

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

IPT, 20/2021. V1

Fecha de publicación: 5 de mayo de 2021<sup>1</sup>

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente (90%) y el sexto tumor más frecuente a nivel mundial, con 782.000 nuevos casos anualmente (1), siendo la tercera causa de muerte por cáncer (2). En la Unión Europea hubo 52.000 casos nuevos diagnosticados y 48.000 muertes en 2012 (3).

El CHC puede presentarse en edades tempranas en pacientes con antecedentes de infección por virus de hepatitis B o en pacientes con hígado sano. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía crónica secundaria a otras causas como el virus de la hepatitis C o consumo de alcohol (etiologías predominantes en España) se presenta más allá de los 60 años, siendo la mediana de aparición los 68 años. Estos pacientes son candidatos a participar en programas de cribado para detectar el tumor en un estadio temprano y poder iniciar tratamientos curativos eficaces que logren mejores cifras de supervivencia (4). A pesar de las mejorías en el cribado y el seguimiento de los pacientes con cirrosis, más de dos terceras partes de los pacientes con CHC siguen diagnosticándose en fases avanzadas.

La distribución mundial del CHC es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. En España, la estimación de casos nuevos de cáncer hepático en 2019 fue 6.499 (4.869 en varones y 1.630 en mujeres) (5). La tasa de incidencia ajustada por edad en varones se sitúa en 14,1 por cada 100.000 habitantes/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/año (3). 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) (6).

El principal factor etiológico a nivel mundial 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), y el alcohol. Según se ha constatado recientemente, hay también un aumento de la incidencia en pacientes con hígado graso no alcohólico /esteatohepatitis no alcohólica, relacionada mayoritariamente con diabetes y obesidad (7).

En España, el consumo de alcohol constituye la causa más frecuente de CHC, seguido de la infección por el VHC (8). Estos pacientes son candidatos a participar en programas de cribado para detectar el tumor en un estadio temprano y poder iniciar tratamientos curativos eficaces que logren mejores cifras de supervivencia (4). A pesar de las mejorías en el cribado y el seguimiento de los pacientes con cirrosis, más de dos terceras partes de los pacientes con CHC siguen diagnosticándose en fases avanzadas.

En un 80% de los casos, el CHC se desarrolla generalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente, mayoritariamente cirrosis, 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. Los pacientes con CHC que progresan con invasión vascular o con lesiones extrahepáticas independientemente del estadio inicial tienen una supervivencia peor que cuando la progresión se produce a nivel intrahepático (9-11). De forma global la mediana de supervivencia de los pacientes en el momento de la progresión radiológica oscila entre 3,5 a 25 meses (9-11).

El sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) relaciona el pronóstico de los pacientes con CHC con la opción terapéutica recomendada (12, 13). Actualmente el estándar de tratamiento en los pacientes en el estadio avanzado (BCLC C), con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extrahepática y sin síntomas o síntomas muy leves asociados al tumor, es sorafenib, un inhibidor de diferentes quinasas y receptores de quinasas. En estos pacientes la mediana de supervivencia sin tratamiento es de 6-8 meses (12).

Los factores pronósticos clave en pacientes con CHC en el contexto de segunda línea incluyen el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la presencia de invasión macrovascular y alfafetoproteína (AFP) elevada y la forma de progresión (crecimiento de lesiones preexistentes o aparición de nuevas lesiones intra o extrahepáticas) (9, 14-16). La población de pacientes que desarrollan progresión radiológica al tratamiento con sorafenib o intolerancia a sorafenib y con AFP basal  $\geq 400$  ng/ml es un grupo con enfermedad agresiva y con peor pronóstico que la población general de CHC.

En las últimas décadas se han producido avances en el tratamiento del CHC: inclusión de los pacientes de riesgo en programas de cribado, desarrollo de un sistema de estadificación pronóstica y disponibilidad de nuevos tratamientos (4). Sorafenib era hasta hace poco tiempo el único tratamiento disponible para el CHC avanzado. Actualmente hay nuevas opciones terapéuticas basadas en ensayos clínicos de fase III que han sido autorizadas en la Unión Europea, en primera línea (lenvatinib) y en segunda línea (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab). La Food and Drug Administration (FDA), también ha aprobado nivolumab y pembrolizumab de acuerdo con los resultados de ensayos clínicos de fase II en segunda línea. No se dispone de biomarcadores que permitan distinguir qué pacientes pueden beneficiarse de uno u otro tratamiento (18).

Es frecuente, que los pacientes con cáncer se vean afectados emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendidos psicológicamente (19).

## RAMUCIRUMAB (CYRAMZA®)

Ramucirumab en monoterapia ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o no resecable que tienen una AFP  $\geq 400$  ng/ml y que han sido previamente tratados con sorafenib (20, 21). Esta indicación es el objeto del presente informe de posicionamiento terapéutico.

Ramucirumab, en monoterapia o en combinación, también está autorizado en segunda línea en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, en pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico y en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (20).

Ramucirumab 10 mg/ml se encuentra disponible como concentrado para solución para perfusión. La dosis recomendada de

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.

ramucirumab en CHC es 8 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa (20).

Antes de la perfusión de ramucirumab, se recomienda administrar al paciente un antagonista de histamina H1. Si el paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1 o 2, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si el paciente presenta una segunda reacción relacionada con la perfusión de grado 1 o 2. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento o la reducción de dosis o la velocidad de perfusión de ramucirumab de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. El tratamiento se puede administrar hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable (poner referencia).

### Farmacología

El receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) es el mediador clave de la angiogénesis inducida por VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Ramucirumab es un anticuerpo humano que se une específicamente a VEGFR-2, bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, ramucirumab inhibe la activación ligando-dependiente del VEGFR-2 y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación ligando inducida y la migración de las células endoteliales humanas (20).

### Eficacia

Los ensayos clínicos REACH (22), JVBQ (23) y JVCQ (24) fueron la base racional para el diseño del estudio pivotal REACH-2 (25).

El ensayo JVCQ de fase Ib de ramucirumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX4) se realizó en 8 pacientes con CHC que no habían recibido tratamiento sistémico previo (24).

En el ensayo JVBQ de fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de un solo brazo, de ramucirumab 8 mg/kg en monoterapia, se administró en perfusión intravenosa cada dos semanas a 42 pacientes con CHC no reseccable o metastásico, que no habían recibido terapia sistémica previa (23). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el estudio JVBQ fue de 4,0 meses, la mediana del tiempo hasta la progresión (TTP) de 4,2 meses y la mediana de supervivencia global (SG) de 12,0 meses.

En el ensayo REACH (21, 22) de fase III, doble ciego, se aleatorizaron (proporción 1:1) 565 pacientes con CHC, independientemente del nivel basal de AFP, a recibir ramucirumab con BSC (*Best Supportive Care*) (n=283) o placebo más BSC (n=282), tras progresión o intolerancia a sorafenib. En este estudio no se alcanzó el objetivo principal, al no mostrar ramucirumab beneficio en supervivencia respecto a placebo (SG HR 0,866; IC 95%: 0,717-1,046; p = 0,139) en la población global del estudio, independientemente del nivel basal de AFP. Los pacientes con AFP basal <400 ng/ml tampoco mostraron beneficio en SG (HR 1,093; IC 95%: 0,836-1,428; p = 0,5059). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes preespecificado con AFP inicial  $\geq$ 400 ng/ml (n=250), ramucirumab redujo el riesgo de muerte (SG HR 0,674; IC 95%: 0,508-0,895; p = 0,0059; mediana de SG de 7,8 meses con ramucirumab vs. 4,2 meses con placebo), de forma estadísticamente significativa. La mediana de SLP en el subgrupo con AFP  $\geq$ 400 ng/ml fue de 2,7 meses (IC 95%: 1,5-2,8) y de 1,5 meses (IC 95%: 1,4-2,1) para ramucirumab y placebo, respectivamente.

No se presentaron estudios de dosis-respuesta para pacientes con CHC avanzado y AFP  $\geq$ 400 ng/ml después de tratamiento previo con sorafenib. La dosis de ramucirumab de 8 mg/kg Q2W por vía

intravenosa durante aproximadamente 60 minutos, había mostrado un perfil favorable de beneficio-riesgo en los ensayos clínicos previos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

### *Estudio pivotal REACH-2 (IAT-MC-JVDE)* (21, 25)

REACH-2 fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ramucirumab 8 mg/kg IV cada 2 semanas en monoterapia en el tratamiento de pacientes con CHC tras intolerancia o progresión con sorafenib. En total 292 pacientes fueron aleatorizados (proporción 2:1) para recibir ramucirumab (n=197) con el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo más BSC (n=95). Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente o citológicamente de CHC o pacientes que en ausencia de confirmación histológica, tuvieran diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular con técnicas de imagen clásicas (al menos un protocolo hepático trifásico por tomografía computarizada o resonancia magnética e hipervascularización arterial de la lesión) y AFP basal  $\geq$ 400 ng/ml. Los pacientes que se incluyeron en el ensayo REACH-2 eran mayoritariamente cirróticos, todos ellos presentaban función hepática conservada (Child-Pugh A) y CHC en estadio avanzado (83% de los pacientes presentaban estadio BCLC-C en el brazo de ramucirumab y 17% BCLC-B). Además, los pacientes debían tener aclaramiento de creatinina  $\geq$ 60 ml/min y estado funcional 0 o 1 de acuerdo a la escala ECOG PS. El tratamiento con sorafenib debía haberse suspendido, al menos 14 días antes de la aleatorización.

Se excluyeron del estudio pacientes con carcinoma fibrolamelar o hepatocolangiocarcinoma, pacientes con metástasis cerebrales, con enfermedad leptomeníngea, encefalopatía hepática o con antecedentes, pacientes con ascitis clínicamente significativa, hemorragia grave por varices en los 3 meses previos, o varices gástricas o esofágicas con alto riesgo de sangrado, pacientes con antecedentes de perforación y/o fístulas gastrointestinales dentro de los 6 meses previos a la aleatorización o antecedentes de obstrucción intestinal, enteropatía inflamatoria o resección intestinal extensa o enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o diarrea crónica, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (New York Heart Association II-IV) o arritmia cardíaca sintomática o mal controlada. Otros criterios de exclusión fueron pacientes con compresión de médula espinal, pacientes que hubieran recibido un trasplante hepático, o tratamiento con inhibidores de VEGF o inhibidores de VEGFR diferentes de sorafenib, pacientes que recibieron terapia locoregional hepática (incluyendo radiación, cirugía, embolización arterial hepática, quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, crioablación o inyección percutánea de etanol) después de sorafenib o dentro de los 28 días previos a la aleatorización, pacientes con hipertensión no controlada y aquellos con cirugía mayor en los 28 días previos a la aleatorización, o la colocación del dispositivo de acceso venoso subcutáneo en los 7 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio, excepto si el procedimiento era mínimamente invasivo y el investigador no anticipó ningún sangrado significativo. Los pacientes con acontecimientos tromboembólicos arteriales previos, incluido infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, en los 6 meses previos a la aleatorización, también fueron excluidos del estudio, así como pacientes en tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o antiagregantes plaquetarios. Se permitió el uso de ácido acetilsalicílico a dosis de hasta 100 mg/día. Además, los pacientes con evidencia de hipertensión portal o cualquier antecedente previo de hemorragia por varices debieron someterse a una evaluación endoscópica en los 3 meses previos a la aleatorización.

La variable principal de eficacia fue la SG. Las variables secundarias fueron supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador utilizando criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos RECIST 1.1., la tasa de respuesta objetiva (TRO) y el tiempo hasta la progresión radiográfica (TTP). Otras variables fueron síntomas relacionados con la enfermedad según cuestionario FHSI-8 informados por el paciente (PRO), tiempo hasta el deterioro en la escala FHSI-8, tiempo hasta el deterioro del estado funcional (ECOG PS) o calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D-5L). Como variables exploratorias se propuso la determinación de biomarcadores y correlacionar estos marcadores con el resultado clínico.

Los pacientes se sometieron a una evaluación por imágenes del estado de la enfermedad aproximadamente cada 6 semanas después de la aleatorización durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 9 semanas.

La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con los criterios RECIST v. 1.1. Los pacientes fueron tratados hasta progresión de la enfermedad (PE), toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento, o hasta que se cumplieran otros criterios de interrupción.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Región 1: América, Europa, Israel y Australia vs. Región 2: Asia [excepto Japón] vs. Región 3: Japón), invasión macrovascular (sí vs. no) y estado funcional ECOG PS (0 vs. 1)

Los resultados de eficacia fueron analizados en la población por intención de tratar (ITT).

Se permitió el cruce de pacientes del brazo placebo al brazo de ramucirumab al final del estudio.

Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre ambos grupos de tratamiento y estuvieron equilibradas en ambos brazos, a excepción de la AFP, que fue inferior en el brazo de placebo. La mediana de edad fue de 64 años (rango 26 a 88 años), un 48,3% eran  $\geq 65$  años, sólo 3 pacientes (1%) eran  $\geq 85$  años, la mayoría de los pacientes eran hombres (79,8%), el 50,3% eran asiáticos, el 57,5% tenían un estado funcional ECOG PS de 0 y el 42,5% de 1. El 51,7% de los pacientes procedían de la región 1 (América, Europa, Israel y Australia). Todos los pacientes presentaban estadio Child-Pugh A, la mayoría puntuación basal de 5 (60,6%) y un 39,4%, con puntuación de 6, un 81,5% BCLC-C. La invasión macrovascular estuvo presente en el 35,3% de los pacientes (35,5% ramucirumab vs. 34,7% placebo) y un 72,3% presentaba diseminación extrahepática. La mediana de AFP basal fue de 3.920 ng/ml en brazo de ramucirumab y de 2.741 ng/ml en el brazo placebo. La principal causa del CHC fue la hepatitis B o C (62,6%). Todos los pacientes recibieron terapia previa con sorafenib. La progresión de la enfermedad fue la principal razón para la interrupción del tratamiento con sorafenib (82,9%), seguida de intolerancia (17,1%). La mediana de la duración del tratamiento previo con sorafenib fue de 4,11 (rango: 0,46-56,31) meses. Para el 53,4% de los pacientes, el tiempo transcurrido desde el último tratamiento con sorafenib hasta la aleatorización fue menor de un mes. Por protocolo, no hubo cegamiento en el momento de la progresión de la enfermedad. El uso de la terapia anticancerígena posterior a la interrupción no se especificó por protocolo y, después de la interrupción de la terapia del estudio, los pacientes podrían recibir terapia antineoplásica adicional a criterio del investigador. En general, hubo una proporción similar de pacientes en los brazos de ramucirumab y placebo que recibió terapia anticancerígena sistémica adicional después de la suspensión del tratamiento del estudio (26,9% brazo de ramucirumab y 28,4% brazo de placebo).

A fecha de corte de datos de 15-Marzo-2018, después de que se observaran 221 eventos en la población de ITT, ramucirumab mostró

una mejora estadísticamente significativa en SG en los pacientes con CHC y AFP  $\geq 400$  ng/ml que habían recibido tratamiento previo con sorafenib (HR 0,710; IC 95%: 0,531 – 0,949; p = 0,0199, prueba de log-rank estratificada). La mediana de SG fue de 8,51 meses (IC 95%: 7,00-10,58) en el brazo de ramucirumab y de 7,29 meses (IC 95%: 5,42-9,07) en el brazo de placebo (diferencia de 1,22 meses).

Los resultados de eficacia del estudio REACH-2 se muestran en la Tabla 1.

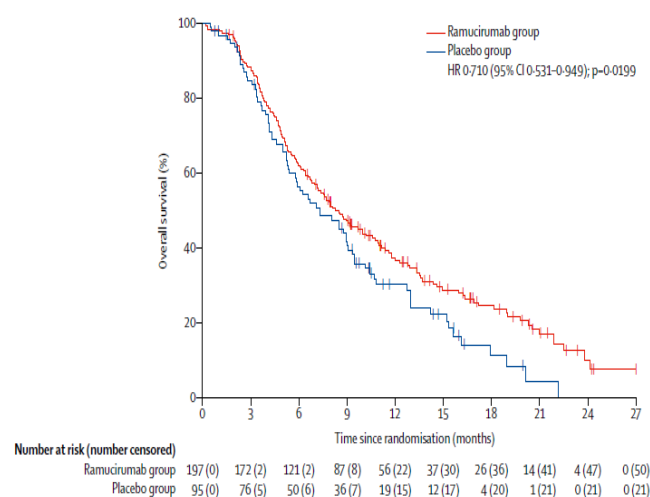
**Tabla 1: Resumen de datos de eficacia en REACH-2 – Población con intención de tratar (ITT) (20)**

	Ramucirumab N=197	Placebo N=95
<b>Supervivencia global, meses</b>		
Mediana (IC 95%)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Hazard ratio (IC 95%)	0,710 (0,531; 0,949)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0199	
<b>Supervivencia libre de progresión, meses</b>		
Mediana (IC 95%)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Hazard ratio (IC 95%)	0,452 (0,339; 0,603)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva (RC +RP)</b>		
Tasa de respuesta objetiva (ORR) % (IC 95%)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-valor	0,1697	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, ORR = tasa de respuesta objetiva y RP = respuesta parcial

En la Figura 1 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier de SG para la población ITT del estudio REACH-2.

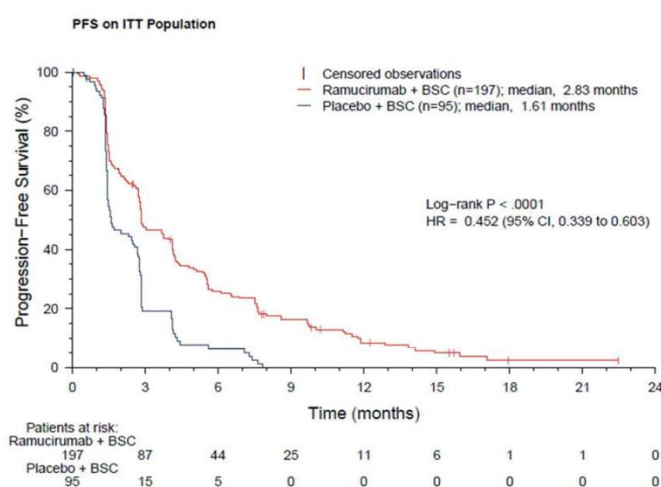
**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de ramucirumab frente a placebo en REACH-2 (fecha corte 15-Marzo-2018) (21)**



A pesar de la aleatorización, hubo pequeños desequilibrios en los factores pronósticos que podrían afectar el análisis de supervivencia. Por ello, se realizó un análisis de regresión de Cox multivariado para evaluar la sensibilidad del análisis primario a cualquier desequilibrio en los factores pronósticos potenciales. Los factores seleccionados para ser incluidos en el modelo final fueron ECOG PS e invasión macrovascular. La HR de este análisis fue de 0,766 (IC 95%: 0,577-1,017; p = 0,0648).

En la Figura 2 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier de SLP para la población de ITT del estudio REACH-2.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de ramucirumab frente a placebo en REACH-2 (fecha corte 15-Marzo-2018) (21).**



REACH-2 también mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (variable secundaria) de ramucirumab vs. placebo. El tratamiento con ramucirumab redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR estratificada = 0,452; IC 95%: 0,339 – 0,603; p <0,0001). La mediana de SLP fue de 2,83 meses en el brazo de ramucirumab y de 1,61 meses en el brazo de placebo. Estos resultados fueron respaldados por los análisis de sensibilidad preespecificados realizados, que mostraron HR entre 0,434 y 0,488 con p <0,0001 en todos los análisis, favoreciendo al brazo de ramucirumab.

En cuanto a los resultados de la variable tiempo hasta la progresión radiográfica (TTP), el tratamiento con ramucirumab redujo el riesgo de progresión radiográfica (HR 0,427; IC 95%: 0,313 – 0,582; p <0,0001), con una mediana de TTP de 1,41 meses más en el brazo de ramucirumab respecto al brazo de placebo (3,02 vs. 1,61 meses, respectivamente). La tasa libre de progresión radiográfica a los 1,5, 3 y 6 meses fueron (ramucirumab versus placebo) del 74,2% vs. 55,2%, 50,4% vs. 19,9% y del 30,5% vs. 7,7%, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 1, la TRO (RC + RP) fue numéricamente más alta en los pacientes del brazo de ramucirumab en comparación con los del brazo placebo (4,6% vs. 1,1%, respectivamente; odds ratio = 4,6; IC 95%: 0,6-37,3; p = 0,1697), aunque no significativa estadísticamente. La tasa de control de la enfermedad (DCR = RC + RP + EE) en el brazo de ramucirumab fue del 59,9% (IC 95%: 53,1-66,7) frente al 38,9% (IC 95%: 29,1-48,8) en el brazo placebo, mejora estadísticamente significativa en el brazo de ramucirumab (odds ratio = 2,4; IC 95%: 1,4 - 4,0; p= 0,0006).

Respecto a los resultados informados por los pacientes (PRO), el análisis de la calidad de vida medido por el cuestionario EQ-5D-5L, no reveló diferencias entre los brazos de tratamiento. Ramucirumab no mostró beneficio significativo en el retraso del tiempo de deterioro de los síntomas clínicamente significativos (tiempo de retraso en el deterioro) en pacientes con CHC según FHSI-8 informados por el paciente (mediana de TTD FHSI-8  $\geq 3$  puntos: 3,71 meses vs. 2,79 meses con ramucirumab y placebo respectivamente y HR: 0,799; IC 95%: 0,54-1,171, p=0,2382). El retraso en el empeoramiento de los síntomas individuales favoreció a los pacientes tratados con ramucirumab para las náuseas, dolor general, pérdida de peso, fatiga y dolor de espalda y fue similar entre ramucirumab y placebo para los síntomas de dolor de estómago, falta de energía e ictericia. Los resultados en el estado funcional ECOG PS no mostraron diferencias significativas. La mediana del tiempo hasta la progresión sintomática (que se definió como una disminución de 4 o más puntos en el cuestionario FHSI8 o un estado ECOG de 4 o muerte, lo que ocurriera primero) no difirió significativamente entre el grupo de ramucirumab y el grupo placebo.

Ninguna de las escalas utilizadas para medir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), es decir, FHSI-8, tiempo de deterioro en ECOG PS y EQ-5D-5L, mostró diferencias estadísticamente significativas o clínicamente relevantes.

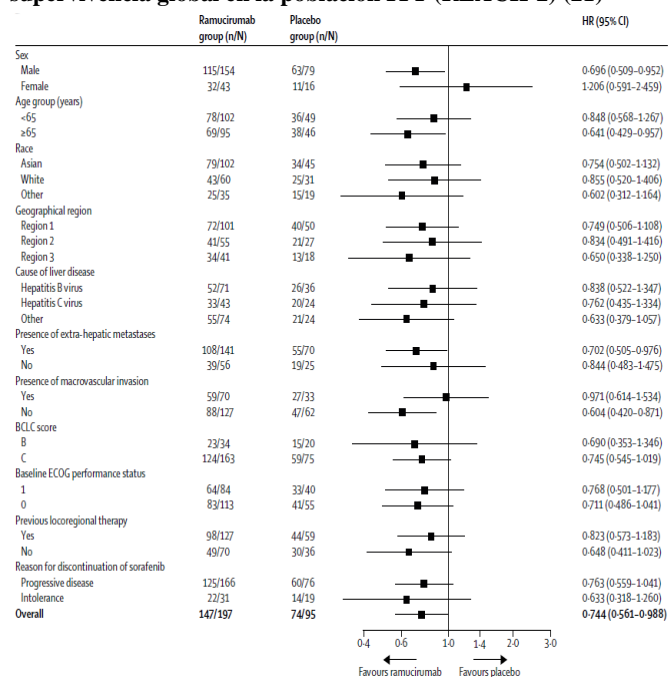
Se llevó a cabo un análisis post-hoc con ajuste para los niveles basales de AFP, ya que se observó un desequilibrio en los mismos. Un análisis multivariado de regresión de Cox no estratificado del ajuste de la SG para la AFP basal, así como otros factores pronósticos (los factores seleccionados incluidos en el modelo final fueron ECOG PS, invasión macrovascular y AFP basal) mostraron un HR de 0,752 (IC 95%: 0,567 - 0,999) para la comparación de ramucirumab con placebo (p = 0,0489). En el análisis estratificado ajustado por AFP (sin ajuste por otros factores pronósticos) se obtuvo una HR de 0,697 (IC 95%: 0,520 – 0,934; p = 0,0156).

Como criterio de inclusión en el estudio REACH-2 se estableció el umbral de la AFP elevada obtenido en base a los resultados de supervivencia en un análisis exploratorio de un subgrupo preespecificado del estudio REACH (22).

### Análisis de subgrupos

La figura 3 muestra el Forest-plot para el análisis de subgrupos de SG (población ITT).

**Figura 3: Forest-plot del análisis de subgrupos para supervivencia global en la población ITT (REACH-2) (21)**



### Seguridad (21)

Los datos de seguridad de ramucirumab en monoterapia en pacientes con CHC y AFP  $\geq 400$  ng/ml, después de intolerancia o progresión de la enfermedad al tratamiento previo con sorafenib, proceden principalmente de 316 pacientes de los estudios REACH-2 (N= 197) y REACH (N= 119).

Los grupos de tratamiento de los estudios REACH-2 y REACH estuvieron equilibrados en términos de características demográficas basales y características basales de la enfermedad, si bien los pacientes del estudio REACH tenían mayor AFP, mayor porcentaje de pacientes en estadios avanzados (BCLC C) y ECOG 1, que los pacientes del estudio REACH 2. Un 13% de los pacientes eran intolerantes a sorafenib.

En el momento del corte de datos (15-Marzo-2018), el 4,1% de los pacientes del grupo de tratamiento con ramucirumab de la población de seguridad combinada de los estudios REACH-2 y REACH (AFP  $\geq 400$  ng/ml) y ningún paciente en el grupo de tratamiento con placebo continuaban en tratamiento. La mayoría de las suspensiones del tratamiento se debieron a la progresión de la enfermedad (ramucirumab 69,0%; placebo 83,9%). La mediana de duración del tratamiento fue de 11,93 semanas (mediana de 5 ciclos) en el grupo con ramucirumab y de 7 semanas (mediana de 3 ciclos) en el grupo con placebo. La duración total de la exposición expresada en pacientes-año fue de 111,7 para el grupo de tratamiento con ramucirumab y de 45,9 para el grupo con placebo. La mediana de la dosis acumulada de ramucirumab fue mayor que la mediana de la dosis acumulada de placebo (40,0 mg/kg frente a 25,0 mg/kg, respectivamente). La mediana de intensidad de la dosis fue alta y consistente con la dosis objetivo en ambos grupos de tratamiento (ramucirumab 98,25%; placebo 99,61%).

El 5,1% y 1,3% de los pacientes de los brazos con ramucirumab y placebo, respectivamente, tuvieron reducción de dosis por efectos adversos (EA); en el 11,4% ramucirumab vs. 5,4% placebo hubo

retrasos en la administración de la dosis, y omisiones de dosis por EA en 28,2% ramucirumab y 11,2% placebo. Los EA más frecuentes ( $\geq 2\%$  de los pacientes) que precisaron ajuste de dosis para ramucirumab y placebo fueron: hipertensión (4,7% vs. 0,4%), proteinuria (3,5% vs. 0%) y ascitis (2,2% vs. 0,6%).

En la población agrupada de seguridad (AFP  $\geq 400$  ng/ml), la mayoría de los pacientes presentaron algún EA durante el tratamiento (96,8% ramucirumab; 92,4% placebo), de los cuales, el 71,5% en el brazo de ramucirumab y el 47,1% en el grupo placebo se consideraron relacionados con el tratamiento. Los EA de grado  $\geq 3$  ocurrieron en el 57,3% de los pacientes con ramucirumab y en el 52,0% con placebo (22,8% y 12,6% relacionados con el tratamiento, respectivamente), los EA graves (EAG) ocurrieron en el 35,4% de los pacientes con ramucirumab y en el 33,6% con placebo (10,1% y 7,6% relacionados con el tratamiento, respectivamente) y los EAG de grado  $\geq 3$  en el 27,8% de los pacientes en el brazo con ramucirumab y en el 30% con placebo.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento por EA fueron 16,5% ramucirumab vs. 10,3% placebo (9,5% vs. 3,6% estuvieron relacionados con el tratamiento, respectivamente). Los pacientes que suspendieron el tratamiento por EAG fueron 10,4% ramucirumab vs. 8,1% placebo (5,7% vs. 3,6% estuvieron relacionados con el tratamiento, respectivamente).

Las muertes durante el tratamiento o en los 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento del estudio fueron del 15,8% en el brazo con ramucirumab y del 11,2% en el placebo y durante el tratamiento fueron del 6% y 4%, respectivamente. La mayoría fueron por progresión de la enfermedad (12,7% vs. 8,5%, con ramucirumab y placebo respectivamente). Un 3,2% de los pacientes en el brazo de ramucirumab y un 2,7% en el brazo placebo, fallecieron por EA (1,3% vs. 0,9% relacionadas con el tratamiento) (21). Las principales causas de muerte fueron: insuficiencia renal aguda (1), astenia (1), edema generalizado (1), síndrome hepatorenal (1), síndrome de disfunción orgánica múltiple (1), infarto de miocardio (1), insuficiencia renal (1) y muerte súbita (1).

Los EA que ocurrieron con una incidencia  $\geq 10\%$  con ramucirumab en comparación con placebo fueron: edema periférico (29,1% vs. 17,0%), fatiga (24,1% vs. 17,5%), ascitis (20,9% vs. 14,8%), hipertensión (20,9% vs. 9,0%), diarrea (18,4% vs. 11,7%), proteinuria (17,7% vs. 5,4%), dolor de cabeza (16,8% vs. a 6,3%), pirexia (12,7% vs. 6,3%), epistaxis (12,3% vs. 5,4%), astenia (11,7% vs. 6,3%) e hipoalbuminemia (11,4% vs. 4,9%). Los principales EA de grado  $\geq 3$  con ramucirumab fueron: insuficiencia hepática/lesión hepática (19,9%), hipertensión (12,7%) y hemorragias /acontecimientos hemorrágicos (4,7%), ascitis e incremento de AST (4,7% cada una), astenia (2,8%) y fatiga (2,5%).

Los principales efectos adversos de especial interés (EAEI) en la población agrupada de seguridad (AFP  $\geq 400$  ng/ml), que se han identificado con ramucirumab vs. placebo fueron: insuficiencia hepática/ lesión hepática (EAEI: 44,3% vs. 39%; EAEI grado  $\geq 3$ : 19,9% vs. 26,5%), hemorragia /acontecimientos hemorrágicos (EAEI: 25% vs. 17,9%; EAEI grado  $\geq 3$ : 4,7% vs. 6,7%), hipertensión (EAEI: 21,5% vs. 9%; EAEI grado  $\geq 3$ : 12,7% vs. 3,6%), proteinuria (EAEI: 18,7% vs. 5,4%; EAEI grado  $\geq 3$ : 1,3% vs. 0%) y reacciones relacionadas con la perfusión (EAEI: 9,5% vs. 3,1% y EAEI grado  $\geq 3$ : 0,3% vs. 0%). La epistaxis fue el acontecimiento hemorrágico más frecuentemente informado (ramucirumab: 12,3%; placebo: 5,4%). La mayoría de los EAEI de grado  $\geq 3$  ocurrieron con incidencias similares en ambos grupos de tratamiento. No se informó síndrome de leucoencefalopatía posterior.

La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) ocurrieron durante o tras una primera o segunda perfusión de ramucirumab. La incidencia de IRR de cualquier grado en el día de

la administración del fármaco fue mayor con ramucirumab que con placebo (9,5% frente a 3,1%, respectivamente). Un paciente (0,3%) en el grupo de tratamiento con ramucirumab versus ningún paciente en el grupo de tratamiento con placebo experimentó IRR de grado 3. No se informaron EA grado 4 o grado 5 en ninguno de los grupos de tratamiento. No se observaron reacciones anafilácticas. Tres pacientes (0,9%) en el grupo de tratamiento con ramucirumab versus ningún paciente (0%) en el grupo de tratamiento con placebo interrumpieron el tratamiento del estudio debido a IRR.

La encefalopatía hepática es de particular interés y es un EA clínicamente significativo que puede ocurrir en pacientes con CHC en el contexto de deterioro de la función hepática debido a enfermedad hepática crónica subyacente y/o enfermedad progresiva. Se observó encefalopatía hepática de cualquier grado (incluido el coma hepático) en 15 pacientes (4,7%) en el grupo de tratamiento con ramucirumab en comparación con 2 pacientes (0,9%) en el grupo de tratamiento con placebo en la población de seguridad agrupada (AFP  $\geq$ 400 ng/ml) y EA de grado  $\geq$ 3 en 11 pacientes (3,5%) vs. un paciente (0,4%), respectivamente. Cuatro pacientes (1,3%) en el grupo de tratamiento con ramucirumab (en 2 pacientes se relacionaron con ramucirumab) frente a ninguno en el grupo de tratamiento con placebo suspendieron el tratamiento del estudio debido a encefalopatía hepática, si bien se debe tener en cuenta que en este EAEL, influye también el grado de disfunción hepática previa.

El síndrome hepatorenal es de particular interés en el CHC avanzado y se observó en el 1,3% de los pacientes (n = 4) del brazo con ramucirumab (todos de grado  $\geq$ 3), sólo en 2 pacientes se relacionó con ramucirumab, y en el brazo placebo no hubo ningún caso. En el estudio REACH 2, un paciente murió por síndrome hepatorenal atribuido a ramucirumab.

Los análisis por subgrupos (edad, sexo, raza y región geográfica), no mostraron diferencias significativas en el perfil de EA. La población de seguridad agrupada (AFP  $\geq$ 400 ng/ml) incluyó un 44,0% de pacientes de  $\geq$ 65 años, un 14,5%  $\geq$ 75 años y un 0,6%  $\geq$ 85 años. Los pacientes  $\geq$ 65 años tuvieron una mayor incidencia de EA de cualquier grado y de EA de grado  $\geq$ 3 en comparación con los de <65 años, pero dentro de cada grupo de edad la diferencia en la incidencia entre los grupos de tratamiento fueron similares, excepto el grupo de pacientes con rango de edad de 75-84 años que tuvieron mayor proporción de EA. La población de seguridad agrupada (AFP  $\geq$ 400 ng/ml) incluyó un 80,1% de pacientes masculinos y 19,9% de pacientes femeninos. Para los pacientes varones, el porcentaje de EA de grado  $\geq$ 3 fue similar en ambos brazos de tratamiento (55,3% frente a 55,4%, respectivamente), sin embargo, para las pacientes de sexo femenino, el porcentaje de EA de grado  $\geq$ 3 fue mayor en el grupo tratado con ramucirumab (64,3% vs. 35,1% placebo), no observándose diferencias en EAG, abandonos del tratamiento por EA o muertes por EA por sexo.

Los datos de seguridad de los estudios de soporte, JVBQ y JVCQ fueron en general, consistentes con los observados en los estudios de fase III, REACH-2 y REACH, no identificándose nuevas reacciones adversas.

#### *Immunogenicidad*

Las tasas de anticuerpos antifármaco (ADA) y de anticuerpos neutralizantes fueron bajas en los estudios REACH-2 y REACH, 18/402 (4,5%) de los pacientes tratados con ramucirumab fueron positivos. Además, se detectaron anticuerpos neutralizantes en uno de los 18 pacientes tratados con ramucirumab que dieron positivo para ADA (1/402 = 0,2%). El número de pacientes tratados con ramucirumab ADA positivo, y con reacciones relacionadas con la perfusión fue bajo (2 y 1 paciente, respectivamente), y no se observaron reacciones anafilácticas con ramucirumab. No hay datos

suficientes para evaluar los efectos de ADA sobre la eficacia o seguridad de ramucirumab (20).

## **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 la enfermedad hepática crónica subyacente.

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 o la radioembolización se recomienda en pacientes con función hepática conservada y enfermedad confinada al hígado. 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 a terapia locorregional, las opciones de tratamiento actuales son sorafenib (26, 27) o lenvatinib (28, 29) y puede mantenerse al menos hasta la progresión radiológica (28, 30). La mayoría de los pacientes tratados con sorafenib o lenvatinib, si no reciben tratamiento de segunda línea al momento de la progresión radiológica o si desarrollan tolerancia al tratamiento, terminan presentando una progresión de su enfermedad y/o efectos secundarios relacionados con el fármaco que llevan a la suspensión del tratamiento. La quimioterapia sistémica tiene una actividad marginal con toxicidad asociada y sin beneficio de supervivencia. Hasta el momento, los medicamentos autorizados en Europa para el tratamiento del CHC avanzado son sorafenib (30) y lenvatinib (28) en primera línea de tratamiento y regorafenib (31), cabozantinib (32) y ramucirumab (20) en segunda línea. El objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia de los pacientes manteniendo la más alta calidad de vida (33).

Los pacientes que presentan enfermedad avanzada o aquellos con recurrencia después de la terapia local o locorregional tienen un pronóstico muy malo sin tratamiento adicional: el tiempo de supervivencia promedio esperado es de 6 meses para los pacientes sin síntomas o con síntomas muy leves relacionados con el cáncer, invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática.

Ramucirumab ha sido autorizado en pacientes con CHC avanzado o no resecable, específicamente en pacientes que tienen una AFP  $\geq$  400 ng/ml (20) tras tratamiento previo con sorafenib, de acuerdo con los resultados del estudio de fase III REACH-2 (25). La mediana de SG (variable principal del estudio) fue de 8,51 meses con ramucirumab vs. 7,29 meses con placebo, HR 0,71; IC 95%: 0,53-0,95; p = 0,0199. También se obtuvieron resultados a favor de ramucirumab en las variables secundarias de eficacia (SLP y TRO), evaluadas por el investigador de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, aunque no hubo un comité central de evaluación de las imágenes. La mediana de SLP fue de 2,83 meses vs. 1,61 meses con ramucirumab y placebo respectivamente, HR: 0,452; IC95%: 0,339-0,603, p<0,0001 (. El análisis de sensibilidad post hoc para SLP según las reglas de censura de la EMA estuvo en línea con el análisis inicial (HR estratificado = 0,489; IC 95%: 0,370-0,646; p <0,0001; mediana de SLP de 2,86 meses con ramucirumab vs. 1,63 meses con placebo). La TRO fue estadísticamente no significativa, con ramucirumab en comparación con placebo (4,6% frente a 1,1%, respectivamente, p = 0,1697). La baja tasa de respuesta está en línea con la de otros inhibidores de VEGF. Los resultados en SG de ramucirumab en pacientes con CHC previamente tratados con sorafenib y AFP  $\geq$  400 ng/ml, también se puso de manifiesto en el estudio REACH (mediana de SG de 7,8 meses con ramucirumab versus 4,2 meses con placebo, HR 0,674; IC 95%: 0,508-0,895; p = 0,0059) (22). Sin embargo, en este estudio ramucirumab no demostró mejora estadísticamente significativa en SG en la población global del estudio, ni en el subgrupo de pacientes con AFP <400 ng/ml. El beneficio se

observa en mayor medida a partir de los nueve meses de seguimiento con ramucirumab, tal y como se desprende del análisis de las curvas de supervivencia (21).

En general el diseño del estudio REACH-2 (21, 25) se considera adecuado. Cuando se inició, no había terapias sistémicas aprobadas en caso de progresión con sorafenib más allá de ofrecer al paciente el mejor tratamiento de soporte, ya que regorafenib y cabozantinib fueron aprobados con posterioridad, y el placebo como comparador se puede considerar aceptable. Las características basales de los pacientes estaban, en general, bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de AFP fue algo mayor en el grupo de ramucirumab que en el grupo placebo (3.920 ng/ml frente a 2.741 ng/ml, respectivamente). Sin embargo, el análisis de sensibilidad con ajuste para la AFP basal, así como otros factores pronósticos, mostró una HR en línea con el análisis primario de eficacia y, por lo tanto, los desequilibrios en los factores pronósticos no tuvieron un impacto relevante en el análisis primario de eficacia. En el estudio se incluyeron pacientes con buen estado general y función hepática bien conservada (ECOG 0-1 y Child-Pugh-A) y con poca comorbilidad, por lo que en la práctica clínica su uso debería restringirse a pacientes que presenten las características de los pacientes seleccionados en el estudio pivotal.

El punto de corte de AFP basal  $\geq 400$  ng/ml para mostrar la eficacia de ramucirumab en el estudio REACH-2 fue arbitrario, si bien, puede considerarse adecuado, ya que los resultados de SG fueron estadísticamente significativos en la población de pacientes con AFP basal  $\geq 400$  ng/ml en los estudios REACH y REACH-2.

El análisis de la calidad de vida, medido por el cuestionario EQ-5D-5L, no reveló diferencias entre los brazos de tratamiento del estudio REACH-2.

El análisis de seguridad agrupado de los estudios REACH y REACH-2 de ramucirumab en pacientes con CHC y AFP  $\geq 400$  ng/ml, mostró un perfil de toxicidad en línea con el ya conocido en otras indicaciones, no identificándose nuevas señales de seguridad. Las modificaciones de dosis por EA en los pacientes con ramucirumab (reducción de dosis, retraso y omisión) fueron del 30,4%. Los EA más frecuentes con ramucirumab ( $\geq 20\%$ ) fueron edema periférico (29,1%), fatiga (24,1%), ascitis (20,9%) e hipertensión (21,5%). La hipertensión el EA de grado  $\geq 3$  más frecuente con ramucirumab (12%). El grupo de pacientes con edades comprendidas entre 75-84 años experimentaron mayor frecuencia de EA para algunas categorías y en las mujeres el porcentaje de EA de grado  $\geq 3$  fue mayor que en los hombres, si bien el bajo número de pacientes no permite establecer conclusiones en este sentido. En relación a los EA inmunológicos, las tasas de anticuerpos antifármacos (ADA) y anticuerpos neutralizantes en los estudios REACH-2 y REACH fueron bajas y con respecto a la exposición al tratamiento, la duración media del tratamiento con ramucirumab fue bastante corta, en consonancia con la SLP también relativamente corta.

Aunque por el momento no se dispone de biomarcadores para la toma de decisiones clínicas en el CHC, se realizó un análisis de biomarcadores para VEGF-C y VEGF-D, si bien, no se identificó una relación predictiva entre estos marcadores y la eficacia clínica de ramucirumab. También se realizaron análisis exploratorios de biomarcadores como VEGF-A, sVEGFR-2 y sVEGFR-3, que previamente se habían asociado con eficacia de inhibidores de la angiogénesis, incluido el ramucirumab. El sVEGFR-1 no se evaluó en REACH-2. No hubo una correlación clara entre los resultados de eficacia de VEGF-A y ramucirumab. Por el contrario, sVEGFR-2 y sVEGFR-3 mostraron una tendencia a mejorar el beneficio en SG con niveles más bajos de sVEGFR, pero debido a la naturaleza exploratoria de estos análisis y las inconsistencias en los resultados con respecto a estos marcadores en otros ensayos, el valor de estos biomarcadores no está claro.

En el tratamiento de segunda línea de pacientes con CHC tras tratamiento previo con sorafenib, también están autorizados regorafenib y cabozantinib, independientemente del nivel basal de AFP y sin especificar el estadio de la enfermedad. Regorafenib fue aprobado de acuerdo con los resultados del estudio RESORCE (17) y cabozantinib por los resultados del estudio CELESTIAL (34), ambos controlados con placebo. El ensayo CELESTIAL incluía, al contrario que el ensayo RESORCE con regorafenib, pacientes intolerantes a sorafenib en primera línea.

En la subpoblación de pacientes con AFP  $\geq 400$  ng/ml del estudio REACH-2, la mediana de SG para ramucirumab fue de 8,51 meses (HR 0,710; IC 95%: 0,531-0,949), con cabozantinib en estudio CELESTIAL fue de 8,5 meses o (HR 0,71; IC 95%: 0,54-0,94) y con regorafenib en el estudio RESORCE que fue de 7,4 meses, (HR 0,677; IC 95%: 0,499-0,919). Los criterios de inclusión de los estudios RESORCE (regorafenib) y CELESTIAL (cabozantinib) fueron similares a los estudios REACH y REACH-2 (ramucirumab) con respecto al estadio de la enfermedad y la función hepática (Child-Pugh clase A y ECOG PS  $\leq 1$ ), aclaramiento de creatinina ( $\geq 60$  ml/min en REACH-2 y  $> 50$  ml/min en REACH). En los estudios RESORCE y CELESTIAL se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática y pacientes con antiagregantes plaquetarios que no se permitió en los dos estudios de ramucirumab. Las poblaciones de los ensayos REACH y REACH-2, CELESTIAL y RESORCE fueron altamente seleccionadas, y se alejan de la práctica clínica real. La inclusión de pacientes se limitó a aquellos con un buen estado general y función hepática bien conservada (ECOG 0-1; Child-Pugh A). Además, en el REACH 2 se incluía un factor de mal pronóstico (AFP elevada). Los pacientes del REACH-2 estaban más seleccionados pero tenían peor factor pronóstico (25). Por otra parte, no se incluyeron en los ensayos pacientes con varices esofágicas con riesgo de sangrado sin tratamiento o con un tratamiento no adecuado (incompleto) tanto en profilaxis primaria como en profilaxis secundaria, ni tampoco pacientes con metástasis cerebrales. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en otras neoplasias, la incidencia de metástasis cerebrales es baja en los pacientes con CHC (35). Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas de los ensayos CELESTIAL y RESORCE con el ensayo REACH-2, los datos no permiten establecer la superioridad o inferioridad de un tratamiento sobre los demás.

En este escenario, en el que se busca preservar la calidad de vida de los pacientes, parece especialmente importante considerar el perfil de seguridad y la tolerabilidad del tratamiento (7). En la población agrupada de seguridad de los estudios REACH-2 y REACH (AFP  $\geq 400$  ng/ml) (21), la mayoría de los pacientes tratados con ramucirumab presentaron algún EA relacionado con el tratamiento (un 71,5% de los pacientes con ramucirumab presentaron EA vs. 47,1% con placebo, un 22,8% EA de grado  $\geq 3$  con ramucirumab vs. 12,6% con placebo, un 10,1% EAG con ramucirumab vs. 7,6% con placebo) y un 9,5% de los pacientes suspendieron el tratamiento con ramucirumab por EA vs. un 3,6% con placebo, de los que en un 5,7% y un 3,6%, respectivamente fue por EAG graves. Los EA de grado  $\geq 3$  con ramucirumab fueron insuficiencia hepática/lesión hepática, hipertensión y hemorragias/acontecimientos hemorrágicos, ascitis e incremento de AST, astenia, fatiga y edema periférico. En el estudio RESORCE (36), el 92,5% de los pacientes presentaron algún EA relacionado con el tratamiento con regorafenib, de los que aproximadamente el 50% fueron EA grado 3-4. Los EAG más frecuentes relacionados con regorafenib fueron los trastornos gastrointestinales y trastornos generales, tales como deterioro, y precisaron modificación de la dosis por EA más de la mitad de los pacientes que recibieron regorafenib. Se desconoce la seguridad de regorafenib en pacientes intolerantes al tratamiento previo con sorafenib. En el estudio CELESTIAL (37), también la mayoría de los

pacientes (94%) presentaron algún EA relacionados con cabozantinib y en el 68% fueron EA de grado 3-4, principalmente PPES, diarrea, fatiga, disminución del apetito, hipertensión y náuseas. También una proporción importante de pacientes abandonaron el tratamiento por EA relacionados con cabozantinib (16%). Otros EA clínicamente significativos con cabozantinib son la encefalopatía hepática, perforaciones GI, fístulas, trombosis de la vena porta, trombocitopenia y disminución de plaquetas, acontecimientos hemorrágicos.

No es posible establecer si las diferencias en el perfil de seguridad se deben a la selección de los pacientes de los estudios (p. ej., el estudio REACH-2 incluyó población en segunda línea tras fracaso a sorafenib por tolerabilidad o eficacia y con nivel basal de AFP  $\geq$  400 ng/ml, el estudio CELESTIAL incluyó población en segunda y tercera línea tras fracaso a sorafenib por tolerabilidad o eficacia y el estudio RESORCE, se restringió a pacientes en segunda línea que habían tolerado sorafenib y habían progresado durante el tratamiento).

Los pacientes que son intolerantes a sorafenib representan aproximadamente el 30% de los pacientes en los estudios, por lo que, probablemente constituyen una proporción significativa de la población general con CHC.

Por el momento, se desconoce la mejor secuencia de tratamiento. En un análisis exploratorio del ensayo RESORCE, la mediana de SG en los pacientes que recibieron regorafenib después de progresión al tratamiento previo con sorafenib, fue de 26 meses (IC 95%: 22,6–28,1), independientemente del tiempo hasta la progresión (TTP) durante el tratamiento previo con sorafenib y la última dosis de sorafenib (38). También, en un análisis de subgrupos del ensayo CELESTIAL en pacientes tratados con la secuencia sorafenib-cabozantinib se informó beneficio en supervivencia con cabozantinib independientemente de la duración del tratamiento con sorafenib (39).

## CONCLUSIÓN

Ramucirumab, en un estudio de fase III frente a placebo, mostró aumentar la SG en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado y no resecable, con AFP basal  $\geq$ 400 ng/ml y previamente tratados con sorafenib, (mediana de 8,51 meses vs. 7,29 meses, respectivamente) y HR: 0,710 (IC 95%: 0,531-0,949;  $p = 0,0199$ ), estadísticamente significativa. La mediana de SLP fue de 2,83 meses con ramucirumab vs. 1,61 meses con placebo ( $p < 0,0001$ ) y la TRO con ramucirumab fue del 4,6% ( $p=0,1697$ ). Presenta un beneficio marginal en supervivencia y reacciones adversas de relevancia similar a otras opciones (actualmente autorizadas y no financiadas).

Ramucirumab es una alternativa terapéutica a regorafenib y cabozantinib, que no aporta valor en la terapéutica actual del CHC.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para la indicación de CYRAMZA® (ramucirumab) en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o no resecable que tienen una alfafetoproteína sérica (AFP)  $\geq$  400 ng/ml y que han sido previamente tratados con sorafenib.*

## REFERENCIAS

1. Ray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC [Internet]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) n.d.
3. 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.
4. Armengol C, Sarrias MR, y Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):390–397.
5. RED de Registros de Cáncer. REDECAN.org.
6. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer2019.pdf>. (Acceso en abril 2019)
7. 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.
8. 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
9. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodríguez-Lope C, Forner A, Llarch N, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2023-31. doi: 10.1002/hep.26586.
10. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, Della Corte C, Maida M, Barbara M, et al. Predictors of Survival in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Permanently Discontinued Sorafenib. *Hepatology* 2015; 62:784-791. <https://doi.org/10.1002/hep.27729>.
11. Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;16(10):617-630. doi: 10.1038/s41575-019-0179-x.
12. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018. Vol 391: 1301-1314. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
14. European Association for the Study of the Liver -European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC). *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 :908–943.
15. Berretta M, Cavaliere C, Alessandrini L, et al. Serum and tissue markers in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical and prognostic implications. *Oncotarget* 2017; 8: 14192-220.
16. Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, et al. EpCAM and -fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68:1451-61.
17. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*



- 2017;389:56-66. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
18. Villanueva A. Review article: Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-62.
  19. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
  20. Ficha Técnica de Cyramza® (ramucirumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf).
  21. European Public Assessment Report (EPAR) de Cyramza® (ramucirumab). Variación 27. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0027-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  22. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859–70.
  23. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, Gurtler J, Sun W, Schwartz JD, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 1;19(23):6614-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1442. Epub 2013 Oct 2.
  24. A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Liver Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02069041*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02069041>.
  25. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-96. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9).
  26. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. European Association for Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236.
  27. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308
  28. Ficha técnica de Lenvima® (lenvatinib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151002002/FT\\_1151002002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151002002/FT_1151002002.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  29. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. IPT, 2/2020. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x61259](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x61259). (Acceso febrero 2020)
  30. Ficha Técnica de sorafenib (Nexavar®). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06342001/FT\\_06342001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06342001/FT_06342001.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  31. Ficha Técnica de regorafenib (Styvarga®). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113858002/FT\\_113858002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113858002/FT_113858002.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  32. Ficha técnica de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_es.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  33. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301–14.
  34. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018;36:207.
  35. Wang S, Wang A, Lin J, Xie Y, Wu L. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues. *Oncotarget.* 2017;8(15):25814-29.
  36. European Public Assessment Report (EPAR) Stivarga® (regorafenib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002573/WC500234119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002573/WC500234119.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  37. European Public Assessment Report (EPAR) de Cabometyx® (cabozantinib). Variación 05. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Acceso en octubre 2019)
  38. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018; 69 ( 2 ): 353-358.
  39. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.