenib i lenvatinib provenen de dos assaigs clínics fase III en CHC avançat (assaigs SHARP i REFLECT, respectivament).
- Sorafenib va demostrar una diferència estadísticament significativa en supervivència global respecte a placebo (estudi SHARP). Lenvatinib va demostrar una no inferioritat respecte a sorafenib en termes de supervivència global (estudi REFLECT).
- L'estudi REFLECT aporta dades de qualitat de vida, sense observar diferències significatives.
- Els EA comuns més freqüentment observats en sorafenib i lenvatinib van ser pèrdua de pes, anorèxia i hipertensió arterial. Sorafenib va presentar una major freqüència enfront de placebo d'alopecia, eritrodissèstèsia palmoplantar, diarrea i hipofosfatèmia. Lenvatinib va presentar amb major freqüència casos de nàusees, vòmits, disfonia, proteïnúria, hipotiroïdisme i hepatotoxicitat respecte a sorafenib.
- Manquen dades d'eficàcia en poblacions diferents de la caucàsica i asiàtica, pacients amb insuficiència hepàtica (Child-Pugh B o C), i dades consistents de seguretat respecte a l'hepatotoxicitat observada per lenvatinib.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

SORAFENIB: ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

LENVATINIB: ÚS EXCEPCIONAL

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut¹

El **carcinoma hepatocel·lular (CHC)** és la neoplàsia primària del fetge més freqüent, el cinquè càncer més freqüent en homes i el setè en dones, i s'associa a una elevada mortalitat, que constitueix la tercera causa de mort per càncer a escala mundial.

Aquest tumor es desenvolupa generalment en pacients amb una malaltia hepàtica crònica subjacent, principalment per infecció pel virus de l'hepatitis B (VHB) i C (VHC), consum d'alcohol i esteatosi hepàtica no alcohòlica. A Espanya, el consum d'alcohol constitueix la causa més freqüent de CHC, seguit per la infecció pel VHC. En un 80% dels casos, el CHC es desenvolupa en context d'una cirrosi hepàtica, per la qual cosa el pronòstic ve determinat per l'extensió tumoral, la funció hepàtica i la presència o absència de símptomes. Aquests pacients són candidats a rebre cribratge per poder detectar el CHC en un estadi inicial i iniciar un tractament curatiu.

La incidència del CHC augmenta amb l'edat, amb un pic als 70 anys aproximadament i és més freqüent en homes que en dones (relació 2,4:1). S'observen diferències geogràfiques importants, amb una incidència elevada en països del sud-est asiàtic i l'Àfrica subsahariana, molt en relació amb l'alta prevalença d'hepatitis crònica per virus B. A Espanya, l'any 2017 es van diagnosticar 5.878 casos (4.285 en homes i 1.593 en dones), amb una incidència de 14,1 casos per cada 100.000 habitants i any en homes i de 3,7 casos per 100.000 habitants i any en dones. L'any 2016, 4.989 casos de CHC van ser èxits a Espanya.

2.1. Tractament de la malaltia¹

El CHC és un tipus de càncer que presenta una **quimioresistència** inherent, i donat que es tracta d'una neoplàsia que sorgeix en un fetge patològic, és més difícil avaluar amb precisió les respostes radiològiques al tractament.

La majoria de guies clíniques recomanen l'ús del sistema **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)**, ja que és l'únic que relaciona la predicció pronòstica amb l'opció terapèutica. El sistema BCLC estableix el pronòstic d'acord amb cinc estadis, que alhora es correlacionen amb diferents opcions de tractament.

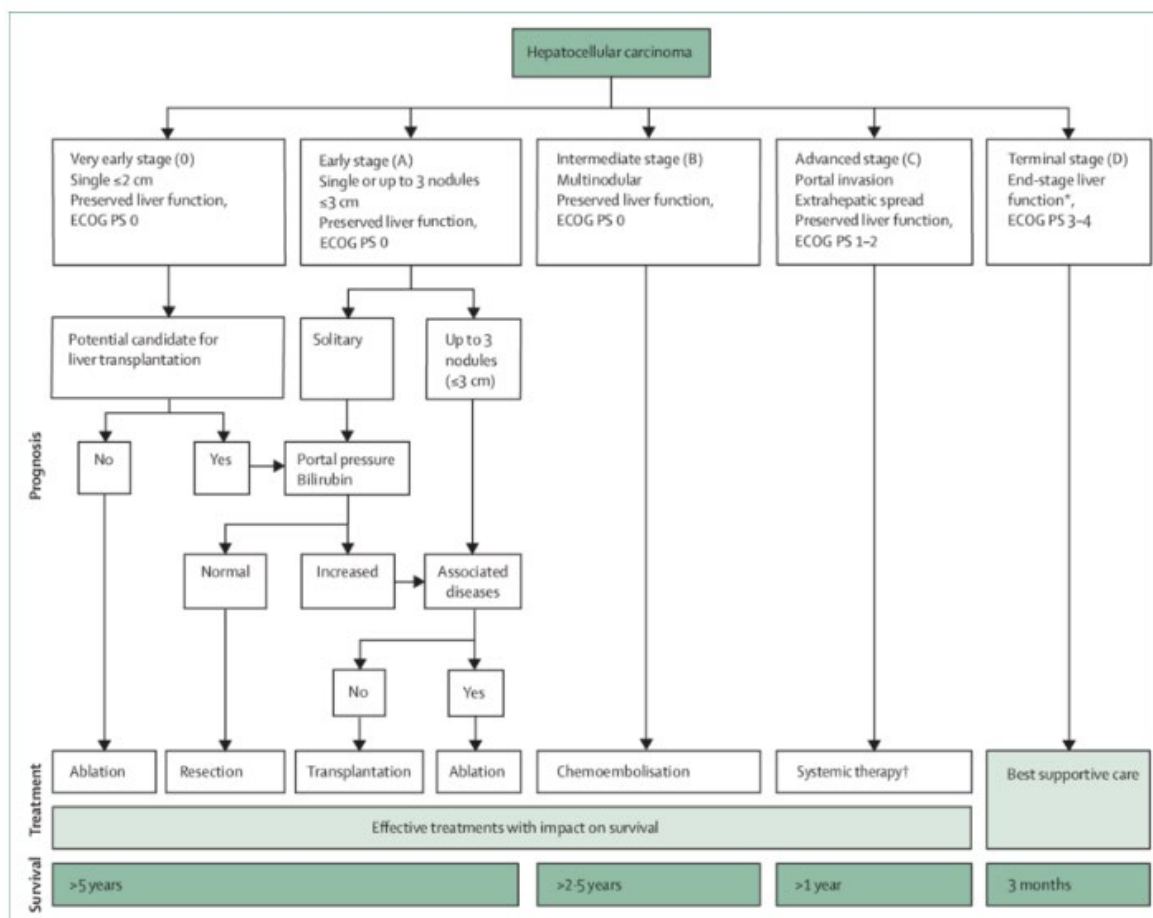
- Els estadis molt inicial (BCLC 0) i inicial (BCLC A) són candidats a tractament amb intenció curativa, que pot incloure la resecció quirúrgica, el trasplantament hepàtic o l'ablació percutània. Es poden assolir taxes de supervivència als 5 anys del 60-80%.
- En l'estadi intermedi (BCLC B), les opcions de tractament inclouen la quimioembolització transarterial (TACE) amb agents, com doxorubicina. La taxa de supervivència esperada sense tractament a un any és del 49,6%.
- L'**estadi avançat (BCLC C)** inclou pacients amb funció hepàtica conservada (grau A en l'escala Child-Pugh [C-P]) però que presenten un CHC amb invasió vascular i/o extrahepàtica. La supervivència mediana sense tractament és de 4-8 mesos. Aquest grup de pacients són candidats a tractament amb inhibidors de tirosina-cinasa, com sorafenib i lenvatinib.

Sorafenib també és el tractament estàndard en pacients sotmesos a TACE (BCLC B) que presenten progressió, donat que ha demostrat reduir el tumor i millorar l'esperança de vida.

- L'estadi terminal (BCLC D) inclou pacients amb descompensacions associades a mal pronòstic (ascites refractària, encefalopatia hepàtica crònica o recurrent, o peritonitis bacteriana espontània), que presenten un mal pronòstic amb medianes de supervivència inferiors a 4 mesos. En aquests pacients es recomana tractament simptomàtic.

La figura 1 resumeix la classificació BCLC i les diferents opcions terapèutiques i pronòstiques.

Figura 1. Classificació BCLC i opcions terapèutiques i pronòstiques



3. Àrea descriptiva del medicament^{2,3}

Taula 1. Característiques de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Laboratori	Bayer AG	EISAI GMBH
Presentacions	Comprimits recoberts amb pel·lícula, de 200 mg; 112 comprimits	Càpsules dures de 4 i 10 mg; 30 comprimits
Excipients de declaració obligatòria		Mannitol (E-421), hidròxid de potassi, propilenglicol, etanol anhidre
Codi ATC	L01XE05. Altres agents antineoplàstics, inhibidors directes de la proteïna-cinasa	L01XE29. Altres agents antineoplàstics, inhibidors directes de la proteïna-cinasa

Taula 1. Característiques de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA). Medicament orfe	Centralitzat (EMA)
Data de finançament de la indicació	01.04.2010	01.01.2020
Condicions de dispensació	Hospitalària	Hospitalària
<i>Es recomana consultar la fitxa tècnica (6) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.</i>		

3.1. Mecanisme d'acció^{2,3}

Sorafenib és un inhibidor multicinasa que redueix la proliferació cel·lular tumoral, inhibint l'activitat de les dianes presents en la cèl·lula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) i en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Lenvatinib és un inhibidor dels receptors de tirosina-cinasa que inhibeix selectivament l'activitat quinasa de VEGF, VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3, a més d'altres dianes relacionades amb les vies oncogèniques i proangiogèniques, com FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFR-α, KIT i RET.

3.2. Indicacions i data d'autorització⁴⁻⁷

Taula 2. Indicacions i data d'autorització		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
EMA	- Indicad en el tractament del carcinoma hepatocel·lular (21.07.2006).	- Indicad en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb carcinoma hepatocel·lular avançat o no reseccable que no han rebut tractament sistèmic previ (20.08.2018).
	- Indicad en el tractament de pacients amb carcinoma diferenciat de tiroides (papil·lar, fol·licular, de cèl·lules de Hürthle) en progressió, localment avançat o metastàtic, resistent al tractament amb iode radioactiu.	- Indicad en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb carcinoma diferenciat de tiroides (papil·lar, fol·licular, de cèl·lules de Hürthle) en progressió, localment avançat o metastàtic, resistent al tractament amb iode radioactiu.
	- Indicad en el tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat en els quals ha fracassat el tractament previ amb interferó alfa o IL-2, o no es considerin apropiats per a aquest tractament.	
FDA	- Indicad en el tractament de pacients amb carcinoma hepatocel·lular no reseccable (16.11.2007).	- Indicad com a tractament de primera línia en pacients amb carcinoma hepatocel·lular no reseccable (15.08.2018).
	- Indicad en el tractament del carcinoma diferenciat de tiroides en progressió, localment avançat o metastàtic, i refractari a iode radioactiu.	- Indicad en el tractament del carcinoma diferenciat de tiroides en progressió, localment avançat o metastàtic, i refractari a iode radioactiu.
	- Indicad en el tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat.	- Indicad en combinació amb everolimús en el tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat, després d'un tractament previ amb un altre fàrmac antiangiogènic.
En negreta la indicació avaluada.		

3.3. Posologia i forma d'administració^{2,3}

La dosi recomanada de sorafenib en adults és de 400 mg (dos comprimits de 200 mg) per via oral, dos cops al dia (dosi total diària de 800 mg). El tractament ha de continuar-se mentre s'observi un benefici clínic o fins que es produeixi toxicitat inacceptable (vegeu la [fitxa tècnica](#)).

La dosi recomanada de lenvatinib és de 8 mg (dos càpsules de 4 mg) un cop al dia per a pacients amb un pes corporal < 60 kg i 12 mg (tres càpsules de 4 mg) un cop al dia per a pacients amb un pes ≥ 60 kg. Els ajustaments de dosis es basen exclusivament en les toxicitats observades i no només en els canvis de pes durant el tractament. La dosi diària s'ha de modificar, quan sigui necessari, d'acord amb el pla de control de la toxicitat/dosi. Per a més informació sobre la reducció de dosi i/o interrupció del tractament, consulteu la [fitxa tècnica](#).

3.4. Utilització en poblacions especials^{2,3}

Taula 3. Poblacions especials		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en pacients d'edat avançada (> 65 anys).	No és necessari ajustar la dosi inicial per motius d'edat. Es disposa de dades limitades sobre l'ús d'aquest fàrmac en pacients ≥ 75 anys.
Població pediàtrica	No es disposa de dades de seguretat i eficàcia en infants ni adolescents < 18 anys.	No s'ha d'utilitzar lenvatinib en infants < 2 anys per problemes de seguretat identificats en estudis amb animals. No es disposa de dades de seguretat i eficàcia de lenvatinib en infants de 2 a < 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR lleu, moderada o greu. Es recomana el monitoratge de l'equilibri hidroelectrolític en pacients amb risc d'IR. Un estudi publicat recentment d'ús de sorafenib en pacients en diàlisi no mostra diferències significatives en eficàcia i seguretat. ²⁵	No es requereix ajustament de dosi segons la funció renal en pacients amb IR lleu o moderada. Les dades disponibles no permeten una recomanació de dosi per a pacients amb IR greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada (classe A i B de C-P). No es disposa de dades en pacients amb IH greu (classe C de C-P).	Les poblacions de pacients que van participar en l'assaig clínic i que presentaven IH lleu (classe A de C-P) no van requerir ajustaments de dosi. Les dades disponibles són tan limitades en pacients amb IH moderada (classe B de C-P) que no permeten fer una recomanació de dosi. En aquests pacients es recomana una supervisió minuciosa de la seguretat general. Lenvatinib no ha estat estudiat en pacients amb IH greu (classe C de C-P) i no es recomana el seu ús en aquests pacients.
Embaràs	No hi ha dades d'ús de sorafenib en dones embarassades. Es disposa de dades de toxicitat per a la reproducció en animals, incloent-hi malformacions, i pas a través de la placenta del fàrmac i els seus metabòlits. No es recomana l'ús de sorafenib durant l'embaràs, llevat que es demostrï clarament que sigui necessari després d'una curosa avaluació de les necessitats de la pacient i els riscos per al fetus.	No hi ha dades relatives a l'ús de lenvatinib en dones embarassades. Es disposa de dades de toxicitat embrionària i teratogènia en animals. No s'ha d'utilitzar lenvatinib durant l'embaràs, llevat que sigui clarament necessari i després de considerar detingudament les necessitats de la mare i el risc per al fetus.

Anticoncepció	Les dones han d'utilitzar mètodes anticonceptius efectius durant el tractament.	Les dones en edat fèrtil han d'evitar l'embaràs i han d'utilitzar mètodes anticonceptius altament efectius durant el tractament i com a mínim fins a un mes després de finalitzar el tractament. Actualment, es desconeix si lenvatinib pot reduir l'eficàcia dels anticonceptius hormonals i, per tant, es recomana utilitzar també un mètode de barrera en les dones que utilitzin anticonceptius hormonals.
Lactància	Es desconeix si sorafenib s'excreta en la llet materna. Es disposa de dades d'excreció de sorafenib i/o els seus metabòlits en la llet en animals. Com que sorafenib pot tenir efectes perjudicials en el creixement i desenvolupament de l'infant, les dones no han de donar el pit durant el tractament amb sorafenib.	Es desconeix si lenvatinib s'excreta en la llet materna en humans. Es disposa de dades d'excreció de lenvatinib i els seus metabòlits a través de la llet materna en rates. No es pot descartar el risc en nounats o lactants i, per tant, lenvatinib està contraindicat durant la lactància.
Toxicitat reproductiva	Sorafenib pot alterar la fertilitat masculina i femenina.	Es desconeixen els efectes sobre la fertilitat en humans. S'ha observat toxicitat testicular i ovàrica en animals.
Altres	No s'han realitzat estudis dels efectes sobre la capacitat per conduir i utilitzar màquines. No hi ha indicis que sorafenib tingui influència sobre la capacitat per conduir o manipular maquinària.	La influència de lenvatinib sobre la capacitat per conduir i utilitzar màquines és petita i es deu a certs efectes adversos, com fatiga o mareigs. Els pacients que experimentin aquests símptomes han de tenir precaució en conduir o utilitzar maquinària. La tensió arterial ha d'estar ben controlada abans d'iniciar el tractament amb lenvatinib i ha de vigilar-se periòdicament durant el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques^{2,3}

Taula 4. Dades farmacocinètiques		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Absorció	La biodisponibilitat mitjana és del 38-49%. Presenta una T _{màx} d'aproximadament 3 h. L'absorció es redueix un 30% amb la ingesta de menjar ric en greixos, en comparació amb el dejú.	S'absorbeix ràpidament després de l'administració oral, amb una T _{màx} d'1-4 h. Els aliments no afecten el grau d'absorció, però en disminueixen la velocitat (unes 2 h). Presenta una biodisponibilitat aproximada del 85%.
Distribució	La unió <i>in vitro</i> a proteïnes plasmàtiques és elevada (99,5%). Les concentracions plasmàtiques de sorafenib en estat estacionari s'assoleixen als 7 dies.	La unió <i>in vitro</i> a proteïnes és elevada (98-99%), principalment a albúmina. La mediana del volum de distribució aparent va ser entre 50,5 i 92 L. Lenvatinib és substrat per a la glicoproteïna-P i la BCRP; no és substrat d'OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K o BSEP.
Metabolisme	Es metabolitza principalment en el fetge per un metabolisme oxidatiu mediat per CYP3A4, i per glucuronidació mediada per UGT1A9. Els conjugats de sorafenib poden ser escindits en el tracte gastrointestinal i ser reabsorbits novament. Sorafenib suposa el 70-85% del fàrmac circulant, i el principal metabòlit (N-òxid-piridina) demostra una potència <i>in vitro</i> similar.	<i>In vitro</i> , CYP3A4 va demostrar ser la isoforma predominant (> 80%) implicada en el metabolisme mediat pel citocrom P450; tot i que el metabolisme per vies no mediat per CYP450 té un paper significatiu. Es metabolitza àmpliament en humans, principalment en la seva forma desmetilada (M2).
Eliminació	La semivida d'eliminació és d'aproximadament 25-48 h. L'eliminació principal de sorafenib és per la femta (77%) i per l'orina (19%), en forma de sorafenib inalterat o metabòlits glucuronats.	La semivida d'eliminació és d'aproximadament 28 h. L'eliminació principal de lenvatinib és per la femta (aprox. 65%) i per l'orina (25%), en forma dels metabòlits M2 i M3.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 29 de juny de 2020.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de sorafenib i lenvatinib per al tractament en primera línia del CHC es resumeix en la taula 5.

Taula 5. Assaigs disponibles amb sorafenib i lenvatinib en CHC avançat		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Estudi pivot	Estudi 100554 o SHARP (NCT00105443): assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble i controlat amb placebo, que va avaluar l'eficàcia i la seguretat de sorafenib en el tractament del CHC avançat. ⁸	E7080-G000-304 (estudi 304 o REFLECT: NTC01761266): assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, de no inferioritat, obert i controlat amb sorafenib, en pacients amb CHC avançat. ⁹⁻¹⁰

Adicionalment, s'ha identificat l'assaig clínic fase III Asia-Pacific (NCT00492752)¹¹ que va incloure 271 pacients a la Xina, Corea del Sud i Taiwan, però no s'ha inclòs en l'informe per tractar-se d'una població no comparable a la població predominant en l'àmbit català. De la mateixa manera, s'han identificat 3 estudis que no es tenen en compte per tractar-se d'assaigs clínics amb un nombre de pacients baix.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Les característiques dels assaigs pivots de sorafenib i lenvatinib es resumeixen en la taula 6.

- **Sorafenib (assaig SHARP):** assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble i controlat amb placebo, que va avaluar l'eficàcia i la seguretat de sorafenib en el tractament del CHC avançat.
- **Lenvatinib (estudi 304 o assaig REFLECT):** assaig clínic fase III de no inferioritat, multicèntric, aleatoritzat, obert i controlat amb sorafenib, que va avaluar l'eficàcia i la seguretat de lenvatinib en el tractament del CHC avançat.

Taula 6. Característiques dels assaigs pivots de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib: estudi SHARP	Lenvatinib: estudi REFLECT
Disseny	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble i controlat amb placebo.	Assaig clínic fase III de no inferioritat, multicèntric, aleatoritzat, obert i controlat amb sorafenib.
Nombre de pacients	602 pacients van ser aleatoritzats.	954 pacients van ser aleatoritzats.
Criteris d'estratificació	Els pacients eren aleatoritzats i estratificats segons la regió, puntuació de l'ECOG, i presència o absència d'invasió vascular macroscòpica o disseminació extrahepàtica.	Els pacients eren aleatoritzats en blocs de 2 i segons país, invasió de vena porta o disseminació extrahepàtica, puntuació de l'ECOG i pes corporal.
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnòstic histològic o citològic de CHC avançat. - Un mínim d'una lesió mesurable segons els criteris RECIST i no tractada prèviament amb teràpia local (cirurgia, radioteràpia, teràpia hepàtica arterial, quimioembolització, ablació per radiofreqüència, etc.). - Teràpia local prevista com a mínim 4 setmanes abans de la primera avaluació - ECOG \leq 2. - Classe A en l'escala de C-P. - Expectativa de vida major de 12 setmanes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnòstic histològic o citològic de CHC no resecable, o diagnòstic de CHC segons els criteris de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), incloent-hi cirrosi per qualsevol causa, o amb infecció crònica per VHB o VHC. - Un mínim d'una lesió hepàtica o no hepàtica mesurable segons els criteris mRECIST. Les lesions tractades prèviament amb radioteràpia o teràpia locoregional han de demostrar evidència de progressió de la malaltia per ser considerades lesió diana. - Funció orgànica conservada: hepàtica (albúmina \geq 2,8 g/dL, bilirubina total \leq 3,0 mg/dL, AST, ALT i FA \leq 5 vegades el límit superior de la normalitat (LSN); medul·lar (neutròfils \geq $1,5 \times 10^9/L$, hemoglobina \geq 8,5 g/dL, plaquetes \geq $75 \times 10^9/L$); pancreàtica (amilasa i lipasa \leq $1,5 \times$ LSN); renal (aclarament de creatinina $>$ 30mL/min calculat amb la fórmula de Cockcroft-Gault); i coagulació (INR \leq 2,3).

		<ul style="list-style-type: none"> - Estadi B (no candidats a quimioembolització arterial) o estadi C segons la classificació Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). - Pressió arterial adequadament controlada ($\leq 150/90$ mmHg) amb fins a 3 fàrmacs, el dia de la visita de cribratge i sense canvi en el tractament dins la setmana prèvia a l'inici del primer cicle. - Classe A en l'escala de C-P. - ECOG ≤ 1. - Expectativa de vida superior a 12 setmanes.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedents de tractament sistèmic previ per al CHC avançat. - Tumors en el SNC, inclosa malaltia metastàtica cerebral. - Pacients amb antecedents d'hemorràgia gastrointestinal en els 30 dies previs a l'entrada a l'estudi. - Malaltia cardiovascular significativa: insuficiència cardíaca NYHA > 2, malaltia coronària activa, arrítmies cardíques que requereixen tractament antiarrítmic diferent de β-blocadors o digoxina, i hipertensió arterial no controlada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Qualsevol tractament sistèmic previ o qualsevol tractament sistèmic en investigació (inclòs lenvatinib) per al CHC avançat no resecable. - Qualsevol tractament potenciador de la sang (transfusions, factors estimulants de colònies, etc.) en els 28 dies previs a l'aleatorització. - Ocupació hepàtica tumoral $\geq 50\%$, invasió clara del tracte biliar o de la vena porta principal. - Malaltia cardiovascular significativa: insuficiència cardíaca NYHA ≥ 2, angina inestable, infart agut de miocardi o ictus en els 6 mesos previs a la primera dosi del fàrmac, o arrítmia cardíaca que requereixi tractament a la visita de cribratge. - Interval QTc > 480 ms. - Trastorns trombòtics o hemorràgics, ús de fàrmacs antiagregants o anticoagulants que requereixin monitoratge de l'INR. Es permetia l'ús d'heparines i inhibidors del factor X. - Antecedents d'hemorràgia gastrointestinal o hemoptisi activa en els 28 dies previs a l'aleatorització. - Varius gàstriques o esofàgiques que han requerit tractament intervencionista actiu en els 28 previs a l'aleatorització. Es permetia l'ús de profilaxi farmacològica amb β-blocadors. - Pacients amb proteïna a l'orina $\geq 1g / 24$ h. - Embaràs o lactància. - Els pacients que prenen herbes o medicina tradicional xinesa aprovada per a l'ús del CHC a la Xina van ser elegibles, tot i que el 21.11.2014 es va enviar una carta als investigadors que consideressin aquests tractaments com a prohibits.
Durada	<p>La inclusió de pacients va iniciar-se el 10 de març de 2005 i va finalitzar el 17 d'octubre de 2006. La data d'anàlisi de dades va ser al maig i octubre de 2006</p> <p>L'assaig va aturar-se al febrer de 2007 segons l'anàlisi de dades d'octubre de 2006.</p>	<p>La inclusió de pacients va iniciar-se l'1 de març de 2013 i va finalitzar el 30 de juliol de 2015. La data de l'anàlisi de dades va ser el 13 de novembre de 2016.</p>
Grup intervenció	<p>299 pacients van ser aleatoritzats al grup de sorafenib (400 mg, dos cops al dia) fins a la progressió de la malaltia, mort o toxicitat inacceptable.</p>	<p>478 pacients van ser aleatoritzats al grup lenvatinib (8 o 12 mg, un cop al dia) fins a la progressió de la malaltia, mort o toxicitat inacceptable.</p>
Grup control	<p>303 pacients van ser aleatoritzats al grup placebo.</p>	<p>476 pacients van ser aleatoritzats al grup sorafenib (400 mg, dos cops al dia).</p>

Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència global i temps fins a la progressió simptomàtica. L'anàlisi realitzada va ser per intenció de tractar (ITT).	Supervivència global. L'anàlisi d'eficàcia realitzada va ser per ITT.
Càlcul de mida mostral	Assumint un error tipus I unilateral de 0,02, una aleatorització entre grups 1:1 i una mediana de supervivència global (SG) de 7 mesos en el grup placebo, es van estimar 424 morts amb una potència del 90% per detectar un 40% d'increment en la SG en el grup sorafenib. Es va estimar una població necessària de 560 pacients. Les anàlisis intermèdies de SG es van planificar quan ocorreguessin 170 i 300 morts, i només una anàlisi final de temps fins a la progressió simptomàtica.	El nombre d'esdeveniments d'interès (morts) estimat va ser de 700 per a l'anàlisi primària (666 + 5% de pèrdues per desviacions majors del protocol), amb una estimació de la mida mostral de 940 pacients aleatoritzats en dos grups a proporció 1:1 (470 per grup). Es van planificar dues anàlisis intermèdies de futilitat (en els moments del 30% i 70% d'esdeveniments) L'estimació de la mida mostral per detectar no inferioritat i superioritat de lenvatinib enfront de sorafenib es va basar en l'expectativa de millora de la SG de 2,5 mesos i del HR de 0,8, suposant un marge de no inferioritat d'1,08, amb una potència del 97% per detectar no inferioritat i del 82% per detectar superioritat.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs clínics pivots de sorafenib i lenvatinib	
Sorafenib: estudi SHARP	Lenvatinib: estudi REFLECT
Variables principals	
<u>Supervivència global (SG)</u> : mesurada des de la data d'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa.	<u>SG</u> : mesurada des de la data d'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa. Els pacients amb pèrdua del seguiment van ser censurats fins a l'última data que se sabia que el pacient fos viu; els pacients vius van ser censurats en el moment del tall de dades.
<u>Temps fins a la progressió simptomàtica (TPS)</u> : mesurada des de la data d'aleatorització fins a la data del primer esdeveniment simptomàtic relacionat amb progressió de la malaltia. La progressió simptomàtica estava definida per un empitjorament ≥ 4 punts en la puntuació basal del qüestionari FHS18 confirmat 3 setmanes després o un empitjorament de l'ECOG de 4 o mort.	
Variables secundàries	
<u>Temps fins a la progressió tumoral (TPT)</u> : temps des de l'aleatorització fins a la determinació de progressió de la malaltia per criteris RECIST, d'acord amb una revisió d'un equip de radiòlegs independent.	<u>TPT</u> : temps des de l'aleatorització fins a la determinació de progressió de la malaltia.
	<u>Supervivència lliure de progressió (SLP)</u> : temps des de l'aleatorització fins a la data de documentació de progressió de la malaltia o mort.
<u>Taxa de control de la malaltia (TCM)</u> : percentatge de pacients que van tenir la millor resposta, incloent-hi resposta completa (RC), resposta parcial (RP) i malaltia estable (ME) segons els criteris RECIST i mantinguda com a mínim 28 dies després d'acord amb una revisió d'un equip de radiòlegs independent.	<u>Taxa de resposta objectiva (TRO)</u> : proporció de pacients que van tenir la millor resposta, incloent-hi RC i RP.
<u>Seguretat</u> : en tots els pacients que van rebre com a mínim una dosi del fàrmac, utilitzant la versió 3.0 de la National Cancer Institute's Common Terminology Criteria (NCICTC) per a esdeveniments adversos.	<u>Seguretat</u> : en tots els pacients que van rebre com a mínim una dosi del fàrmac, utilitzant la versió 4.0 de la NCICTC per a esdeveniments adversos.
	<u>Qualitat de vida</u> : es va avaluar la qualitat de vida amb els qüestionaris EORTC QLQ-C30, el qüestionari específic HCC-18 i una eina genèrica Eq-5D-3L.

Característiques dels pacients inclosos (estudis SHARP i REFLECT)

La població total de l'estudi SHARP incloïa 602 pacients, amb una mitjana d'edat de 65,6 anys, amb un clar predomini masculí (87%) i d'origen caucàsic en un 88,5% dels pacients. L'estat funcional dels pacients estava conservat en la majoria dels pacients, amb una puntuació ECOG 0 en el 54% dels pacients i de 0-1 en el 92,5%.

El 96,5% dels pacients presentava una funció hepàtica C-P A, un 70% presentava invasió vascular i/o disseminació extrahepàtica, i un 71% presentava cirrosi hepàtica de diferent etiologia (principalment enòlica o vírica).

La població de l'estudi REFLECT incloïa 954 pacients, amb una mitja d'edat de 61,3 anys, amb un clar predomini masculí (84,5%) i d'origen asiàtic en un 67,1% dels pacients. Un 63,4% presentava un ECOG de 0 punts, i un 68,7% tenia un pes \geq 60 kg a l'inici del tractament. El 99,2% dels pacients presentava una funció hepàtica C-P A, un 69,7% presentava invasió vascular i/o disseminació extrahepàtica, i un 49,7% tenia cirrosi hepàtica coneguda.

Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos				
Característiques	Sorafenib: estudi SHARP		Lenvatinib: estudi REFLECT	
	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
Edat (anys), mitjana (DE)	64,9 (11,2)	66,3 (10,2)	61,3 (11,7)	61,2 (12,0)
< 65 anys (n, %)	124 (41)	108 (36)	270 (56,5)	283 (59,5)
\geq 65 anys (n, %)	175 (59)	195 (64)	208 (43,5)	193 (40,6)
Homes (n, %)	260 (87)	264 (87)	405 (84,7)	401 (84,2)
ECOG (n,%)				
0	161 (54)	164 (54)	304 (63,6)	301 (63,2)
1	114 (38)	117 (39)	174 (36,4)	175 (36,8)
2	24 (8)	22 (7)	ND	ND
Child-Pugh (n, %)				
A	284 (94,7)	297 (98)	475 (99,4)	471 (99)
B	14 (5)	6 (2)	3 (0,6)	5 (1)
C	1 (0,3)	0	ND	ND
Origen (n, %)				
Europa	263 (88)	263 (87)		
Amèrica del Nord	27 (9)	29 (10)		
Amèrica del Sud	9 (3)	11 (4)		
Àsia			321 (67,2)	319 (67,1)
Occident			157 (32,8)	157 (32,9)
Cirrosi (n, %)				
Sí	210 (70)	219 (72)	243 (50,8)	231 (48,5)
No	89 (30)	84 (28)	235 (49,2)	245 (51,5)
Afectació vascular i/o extrahepàtica (n, %)				
Sí	209 (70)	212 (70)	329 (68,8)	336 (70,6)
No	90 (30)	91 (30)	149 (31,2)	140 (29,4)
Tractament previ (n, %)				
ND	ND	ND	327 (68,4)	344 (72,3)
Radioteràpia	13 (4,3)	15 (5,0)	49 (10,3)	60 (12,6)
Quimioembolització	86 (28,8)	90 (29,7)	246 (51,5)	245 (51,5)
QT intrahepàtica	ND	ND	22 (4,6)	35 (7,4)
Radiofreqüència	17 (5,7)	12 (4,0)	90 (18,8)	110 (23,1)
Etanol percutani	28 (9,4)	20 (6,6)	15 (3,1)	19 (4,0)
Cirurgia	284 (95,0)	288 (95,0)	124 (25,9)	144 (30,3)
Quimioteràpia sistèmica	1 (0,3)	3 (1,0)	3 (0,6)	2 (0,4)
Altres	8 (2,7)	12 (4,0)	85 (17,8)	72 (15,1)

Resultats de l'estudi

*** Assaig SHARP:**

Es va demostrar una diferència estadísticament significativa en la supervivència global a favor de sorafenib. El risc de mort es va reduir un 31% per al grup sorafenib respecte a placebo (HR = 0,69 [IC 95% 0,55 – 0,87; p < 0,001]). La mediana de SG va ser de 10,6 mesos per a sorafenib enfront de 7,9 mesos per a placebo.

El benefici de sorafenib en SG va ser consistent en la majoria dels subgrups, excepte en aquells pacients amb malaltia metastàtica a l'inici (n = 294; HR = 0,9: 0,66 – 1,21) i pacients < 65 anys (n = 232; HR = 0,92: 0,65 – 1,32).

No es van observar diferències estadísticament significatives en TPS, probablement degut a l'efecte confusor que els símptomes de toxicitat de sorafenib i progressió de la malaltia poden ser similars. De manera similar al resultat obtingut en SG, sorafenib va ser superior a placebo en les variables secundàries TPT i TCM.

No es va permetre el disseny creuat de pacients del grup placebo al grup sorafenib durant l'estudi fins que no s'assolís l'objectiu en SG.

*** Assaig REFLECT:**

Es va demostrar una no inferioritat de lenvatinib enfront de sorafenib en termes de SG (HR = 0,92 [IC 95%: 0,79 – 1,06]). La mediana de SG va ser de 13,6 mesos per a lenvatinib i de 12,3 mesos per a sorafenib. El benefici de lenvatinib i sorafenib va ser consistent en tots els subgrups. Es va observar un resultat millor en SG en pacients amb nivells d'alfa-fetoproteïna < 200 ng/mL. Lenvatinib no va mostrar superioritat respecte a sorafenib.

Lenvatinib va demostrar una millora estadísticament respecte a sorafenib en les variables secundàries, però que no impacten en l'objectiu principal de la SG.

Taula 9. Resultats de les variables principals i secundàries dels assaigs clínics pivots						
	Sorafenib: estudi SHARP			Lenvatinib: estudi REFLECT		
	Sorafenib (N = 303)	Placebo (N = 299)	HR (IC 95%), valor p	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	HR (IC 95%), valor p
Variables principals						
SG mediana, (mesos, IC 95%)	10,7 (9,4 – 13,3)	7,9 (6,8 – 9,1)	0,69 (0,56 – 0,87) p = < 0,001	13,6 (12,1 – 14,9)	12,3 (10,4 – 13,9)	0,92 (0,79 – 1,06) p = ND *No inferioritat
TPS mediana, (mesos, IC 95%)	4,1 (3,5 – 4,8)	4,9 (4,2 – 6,3)	1,08 (0,88 – 1,31) p = 0,77	ND	ND	ND
Variables secundàries						
PFS mediana (mesos, IC 95%)	ND	ND	ND	7,4 (6,9 – 8,8)	3,7 (3,6 – 4,6)	0,66 (0,57 – 0,77), p < 0,00001
TPT mediana (mesos, IC 95%)	5,5 (4,1 – 6,9)	2,8 (2,7 – 3,9)	0,58 (0,45 – 0,74)	8,9 (7,4 – 9,2)	3,7 (3,6 – 5,4)	0,63 (0,53 – 0,73), p < 0,00001
TRO (n, %, IC 95%)	ND	ND	ND	115 (24,1: 20,2 – 27,9)	44 (9,2: 6,6 – 11,8)	OR = 3,13 (2,15 – 4,56), p < 0,00001
TCM (n, %)	130 (43,5)	96 (31,7)	p = 0,002	ND	ND	ND
Qualitat de vida	ND			Sense diferències significatives		
*S'infereix la no inferioritat si el límit superior de l'IC 95% per al HR és < 1,08 en l'anàlisi final, tot considerant que lenvatinib preserva > 60% de l'efecte de sorafenib. Cap pacient va obtenir una RC en les variables TRO i TCM. ND: no disponible.						

Les figures 2 i 3 mostren les corbes de Kaplan-Meier per a les anàlisis de SG dels estudis SHARP i REFLECT, respectivament.

Figura 2. Corbes de Kaplan – Meier (extreta de l'EPAR) de SG en ITT (assaig SHARP)

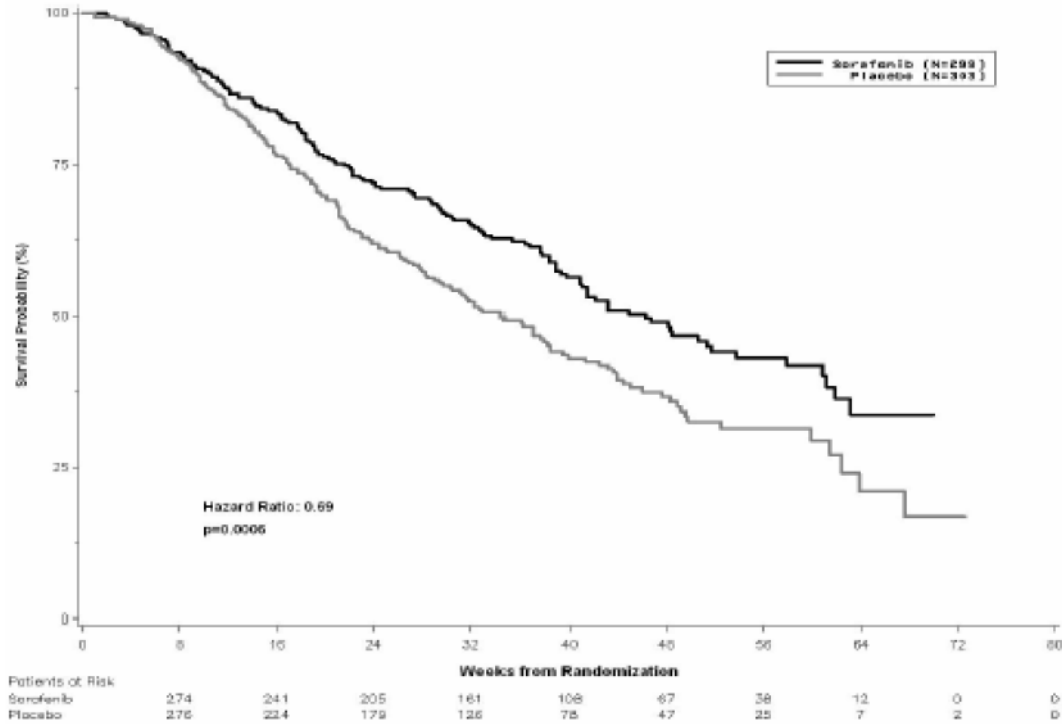
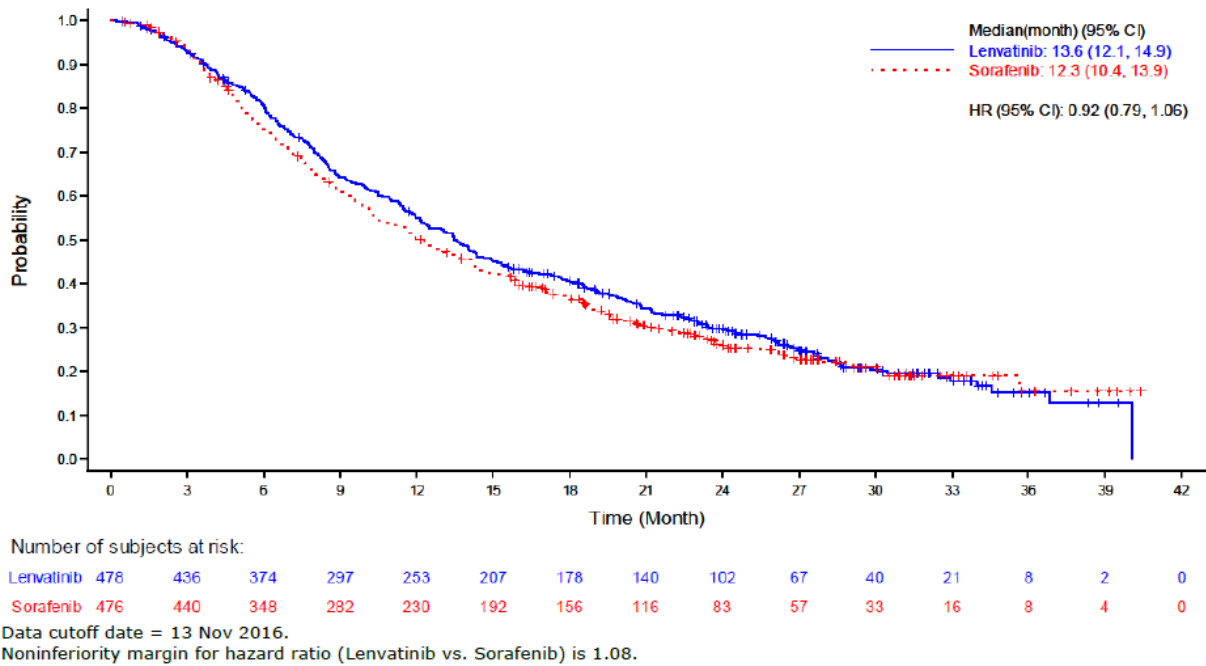


Figura 3. Corbes de Kaplan – Meier (extreta de l'EPAR) de SG en ITT (assaig REFLECT)



En una anàlisi *post hoc*¹⁰ es va investigar la SG en els pacients tractats amb lenvatinib o sorafenib, i que van rebre tractament posterior durant el temps de seguiment de supervivència posterior. A més, es va avaluar la SG en pacients responsius i que van rebre tractaments posteriors.

Dels 954 pacients inclosos en l'assaig REFLECT, 340 van rebre un segon tractament durant el període de seguiment: 156 (32,6%) en el grup lenvatinib i 184 (38,7%) en el grup sorafenib. En el grup lenvatinib, el fàrmac més freqüentment iniciat com a segona línia va ser sorafenib; en canvi, els pacients tractats amb sorafenib iniciaven tractament de segona línia amb sorafenib o amb teràpies experimentals. La taula 10 resumeix les diferents opcions de tractament en segona línia.

Taula 10. Opcions de tractament en segona línia durant el període de seguiment de l'assaig REFLECT		
Tractaments iniciats durant el període de seguiment, n (%)	Sorafenib (n = 476)	Lenvatinib (n = 478)
Qualsevol fàrmac	184 (38,7)	156 (32,6)
Sorafenib	56 (11,8)	121 (25,3)
5-fluorouracil	26 (5,5)	20 (4,2)
Cisplatí	23 (4,8)	18 (3,8)
Fàrmac en investigació*	45 (9,5)	15 (3,1)
Oxaliplatí	22 (4,6)	14 (2,9)
Doxorubicina	19 (4,0)	7 (1,5)
Capecitabina	11 (2,3)	7 (1,5)
Gemcitabina	14 (2,9)	7 (1,5)
Cabozantinib	11 (2,3)	0 (0)
*11 pacients del grup lenvatinib i 15 pacients del grup sorafenib van rebre posteriorment "immunoteràpia en investigació" i no es disposa de més informació.		

La SG dels pacients dels grups lenvatinib i sorafenib que van rebre tractament posterior va ser de 20,8 i 17,0 mesos, respectivament (HR 0,87: IC 95% 0,67 – 1,14). Per als pacients no tractats posteriors, els resultats de SG van ser d'11,5 i 9,1 mesos, respectivament. Del subgrup de pacients responsius (43 en el grup lenvatinib i 16 en el grup sorafenib), la SG va ser de 25,7 mesos i 22,3 mesos.

6. Avaluació de la seguretat^{2-5, 8-10, 12}

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de sorafenib ha estat avaluada en més de 10.000 pacients tractats amb sorafenib (en monoteràpia o en combinació amb altres quimioteràpies) en assaigs clínics. Les dades de seguretat de sorafenib en CHC en aquest informe provenen principalment de l'estudi SHARP. Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica de sorafenib com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: infeccions, limfopènia, anorèxia, hipofosfatèmia, hemorràgia (incloses hemorràgia gastrointestinal, de vies respiratòries i cerebrals), hipertensió arterial, diarrea, nàusees, vòmits, restrenyiment, pell seca, exantema, alopecia, eritrodisestèsia palmoplantar, eritema, pruija, artràlgia, fatiga, dolor (abdominal, bucal, ossi, tumoral i cefalea), febre, pèrdua de pes, augment d'amilasa i de lipasa.

La seguretat de lenvatinib ha estat avaluada en més de 1.500 pacients, en 16 estudis amb diferents indicacions (incloent-hi carcinoma diferenciat de tiroïdes, carcinoma de cèl·lules renals i CHC). Les dades de seguretat en CHC estan basades en els 476 pacients que van rebre una dosi de lenvatinib en l'estudi REFLECT. Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica de lenvatinib com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: infecció de vies urinàries, trombocitopènia, leucopènia, neutropènia, hipotiroïdisme, hipocalcèmia, hipopotassèmia, pèrdua de pes, hipoorèxia, insomni, mareigs, cefalea, disgèusia, hemorràgia (qualsevol localització), hipertensió arterial, hipotensió arterial, disfonia, diarrea, dolor abdominal, vòmits, nàusees, estomatitis, dolor bucal, restrenyiment, dispèpsia, sequedat de boca, augment de bilirubina, ALT i AST, hipoalbuminèmia, eritrodisestèsia palmoplantar, borradura cutània, alopecia, dolor (lumbàlgia, artràlgies, miàlgies, en extremitats), proteïnúria, fatiga, astènia i edema perifèric.

Esdeveniments adversos més freqüents

*** Assaig SHARP:**

La majoria dels pacients (> 95%) en ambdós grups de tractament va presentar un esdeveniment advers (EA). Es va relacionar amb major freqüència amb el fàrmac d'estudi (79,5%) que amb el grup placebo (52,3%). Els EA reportats en pacients en tractament amb sorafenib van ser predominantment de grau 1-2 i de tipus gastrointestinal, constitucional i dermatològic. La diarrea, la pèrdua de pes, l'eritrodisestèsia palmoplantar, l'alopecia, l'anorèxia i la disfonia van ser estadísticament superiors en el grup sorafenib respecte a placebo.

*** Assaig REFLECT:**

La majoria de pacients (> 98%) va presentar un EA en ambdós grups, la majoria d'ells relacionats amb el fàrmac d'estudi (> 90%). Els EA més freqüentment reportats en el grup lenvatinib respecte al grup sorafenib i estadísticament significatius van ser símptomes constitucionals (pèrdua de pes, hipoorèxia, lumbàlgia), gastrointestinals (nàusees, vòmits, restrenyiment), i altres com hipertensió arterial, hipotiroïdisme, plaquetopènia, proteïnúria, disfonia, ascites o edema. La toxicitat cutània (borradura cutània, alopecia, descamació i eritrodisestèsia palmoplantar) i la diarrea van ser superiors en el grup sorafenib, de manera similar a l'estudi SHARP.

La proporció de pacients que va rebre altra medicació concomitant va ser similar entre grups de tractament (> 95%). Ambdós grups presentaven tractament antihipertensiu concomitant (72,8% en el grup lenvatinib i 67,6% en el grup sorafenib). Es va observar un augment d'ús de levotiroxina en el grup lenvatinib (13,6% vs. 4,6%), i de loperamida i agents dermatològics emol·lients en el grup sorafenib.

Taula 11. Resum dels EA en els assaigs SHARP i REFLECT

	Sorafenib: estudi SHARP		Lenvatinib: estudi REFLECT	
	Sorafenib (N = 297)	Placebo (N = 302)	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
Qualsevol EA (n, %)	290 (97,6)	291 (96,4)	470 (98,7)	472 (99,4)
EA relacionat amb el tractament	236 (79,5)	158 (52,3)	447 (93,9)	452 (95,2)
EA greus	153 (51,5)	164 (54,3)	205 (43,1)	144 (30,3)
EA greus relacionats amb el tractament	40 (13,5)	28 (9,3)	84 (18)	48 (10)
EA que causen la retirada permanent del tractament	94 (31,6)	107 (35,4)	94 (19,7)	69 (14,5)

Taula 12. Freqüència (%) dels EA de qualsevol grau més freqüents

Freqüència (%) de l'EA	Sorafenib: estudi SHARP		Lenvatinib: estudi REFLECT	
	Sorafenib (N = 297)	Placebo (N = 302)	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
Fatiga	22	16	29,6	25,1
Pèrdua de pes	9	1	30,9	22,3
Alopècia	14	2	2,9	25,1
Pell seca	8	4	ND	ND
Eritrodisestèsia palmoplantar	21	3	26,9	52,4
Pruïja	8	7	ND	ND
Rash cutani o descamació	16	11	9,7	16,0
Anorèxia	14	3	34,0	26,7
Diarrea	39	11	38,7	46,3
Nàusees	11	8	19,5	14,3
Vòmits	5	3	16,2	7,6
Disfonia	6	1	23,7	12,0
Hipertensió arterial	5	2	42,2	30,3
Dolor abdominal	8	3	17,0	18,3
Hemorràgia	7	4	ND	ND
Hipofosfatèmia	35	11	ND	ND
Proteïnúria	ND	ND	24,6	11,4
Plaquetopènia	ND	ND	18,3	12,2
Hipotiroïdisme	ND	ND	16,4	1,7
Restrenyiment	ND	ND	16,0	10,9
Augment de bilirubina	ND	ND	14,9	13,3
Pirèxia	ND	ND	14,5	13,3
Ascites	ND	ND	14,3	9,3
Edema perifèric	ND	ND	13,9	6,9
Augment AST	ND	ND	13,7	16,8
Augment ALT	ND	ND	11,1	10,9
Estomatitis	ND	ND	9,5	11,8
Lumbàlgia	ND	ND	10,5	6,5
Astènia	ND	ND	11,3	10,1

*Sorafenib aporta EA > 5%; lenvatinib aporta EA > 10%. Marcats en negreta on hi ha augment estadísticament significatiu.

Esdeveniments adversos greus

***Assaig SHARP:**

En el grup sorafenib es va notificar en major freqüència infart agut de miocardi, anèmia, insuficiència hepàtica, hipofosfatèmia i anorèxia.

- Infart agut de miocardi: es va notificar en 8 pacients del grup sorafenib i en 4 del grup placebo, tots considerats greus i la majoria d'ells de grau 3 o 4. Dos esdeveniments es van considerar relacionats amb el fàrmac en el grup sorafenib.
- Esdeveniments hepatobiliars: es van notificar 34 casos d'insuficiència hepàtica en el grup sorafenib i 23 casos en el grup placebo, la majoria d'ells greus (21 i 14, respectivament). Només un cas en el grup sorafenib es va considerar relacionat amb el fàrmac.
- Hipofosfatèmia: es va observar hipofosfatèmia en 96 (34,9%) pacients tractats amb sorafenib i en 30 (11,2%) dels pacients tractats amb placebo. La hipofosfatèmia va ser grau 3 en 29 pacients del grup sorafenib, enfront dels 6 del grup placebo. No es van observar hipofosfatèmies de grau 4.

***Assaig REFLECT:**

En el grup lenvatinib es va notificar en major freqüència toxicitat hepàtica (en forma d'encefalopatia hepàtica, insuficiència hepàtica, augment de bilirubina, icterícia colestatàtica), toxicitat general (hipoorèxia, malestar general, astènia), símptomes gastrointestinals (vòmits, diarrea, hemorràgia per varius esofàgiques), i altres com dispnea o sèpsia.

- 40 (8,4%) pacients del grup lenvatinib i 13 (2,7%) pacients del grup sorafenib van presentar encefalopatia hepàtica, que va ser greu en 26 i 9 pacients, i relacionada amb el tractament en 18 i 4 pacients, respectivament. 4 pacients del grup lenvatinib van presentar encefalopatia hepàtica de grau 5. La proporció de pacients amb cirrosi basal va ser superior en pacients que van presentar encefalopatia hepàtica que la població general.
- 17 (3,6%) pacients del grup lenvatinib i 12 (2,5%) del grup sorafenib van presentar insuficiència hepàtica, que va ser de grau 5 en 12 i 2 casos, i va ser relacionada al tractament en 6 i 3 casos, respectivament.
- Els pacients tractats amb lenvatinib i que van desenvolupar EH o IH tenien una funció hepàtica pitjor que la població general de lenvatinib i que els pacients tractats amb sorafenib que van desenvolupar EH o IH. Finalment, es va observar més freqüentment EH en pacients ≥ 75 anys.

Els EA d'especial interès inclouen hepatotoxicitat, pancreatitis, tromboembolisme arterial o venós, disfunció cardíaca, perforació gastrointestinal i formació de fístules, hemorràgies, hipertensió arterial, hipocalcèmia, hipotiroïdisme, síndrome PRES, proteïnúria, prolongació de l'interval QTc i esdeveniments renals.

Modificació de la posologia i discontinuacions per esdeveniments adversos

***Assaig SHARP:**

La taxa de discontinuació del fàrmac d'estudi per EA va ser similar en els grups sorafenib i placebo (31,6% i 35,4%, respectivament). No es van observar diferències per edat o sexe en la discontinuació per EA. Els EA més freqüents de la discontinuació de sorafenib van ser gastrointestinals (6%), fatiga (5%) i disfunció hepàtica (5%).

Les reduccions de dosi per EA van ocórrer en el 26% dels pacients tractats amb sorafenib i en el 7% del grup placebo: les causes més freqüents de reducció de dosi en el grup sorafenib van ser diarrea (8%), eritrodisestèsia palmoplantar (5%) i rash o descamació cutània (3%). De manera similar, les interrupcions de dosi per EA van ser del 51,5% i 33,3% en els grups sorafenib i placebo, respectivament.

Els EA relacionats amb el tractament que van causar la discontinuació permanent del tractament van ocórrer en 34 (11%) pacients del grup sorafenib i en 15 (5%) pacients del grup placebo. La causa més freqüent de discontinuació permanent en el grup sorafenib van ser la fatiga (14; 4,7%) i la disfunció hepàtica (14; 4,7%).

***Assaig REFLECT:**

Els EA van causar la modificació del tractament amb lenvatinib i sorafenib en 294 (61,8%) i 264 (55,6%) pacients, respectivament. Els EA emergents relacionats amb el tractament del grup lenvatinib van ser la causa d'interrupció, reducció de dosi i discontinuació en 248 (52,1%), 184 (38,7%) i 94 (19,7%) pacients, respectivament. En el grup sorafenib, van ocórrer en 193 (40,6%), 185 (38,9%) i 69 (14,5%) pacients.

Morts

***Assaig SHARP:**

Durant l'assaig, es van produir 165 morts: 68 (23%) en el grup sorafenib i 97 (32%) en el grup placebo, la majoria per progressió de la malaltia (55 i 68, respectivament). 6 (2%) casos d'èxits es van atribuir al placebo i 4 (1,3%) casos letals en el grup sorafenib es van atribuir al fàrmac: es va observar un cas de cada de hemorràgia digestiva per varius esofàgiques, hemorràgia intraabdominal, isquèmia arterial visceral i insuficiència renal prerenal.

***Assaig REFLECT:**

Durant l'assaig, es van produir 350 morts en el grup lenvatinib i 350 en el grup sorafenib, la majoria (274 i 284, respectivament) per progressió de la malaltia. 12 pacients tractats amb lenvatinib i 6 pacients tractats amb sorafenib van ser èxits durant el tractament, i es van relacionar amb el fàrmac. Es va notificar insuficiència hepàtica (4 casos i 1 cas, respectivament), insuficiència respiratòria (2 i 1) i hemorràgia cerebral (3 i 1).

Altres

***Estudi GIDEON:¹²**

L'estudi GIDEON (*Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib*) és un estudi observacional prospectiu basat en un registre de pacients amb CHC tractats amb sorafenib, amb l'objectiu d'avaluar la seguretat i tolerabilitat de sorafenib en aquells pacients amb insuficiència hepàtica.

Es van incloure 3.202 pacients de 39 països: la funció hepàtica segons l'escala de Child-Pugh va ser A en un 73% (n = 1968) dels pacients, B en un 25% (n = 666) i C en un 3% (n = 74). La mediana d'edat era de 64 anys en pacients C-P A, i de 61 anys en pacients C-P B. La majoria eren homes.

La incidència d'EA va ser comparable en pacients amb funció hepàtica C-P A i B, tot i que els EA greus van ser més freqüents en pacients amb C-P B. Les reaccions adverses més freqüentment descrites van ser la diarrea, l'eritrodisestèsia palmoplantar i la fatiga, de manera similar entre grups excepte per a l'eritrodisestèsia palmoplantar que va ser més freqüent en el subgrup C-P A. La majoria d'EA greus van aparèixer durant les primeres 4 setmanes de tractament.

L'estudi va mostrar que el perfil de seguretat de sorafenib era manejable en aquells pacients amb funció hepàtica conservada i alterada, suggerint que sorafenib pot ser una opció de tractament vàlida per a alguns pacients amb insuficiència hepàtica.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions²⁻³

Contraindicacions:

Per a ambdós fàrmacs, la contraindicació principal és la hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients detallats en la fitxa tècnica. A més, lenvatinib està contraindicat durant la lactància.

Les taules 13 i 14 resumeixen les interaccions i les precaucions de sorafenib i lenvatinib.

Taula 13. Interaccions	
Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
<p><u>Interaccions amb sorafenib:</u> Fàrmacs inductors de CYP3A4 i/o glucuronidació (rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital i dexametasona) poden augmentar el metabolisme i reduir les concentracions de sorafenib. Sorafenib ha demostrat inhibir la P-glicoproteïna (P-gp) <i>in vitro</i>: no pot descartar-se un augment de les concentracions plasmàtiques de substrats de la P-gp en tractament amb sorafenib. La coadministració de sorafenib amb paclitaxel, capecitabina, 5-fluorouracil, doxorubicina, irinotecan i docetaxel va augmentar l'exposició del fàrmac citotòxic, tot i que se'n desconeix la rellevància clínica d'aquestes troballes. Es recomana precaució en administrar sorafenib conjuntament amb docetaxel. La neomicina interfereix amb el cicle enterohepàtic de sorafenib, resultant en una disminució mitjana de l'exposició del 54%. No s'han estudiat els efectes amb altres antibiòtics.</p> <p><u>No interaccions amb sorafenib:</u> És improbable que es produeixin interaccions farmacocinètiques clíniques de sorafenib amb inhibidors de CYP3A4, que sorafenib sigui un inhibidor ni un inductor de CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, o inductor de CYP1A2. <i>In vitro</i>, sorafenib va inhibir UGT1A1 i UGT1A9 (es desconeix la rellevància clínica); va inhibir CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9 <i>in vitro</i> amb una potència similar, però no es va correlacionar amb els resultats dels assaigs clínics farmacocinètics. Sorafenib no va demostrar efectes clínicament rellevants en la farmacocinètica de gemcitabina, derivats del platí o ciclofosfamida.</p>	<p><u>Efecte d'altres fàrmacs sobre lenvatinib:</u> La coadministració de lenvatinib, carboplatí i paclitaxel no va tenir un impacte significatiu en la farmacocinètica de cap dels tres fàrmacs.</p> <p><u>Efecte de lenvatinib sobre altres fàrmacs:</u> No s'espera cap interacció farmacològica significativa entre lenvatinib i altres substrats de CYP3A4 i P-gp.</p> <p><u>Anticonceptius orals:</u> Es desconeix si lenvatinib pot reduir l'eficàcia dels anticonceptius hormonals. Per tant, les usuàries han d'utilitzar també un mètode de barrera.</p>

Taula 14. Precaucions dels EA de qualsevol grau més freqüents	
Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Hipertensió arterial: s'ha observat un augment de la incidència d'hipertensió arterial, normalment a l'inici del tractament. Es recomana un adequat control tensional abans d'iniciar el tractament i un control regular durant el tractament. En cas d'aparició, es recomana iniciar tractament segons la pràctica clínica habitual.	
En cas d'hipertensió arterial greu o persistent, o crisis hipertensives a pesar del tractament correcte, s'ha de considerar la interrupció permanent.	Es recomana el seu monitoratge la primera setmana, bisetmanal els dos primers mesos i posteriorment mensual. A la fitxa tècnica s'especifiquen les recomanacions de tractament i ajustament de dosis de lenvatinib.
Aneurismes i disseccions arterials: l'ús d'inhibidors de VEGF pot promoure la formació d'aneurismes i/o disseccions arterials. S'ha d'avaluar el balanç risc-benefici en pacients amb factors de risc o antecedents d'aneurisma.	
Allargament de l'interval QT/QTc: s'ha demostrat que sorafenib i lenvatinib produeixen un allargament de l'interval QT/QTc, que pot comportar un augment de risc d'arítmies ventriculars. S'ha de monitorar per ECG a l'inici i de forma periòdica durant el tractament, en especial en pacients d'alt risc (síndrome de QT llarga congènita, insuficiència cardíaca congestiva, dosis acumulatives altes d'antraciclina, bradiarítmies, i fàrmacs antiarítmics o que allarguin el QT). Cal monitorar l'equilibri hidroelectrolític (potassi, calci, magnesi) i corregir-ne els dèficits que puguin aparèixer abans i durant el tractament. Lenvatinib: ajustar o interrompre en funció de la gravetat, presència de canvis en l'ECG i persistència de la hipocalcèmia. Suspendre quan $QTc > 500$ ms, i reiniciar a una dosi reduïda quan el QTc sigui < 480 ms o torni al valor inicial.	
Cicatrització de ferides: lenvatinib i sorafenib poden afectar negativament al procés de curació de ferides, a pesar que no hi ha estudis formals. Com a precaució es recomana la interrupció transitòria en pacients sotmesos a cirurgies majors. Es disposa d'escassa experiència sobre l'interval de temps abans de reiniciar el tractament.	
Toxicitats dermatològiques: les més freqüents són l'eritrosistèsia palmoplantar i l'exantema, que solen ser de grau 1-2 i en general apareixen durant les primeres sis setmanes de tractament. El control pot incloure tractament simptomàtic tòpic, interrupció temporal de tractament i/o modificació de la dosi; en casos greus o persistents pot ser necessària la suspensió del tractament.	Hepatotoxicitat: s'han notificat casos d'encefalopatia hepàtica i IH (algunes mortals) amb una freqüència major als pacients tractats amb sorafenib, amb un augment del risc en pacients amb ≥ 75 anys, menor reserva hepàtica i/o major càrrega tumoral. Existeixen dades molt limitades en pacients amb IH moderada i no n'existeixen en IH greu: com s'elimina per via hepàtica, s'espera un augment d'exposició. Es recomana una supervisió minuciosa de la seguretat general dels pacients amb IH lleu/moderada, amb proves de funció hepàtica a l'inici, bisetmanal els dos primers mesos i posteriorment mensual. En cas d'hepatotoxicitat, pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac.
Isquèmia cardíaca i/o infart: s'ha observat un augment de la incidència d'esdeveniments isquèmics cardíacs. S'ha de considerar una interrupció temporal o permanent.	Proteinúria: s'han notificat casos, normalment a l'inici del tractament. Es recomana un monitoratge periòdic: si es detecta proteinúria $\geq 2+$ en una tira reactiva d'orina, pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac. S'ha descrit síndrome nefròtica, que obliga a la suspensió del fàrmac.
Hemorràgia: pot produir-se un augment del risc d'hemorràgies després de l'administració de sorafenib. Si un esdeveniment hemorràgic necessita d'intervenció mèdica, és recomanable considerar la interrupció permanent del fàrmac.	Hemorràgia: s'han descrit casos d'hemorràgia greu associada a tumors (alguns mortals) en diferents localitzacions: cerebrals (amb metastasi o sense), pulmonars, abdominals, etc. En alguns casos l'hemorràgia ha estat secundària a la reducció tumoral i a la formació de fístules. En pacients amb cirrosi, la detecció i tractament de varius esofàgiques s'ha de fer abans d'iniciar el tractament amb lenvatinib. Pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac.
Perforació gastrointestinal: és un efecte advers poc freqüent ($< 1\%$) i s'ha d'interrompre el tractament.	Perforació gastrointestinal i formació de fístules: s'han notificat casos de perforació gastrointestinal o fístules. En la majoria dels casos els pacients presentaven factors de risc (radioteràpia o cirurgia prèvia). Pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac.

<p><u>Hipoglucèmia</u>: s'han notificat casos d'hipoglucèmia, en alguns casos simptomàtics i que han requerit ingrés: es recomana interrompre sorafenib temporalment. Els nivells de glucosa en diabètics han de controlar-se de forma regular per avaluar ajustar la dosi del fàrmac hipogluceiant.</p>	<p><u>Fístula no gastrointestinal</u>: els pacients tractats presenten un major risc de desenvolupar fistules traqueals, traqueoesofàgiques, esofàgiques, cutànies, ginecològiques i pneumotòrax per fístula broncopulmonar. La cirurgia i/o radioteràpia prèvies poden ser factors contribuents. No s'ha d'iniciar tractament en pacients amb fistules per evitar el seu empitjorament, i s'ha de suspendre de manera definitiva en pacients amb afectació esofàgica o traqueobronquial, o qualsevol fístula grau 4.</p>
<p><u>IH</u>: no es disposa de dades en pacients amb IH greu. Com que sorafenib s'elimina principalment per via hepàtica, l'exposició pot augmentar en aquests pacients.</p>	<p><u>Tromboembolisme arterial</u>: s'han notificat casos (ictus, accident isquèmic transitori, infart de miocardi). Lenvatinib no s'ha estudiat en pacients que hagin patit un tromboembolisme en els 6 mesos previs i s'ha d'utilitzar amb precaució avaluant el balanç risc-benefici. S'ha de suspendre el tractament després d'un esdeveniment trombòtic arterial.</p>
<p><u>Coadministració de warfarina</u>: alguns pacients tractats amb warfarina van presentar esdeveniments hemorràgics poc freqüents o augment de l'INR. És necessari controlar regularment l'INR.</p>	<p><u>Disfunció cardíaca</u>: s'han notificat casos d'insuficiència cardíaca (< 1%) i disminució de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre. S'ha de vigilar qualsevol signe o símptoma suggestiu, ja que pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac.</p>
	<p><u>Diarrea</u>: s'han notificat freqüentment casos, principalment durant les primeres setmanes de tractament. S'ha d'iniciar tractament mèdic immediat per evitar la deshidratació, així com suspendre el fàrmac en cas de diarrea grau 4 o persistent a pesar del tractament.</p>
	<p><u>IR</u>: s'han notificat casos principalment de tipus prerenal per la deshidratació/hipovolèmia de la toxicitat gastrointestinal. Pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac. S'ha d'ajustar la dosi inicial en cas d'IR greu.</p>
	<p><u>Síndrome d'encefalopatia posterior reversible</u>: s'han notificat casos (< 1%). Es manifesta en forma de cefalea, crisis epilèptiques, letargia, confusió, ceguera i altres trastorns neurològics o visuals. Pot acompanyar-se d'hipertensió arterial. És necessari fer una ressonància magnètica per a la confirmació diagnòstica. Pot ser necessari interrompre, ajustar o suspendre el fàrmac.</p>
	<p><u>Disfunció tiroïdal</u>: s'han notificat casos d'hipotiroïdisme, ja que lenvatinib afecta el tractament supressor exogen de la TSH. Es recomana vigilar la funció tiroïdal (per TSH) abans i durant el tractament. S'ha de tractar segons la pràctica clínica habitual per mantenir el pacient eutiroïdal.</p>

6.3. Pla de gestió de riscos⁴⁻⁵

El Pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants, i es troba resumit en la taula 15.

Taula 15. Pla de gestió de riscos de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Riscos identificats	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicitat dermatològica - Hipertensió arterial - Síndrome d'encefalopatia posterior reversible - Hemorràgies - Infart agut de miocardi - Hipofosfatèmia - Augments d'amilasa i lipasa 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensió arterial - Proteïnúria - Insuficiència renal - Hipopotassèmia - Insuficiència cardíaca - Síndrome d'encefalopatia posterior reversible - Hepatotoxicitat - Esdeveniments hemorràgics - Esdeveniments tromboembòlics arterials - Allargament de l'interval QTc - Hipocalcèmia - Hipotiroïdisme - Perforació gastrointestinal i fistules gastrointestinals - Formació de fistules no gastrointestinals
Riscos potencials	<ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis simptomàtica - Ictus isquèmic - Carcinoma escamós de pell i queratoacantoma - Insuficiència cardíaca - Alteració en la cicatrització de ferides - Perforació gastrointestinal - Embaràs - Lactància 	<ul style="list-style-type: none"> - Esdeveniments tromboembòlics venosos - Resultats anormals de l'embaràs - Excreció de lenvatinib en la llet materna - Fertilitat masculina i femenina - Anomalies òssies i dentàries en població pediàtrica - Alteració en la cicatrització de ferides - Malaltia pulmonar intersticial i condicions similars - Potencial de lenvatinib com a inductor i/o inhibidor del metabolisme de fàrmacs mediat per CYP3A4
Manca d'informació	<ul style="list-style-type: none"> - Seguretat en població pediàtrica 	<ul style="list-style-type: none"> - Ús en IH greu - Ús en IR greu - Ús en ètnies diferents de caucàsica i asiàtica - Ús a llarg termini
Activitats proposades	<ul style="list-style-type: none"> - Activitats de farmacovigilància rutinària - Qüestionaris de seguiment d'EA greus (síndrome de Steven-Johnson, síndrome de Lyell, crisi hipertensiva, infart agut de miocardi, síndrome d'encefalopatia posterior reversible, ictus isquèmic, pancreatitis, etc.) - Estudi de fase I pediàtric del grup CTEP Children's Oncology Group 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudi d'interaccions farmacològiques - Estudi de farmacocinètica en voluntaris sans i pacients amb IR i IH - Estudi d'hepatotoxicitat i seguretat global en condicions de pràctica clínica habitual (inclosos pacients amb IH moderada C-P B) a la Unió Europea

7. Validesa interna i aplicabilitat

Taula 16. Característiques dels assaigs pivots de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib: estudi SHARP	Lenvatinib: estudi REFLECT
Disseny i comparador	El disseny de l'assaig SHARP és adequat, es tracta d'un assaig clínic fase III enfront de placebo, ja que en el moment que es va dur a terme no hi havia cap tractament d'elecció en primera línia en el CHC avançat. L'ús de placebo permetia l'emascarament durant l'assaig.	El disseny de l'assaig REFLECT és adequat, ja que es tracta d'un assaig clínic fase III de no inferioritat amb el tractament de primera línia en el CHC avançat (sorafenib). La posologia diferent no permet que l'estudi sigui amb cegament doble.
Variables i tipus d'anàlisi	La SG es considera un objectiu primari adequat per demostrar el benefici clínic en el context de tractament de primera línia del CHC. El TPS es considera una variable acceptable que té en compte l'evolució de la malaltia i l'impacte sobre la simptomatologia del pacient. Els objectius secundaris es consideren adequats per ser rellevants en el context de la població en estudi.	La SG es considera un objectiu primari adequat per demostrar la no inferioritat de lenvatinib respecte a sorafenib en el de tractament de primera línia del CHC. Els objectius secundaris es consideren adequats per ser rellevants en el context de la població en estudi. Tot i tractar-se d'un assaig clínic obert, no es considera que hi hagi risc de biaix en la variable principal.
Característiques de la població	Els grups de l'estudi SHARP van estar ben balancejats respecte a l'ECOG basal, a les característiques de la malaltia hepàtica i al tractament previ. La població presenta un clar predomini caucàsic i masculí. Pocs pacients van rebre quimioteràpia citotòxica prèvia.	Els grups de l'estudi REFLECT van estar ben balancejats respecte a l'ECOG basal, a les característiques de la malaltia hepàtica i al tractament previ, a excepció dels valor d'alfa-fetoproteïna i d'infecció per VHC (a favor del grup sorafenib). La població presenta un clar predomini asiàtic i masculí. La proporció de pacients cirròtics de l'assaig REFLECT (49%) va ser menor que en la pràctica clínica habitual (al voltant del 70%), així com l'etiologia principal del CHC va ser la infecció per VHB (VHC +/- alcohol en el nostre medi).
Rellevància clínica dels resultats	Es va assolir un resultat en la SG (HR = 0,69 [IC 95%: 0,56 – 0,87]) que correspon a una reducció del risc relatiu del 31% a favor de sorafenib, i una diferència mediana de 2,8 mesos.	Es va assolir un resultat de no inferioritat de lenvatinib enfront de sorafenib en la SG (RR = 0,92 [IC 95%: 0,79 – 1,06]), sense assolir un resultat estadísticament significatiu en l'anàlisi de superioritat. No obstant, lenvatinib va mostrar superioritat en les variables secundàries que no es van traduir en un augment de la supervivència.
Aplicabilitat	En tractar-se d'una malaltia en estadi avançat, quimioresistent i amb poques opcions terapèutiques disponibles, el resultat es considera rellevant. No es permetia el disseny creuat dels pacients del grup placebo a sorafenib.	En tractar-se d'una malaltia en estadi avançat, quimioresistent i amb poques opcions terapèutiques disponibles, el resultat es considera rellevant. Els tractaments posteriors a sorafenib/lenvatinib poden haver afectat els resultats de SG.
Seguretat	Els EA comuns més freqüentment observats en els assaigs de sorafenib i lenvatinib van ser pèrdua de pes, anorèxia i hipertensió arterial. De manera general, el perfil de seguretat d'ambdós fàrmacs es considera manejable.	

	En l'assaig SHARP, els EA més freqüentment descrits en el grup sorafenib enfront de placebo van ser alopecia, eritrodiesestèsia palmoplantar, diarrea i hipofosfatèmia.	En l'assaig REFLECT, els EA més freqüentment descrits en el grup lenvatinib respecte a sorafenib van ser nàusees, vòmits, disfonia, proteïnúria, hipotiroïdisme, hepatotoxicitat.
Trets diferencials	Població predominantment caucàsica i ≥ 65 anys. Major percentatge de pacients C-P B i de pacients cirròtics.	Població predominantment asiàtica i < 65 anys. L'estudi REFLECT aporta resultats de qualitat de vida. Els criteris d'exclusió de l'estudi REFLECT van ser més estrictes que en l'estudi SHARP, fet que podria comprometre la validesa externa de l'estudi.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb sorafenib i lenvatinib.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 17. Cost de sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Presentació	Comprimits recoberts amb pel·lícula, de 200 mg; 112 comprimits	Càpsules dures de 4 mg; 30 càpsules
Preu envàs / preu unitari †	Envàs: 3.403,67 € Unitari: 30,39 €/comprimint	Envàs: 1.803,62 € Unitari: 60,12 €/càpsula
Posologia	2 comprimits cada 12 h	< 60 kg: 2 comprimits cada 24 h ≥ 60 kg: 3 comprimits cada 24 h
Nombre envasos/any	13	25-37
Cost per cicles de tractament §	12.593,58 € (3,7 mesos)	20.561,27 – 30.841,90 € (5,7 mesos)
Cost tractament anual	44.247,71 €	45.090,50 – 66.733,94 €
Cost incremental anual ¥	Referència	+842,79 a 22.486,23 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), a data de juliol de 2020 (PVL notificat + IVA4%) – % RD.

§ Basat en la mediana de durada de tractament de sorafenib i lenvatinib en l'assaig REFLECT.⁹

¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Dades pròpies del Registre de Pacients Tractats de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (RPT-MHDA) extretes al gener de 2021 mostren una durada mitjana del tractament amb sorafenib de 294,6 dies (9,8 mesos).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 18. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any		
0. Població de referència (habitants)		7.600.267 ^(a)
B. Incidència crua de CHC	17,8 casos per 100.000 habitants	1353
C. CHC avançat	18,8%	254
D. Pacients candidats a tractament amb sorafenib / lenvatinib	70-75%	175-190
(a) Població catalana segons l'IDESCAT, consultat novembre 2019. (b) AEMPS. IPT lenvatinib (gener 2020). ¹ (c) Registre multicèntric espanyol de pacients amb CHC (2008-2009). ¹³ (d) Opinió d'experts.		

La població diana anual de candidats al tractament amb sorafenib i lenvatinib, en pacients amb CHC avançat, s'estima que és de 175-190 pacients en l'àmbit de Catalunya. Tenint en compte només el cost, l'impacte pressupostari per al CatSalut seria de **7.743.349,25 – 12.679.448,6 €**.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.**¹⁴ Hepatobiliary Cancers Version 4.2020: recomanen com a primera línia l'ús de sorafenib en pacients amb funció hepàtica Child-Pugh A o B (7 punts), i lenvatinib en pacients amb funció hepàtica Child-Pugh A (recomanació categoria 1). Com a alternativa als fàrmacs inhibidors de tirosina-cinasa en primera línia, recomanen atezolizumab + bevacizumab en pacients amb funció hepàtica Child-Pugh A (categoria 1).
- **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.**¹⁵ Hepatocellular carcinoma (2018): a pesar que en el moment de la publicació de la guia lenvatinib no havia estat aprovat per l'EMA, recomanen com a tractament de primera línia sorafenib i lenvatinib (evidència I, A).
- **ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale:** sorafenib i lenvatinib no han estat avaluats per la ESMO utilitzant l'escala de la magnitud del benefici clínic. L'avaluació pròpia seguint les instruccions puntua sorafenib amb 2 punts que correspon a absència de benefici clínic substancial (formulari 2A: tractaments sense intenció curativa amb objectiu primari de SG). De manera similar, lenvatinib va obtenir una puntuació de 2 punts, utilitzant els formularis 2A i 2C (formulari 2C: tractaments sense intenció curativa amb objectiu primari diferent de SG o SLP, o estudis de no-inferioritat), que correspon també a absència de benefici clínic substancial..
- **EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma (2018):**¹⁶ sorafenib ha demostrat ser efectiu en primera línia, mentre que regorafenib ha demostrat eficàcia en segona línia en pacients en progressió a pesar del tractament amb sorafenib. Lenvatinib ha demostrat no inferioritat respecte a sorafenib en primera línia, però no hi ha evidència del tractament de segona línia després de lenvatinib.

Informe de posicionament terapèutic

No es disposa d'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS sobre sorafenib en aquesta indicació.

L'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS,¹ amb data de 31 de gener de 2020, en les seves conclusions indica que lenvatinib és una opció terapèutica que no aporta un valor terapèutic afegit en el tractament dels pacients amb CHC avançat o no resecable que no han rebut tractament sistèmic previ amb una eficàcia similar a sorafenib i amb un perfil de seguretat que no és millor que el de sorafenib. Les consideracions finals del Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico conclouen que lenvatinib ha estat finançat en pacients amb CHC no tractat, avançat i no resecable en pacients adults amb insuficiència hepàtica C-P grau A i un ECOG de 0 o 1. L'elecció entre lenvatinib i sorafenib ha de tenir en consideració criteris d'eficiència.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 19. Recomanacions d'altres organismes sobre sorafenib i lenvatinib		
	Sorafenib (Nexavar®)	Lenvatinib (Lenvima®)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE; Anglaterra) ¹⁷⁻¹⁸	<p>06.09.2017: el tractament amb sorafenib està recomanat com una opció per al tractament del CHC avançat en pacients amb funció hepàtica C-P A, si la companyia proporciona el fàrmac dins l'acord comercial aprovat. Sorafenib podria complir criteris de tractament de final de vida, donada la curta expectativa de vida per la malaltia i que ofereix un mínim de 3 mesos de vida en comparació al tractament de suport.</p> <p>La ràtio incremental de cost-efectivitat (ICER) inicial va mostrar un valor per sobre de les 50.000 £ per QALY guanyat, fet que es va considerar un tractament no cost-efectiu. En una segona avaluació posterior amb la el grup Cancer Drugs Fund, l'ICER obtingut era inferior a 50.000 £ per QALY, i era considerat cost-efectiu tenint en compte el pes dels QALY en el final de vida.</p>	<p>19.12.2018: el tractament amb lenvatinib està recomanat com una opció per al tractament del CHC avançat, no tractat prèviament i no reseccable, en pacients adults amb funció hepàtica C-P A i ECOG 0-1, si la companyia proporciona el fàrmac dins l'acord comercial aprovat.</p> <p>El comitè va concloure que la ICER més plausible de lenvatinib en comparació amb sorafenib (inclosos els acords comercials confidencials per a ambdós fàrmacs) estan dins del rang normalment considerat acceptable per a l'ús dels recursos del NHS (el valor exacte d'ICER és confidencial).</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC; Escòcia) ¹⁹⁻²⁰	<p>04.12.2015: sorafenib està acceptat per a l'ús restringit de pacients amb CHC avançat que han progressat o no són aptes per a tractament quirúrgic o locoregional. Aquesta recomanació té en compte els beneficis del <i>Patient Access Scheme</i> que millora el balanç cost-efectivitat del fàrmac.</p>	<p>08.04.2019: lenvatinib està acceptat per al tractament en monoteràpia de pacients amb CHC avançat o no reseccable i que no hagin rebut tractament sistèmic previ. Aquesta recomanació té en compte els beneficis del <i>Patient Access Scheme</i> que millora el balanç cost-efectivitat del fàrmac.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH; Canadà) ²¹	No avaluat.	<p>24.07.2019: recomana el reemborsament de lenvatinib per al tractament de primera línia de pacients adults amb CHC no reseccable, funció hepàtica C-P A i ECOG 0-1, amb la condició que el pla públic de costos de lenvatinib no superi el pla de costos de sorafenib. El tractament continuarà fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS; França) ²²⁻²³	<p>05.03.2008: el Comitè de Transparència recomana la inclusió de sorafenib a la llista de medicaments reemborsables per l'assegurança nacional i en la llista de fàrmacs aprovats per a ús hospitalari i diversos serveis públics, a la dosi especificada en l'autorització de comercialització. Com que l'evidència es limita a una població amb bon pronòstic, l'extensió de l'efecte observat i el perfil de seguretat, es considera que sorafenib aporta una millora menor en el benefici real (IAB IV) per a aquests pacients seleccionats.</p>	<p>10.2019: consideren un benefici clínic insuficient com a tractament en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb CHC avançat o no reseccable que no han rebut tractament sistèmic previ.</p>
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG; Alemanya) ²⁴	No avaluat.	<p>13.02.2019: no es demostra el valor afegit de lenvatinib sobre sorafenib en el tractament en monoteràpia de pacients adults amb CHC avançat o no reseccable.</p>

Infarmed (Portugal)²⁶	No avaluat.	13.07.2020: lenvatinib no va demostrar superioritat respecte sorafenib en termes de SG però sí en les variables secundàries; tampoc es van identificar problemes significatius en seguretat. Lenvatinib va ser aprovat en la indicació aprovada per presentar un cost inferior al 10% respecte a sorafenib dins el pla de minimització de costos.
---	-------------	---

Glossari d'abreviacions

- BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.
- CHC: carcinoma hepatocel·lular.
- C-P: Child-Pugh.
- EA: esdeveniments adversos.
- EPAR: European Public Assessment Report.
- IC: interval de confiança
- IH: insuficiència hepàtica.
- INR: International Normalized Ratio.
- IR: insuficiència renal.
- ITT: intenció de tractar.
- NCICTC: National Cancer Institute's Common Terminology Criteria.
- NYHA: New York Heart Association.
- RR: risc relatiu.
- SG: supervivència global.
- SLP: supervivència lliure de progressió.
- TCM: taxa de control de la malaltia.
- TPS: temps fins a la progressió simptomàtica.
- TPT: temps fins a la progressió tumoral.
- TRO: taxa de resposta objectiva.
- SLM: supervivència lliure de malaltia.
- SNC: sistema nerviós central.
- VHB: virus de l'hepatitis B.
- VHC: virus de l'hepatitis C.

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, publicat el 31 de gener de 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x37864
2. Fitxa tècnica de Nexavar®, consultada per última vegada el 3 de juliol de 2020. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06342001/FT_06342001.pdf.
3. Fitxa tècnica de Lenvima®, consultada per última vegada el 3 de juliol de 2020. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1171218001/FT_1171218001.html
4. Nexavar® assessment report, European Medicines Agency publicada el 18 de desembre de 2007 i consultat per última vegada el 3 de juliol de 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/nexavar-h-c-690-ii-05-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
5. Lenvima® Assessment Report, European Medicines Agency, publicat el 22 d'octubre de 2018 i consultat per última vegada el 3 de juliol de 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. Fitxa tècnica de Nexavar®, Food and Drug Administration. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf
7. Fitxa tècnica de Lenvima®, Food and Drug Administration. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206947s007lbl.pdf
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.
9. Kudo M, Finn RS, 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;391:1163-73.
10. Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2020;9:93-104.
11. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. 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 Oncol. 2009;10:25-34.
12. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol. 2016;65(6):1140-7.
13. Varela M, Reig M, de la Mata M, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros Med Clin (Barc). 2010;134:569-76.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology10. Hepatobiliary Cancers Version 4.2020.
15. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 Suppl 4:iv238-55.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69:182-236.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sorafenib for treating Advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. Publicat el 6 de setembre de 2017. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/resources/sorafenib-for-treating-advanced-hepatocellular-carcinoma-pdf-82604966022853>
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. Publicat el 19 de desembre de 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/resources/lenvatinib-for-untreated-advanced-hepatocellular-carcinoma-pdf-82607016833989>

19. Scottish Medicines Consortium (SMC). Sorafenib (Nexavar®) for hepatocellular carcinoma, publicat el 4 de desembre de 2015. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2325/sorafenib_nexavar_2nd_resubmission_final_dec_2015_for_website.pdf
20. Scottish Medicines Consortium (SMC). Lenvatinib (Lenvima®) for hepatocellular carcinoma, publicat el 8 de març de 2019. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4318/lenvatinib-lenvima-final-march-2019-for-website.pdf>
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lenvatinib (Lenvima®) Unresectable Hepatocellular Carcinoma – pERC Final Recommendation, publicat el 24 de juliol de 2019. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf
22. Haute Autorité de Santé (HAS). NEXAVAR (sorafenib). Publicat el 5 de març de 2008. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/nexavar_ct_5225.pdf.
23. Haute Autorité de Santé (HAS). LENVIMA (lenvatinib), protein kinase inhibitor. Publicat a l'octubre de 2019. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/lenvima_summary_ct17321.pdf
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A18-57] Lenvatinib (hepatocellular carcinoma) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Publicat el 13 de febrer de 2019. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-57-lenvatinib-hepatocellular-carcinoma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10614.html>
25. Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, da Fonseca LG, et al. International and multicenter real-world study of sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma under dialysis. *Liver Int.* 2020;40(6):1467-1476.
26. Infarmed (Portugal). Relatório público de avaliação Lenvima (lenvatinib). Disponible a: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Lenvima+%28lenvatinib%29+2020/1bc73047-f70d-1ccf-23ed-049579e49e64?version=1.0>