GBT Grupo Biotoscana	Elisa	Producto: Lemvima (Lenvatinib 4 mg / 10 mg) - Uruguay	P01
Material: PI Medida: 750 x 300 mm	Código de Material: 57000000-R Código Visual: XXXXXXX	Sepia: Según Especificación Gramaje: Según Especificación	Colores: Negro Negro (100%)
		Cotas (no imprimir filete)	

Proceso#	Fecha	Sector	Modificaciones Realizadas
P00	12-10-2022 / RA	Creación de inserto	
P01	30-01-2023 / RA	Nuevo texto	
P02			
P03			
P04			
P05			
P06			
P07			
P08			
P09			
P10			

750 mm

300 mm

GBT Grupo Biotoscana

Elisa Medicamento con vigilancia adicional

Lenvima® 4 mg cápsulas duras
Lenvima® 10 mg cápsulas duras

Lenvatinib

Folleto de información al profesional

Cápsula dura

Venta bajo receta profesional

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:
Lenvima 4 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 4 mg de lenvatinib (como mesilato).
Lenvima 10 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 10 mg de lenvatinib (como mesilato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes"

FORMA FARMACÉUTICA:
Cápsula dura.
LENVIMA 4 mg cápsulas duras
Tapa y cuerpo de color rojo amarillento, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en la tapa de la tapa y "LENV 4 mg" en el cuerpo.
LENVIMA 10 mg cápsulas duras
Tapa de color rojo amarillento y cuerpo de color amarillo, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en tinta negra "E" en la tapa y "LENV 10 mg" en el cuerpo.

DATOS CLÍNICOS
Indicaciones terapéuticas:
Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)
LENVIMA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) progresivo, focal o de metástasis locoregional, refractario al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).
Carcinoma de mama (CM)
LENVIMA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o inoperable que no han recibido tratamiento sistémico previo. (Ver sección "Propiedades farmacodinámicas").
Carcinoma de células renales (CCR)
Lenvima está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de células renales avanzado:
- en combinación con pembrolizumab, como tratamiento de primera línea (ver sección **"Propiedades farmacodinámicas"**)
- en combinación con everolimus tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (ver sección **"Propiedades farmacodinámicas"**).

Cáncer endometrial (CE)
LENVIMA en combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente en progresión, o después de haber recibido un tratamiento sistémico previo, no candidatas a terapia con radioterapia curativa y que no son aptas para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación.

Posología y forma de administración:
El tratamiento con LENVIMA debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.
Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar preventivamente algún tratamiento o tratamiento para el vómito de náuseas, los vómitos y la diarrea, a la escala gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Posología
Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
El tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.
Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria se modificará según necesidad de acuerdo al plan de control de la dosis/toxicidad.
Ajuste y suspensión para CDT
El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib, y/o una reducción de la dosis diaria de lenvatinib, de acuerdo con la gravedad de las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a grado 1 o a un valor inicial.
En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver Tabla 3), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0 a 1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 4.

Tabla 1 Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CDT[1]

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg

a. Se debe considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 10 mg.

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como graves (p. ej., grado 3).

Carcinoma hepatocelular (CHC)
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de <60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios del peso corporal de los pacientes. Los ajustes de dosis se deben realizar de acuerdo con la gravedad de los efectos secundarios de toxicidad (tox).
Ajuste de dosis y suspensión para CHC
El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. En general, las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej. grado 1 o 2) no precisan la interrupción de lenvatinib, salvo que se perciban como intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. En la Tabla 2, se proporciona detalles para la supervisión, ajuste de dosis y suspensión para CHC.

Tabla 2 Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CHC

Dosis inicial	≥60 kg PC 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg PC 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3[a]		
Reacción adversa	**Modificación**	**Dosis ajustadas[b] (≥60 kg PC)** / **Dosis ajustadas[b] (<60 kg PC)**
Primera aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial[c]	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral / 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (misma reacción (nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial	4 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg) / 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Tercera aparición (misma reacción (nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial	4 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 4 mg) / Suspender
Toxicidades potenciales mortales (grado 4) Suspender[d]		
a. Incluir trombocitopenia de grado 3 asociada a hemorragia o riesgo de hemorragia clínicamente significativa. b. Reducir dosis sucesivamente según el nivel de dosis previo (12mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg días alternos). c. Toxicidad hematológica o protéinuria: no es necesario ajuste de dosis en primera aparición. d. Para la toxicidad hematológica, se puede reiniciar la administración cuando remita a grado 2; proteinuria, reiniciar cuando remita a grado 0 o 1. e. Excluidas anomalías de laboratorio no consideradas potencialmente mortales, que se deben tratar como grado 3. Los grados se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).		

Cáncer endometrial (CE)
La dosis recomendada de LENVIMA es 20 mg por vía oral una vez al día, en tratamiento combinado con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos, hasta que la toxicidad no sea tolerable o según la evolución de la enfermedad (ver sección **"Propiedades farmacodinámicas"**).
Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración.
Ajuste de dosis y suspensión para el CE
En la Tabla 5, se proporciona información sobre la toxicidad de lenvatinib. Cuando se administre LENVIMA en combinación con pembrolizumab, el tratamiento con LENVIMA debe suspenderse, ajustarse o reducirse, según la dosis debe reducirse según corresponda (ver Tabla 3). Suspenda temporalmente o retire el tratamiento con pembrolizumab según las indicaciones de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab. No se recomienda reducir la dosis de pembrolizumab.

Tabla 3 Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CE

Dosis inicial en combinación con pembrolizumab	20 mg una vez por día oral (dos cápsulas de 10 mg)
Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3[a]	
Reacción Adversa	**Modificación**	**Dosis ajustada**
Primera aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg y una cápsula de 4 mg)
Segunda aparición (misma reacción (nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial	10 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg)
Tercera aparición (misma reacción (nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0 o valor inicial	10 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 4 mg)
Toxicidades potencialmente mortales (grado 4) Suspender[b]		

a. Se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 8 mg.
b. El tratamiento debe suspenderse en el caso de que aparezcan reacciones potencialmente mortales (p. ej., de grado 4), con la excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, que deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Carcinoma de células renales (CCR)
LENVIMA en combinación con pembrolizumab como tratamiento de primera línea
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) una vez al día en combinación con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas) administrado como perfusión intravenosa de 30 minutos hasta que la toxicidad no sea tolerable o hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se continuará el tratamiento con pembrolizumab hasta que se observe progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta que se alcance la dosis máxima del tratamiento especificada para este anticuerpo monoclonal.
Consultar la ficha técnica de pembrolizumab para obtener información completa sobre la administración de pembrolizumab.
LENVIMA en combinación con everolimus como tratamiento de segunda línea
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día, hasta que la toxicidad no sea tolerable. En caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la dosis/toxicidad.
Consultar la ficha técnica para obtener información completa sobre la administración de everolimus.
Se debe considerar omitir una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
El tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajuste de la dosis y suspensión del tratamiento con lenvatinib
El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción del tratamiento con lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción del tratamiento con lenvatinib hasta que mejoren a grado 1 o a un valor inicial.
En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver Tabla 3), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0 a 1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada de lenvatinib[a]

	Dosis de lenvatinib en combinación con pembrolizumab	Dosis de lenvatinib en combinación con everolimus
Dosis diaria recomendada	20 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 10 mg)	18 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + dos cápsulas de 4 mg)
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + una cápsula de 4 mg)	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + una cápsula de 4 mg)
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg)	10 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg)
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 4 mg)	8 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 4 mg)

a. Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg.

Cuando se utilice en combinación con pembrolizumab, se interrumpirá el tratamiento con uno o ambos medicamentos hasta que se considere oportuno. Si se considera oportuno tras la interrupción de la dosis, se suspenderá si se considera oportuno. La retirada o suspensión del tratamiento con pembrolizumab se debe considerar en función de la información de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab.
Para las toxicidades que se piense que están asociadas a everolimus, se debe interrumpir, reducir a una pauta de una dosis o suspender el tratamiento (ver la ficha técnica de everolimus para más información sobre las recomendaciones de ajuste de la dosis con respecto a las reacciones adversas específicas).
Para las toxicidades que se piense que están asociadas a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 4) antes de reducir la de everolimus.
Se deben suspender todos los tratamientos en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (p.ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso se deben tratar como graves (p.ej., grado 3).
Los grados se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

Tabla 5 Reacciones adversas que precisan la modificación de la dosis de Lenvatinib.

Reacciones adversas	Gravedad	Acción	Reducir la dosis y reanudar tratamiento
Hipertensión	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2: Ver recomendaciones de dosis.
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir	Remite a menos de 2 g/24 horas
		Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Disfunción cardiaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)	Cualquier grado	Interrumpir	Contemplar reanudar a una dosis reducida si remite a grado 0-1
Hepatotoxidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	Suspender	No reanudar
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Perforación o fístula GI	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento óptimo)	Suspender	No reanudar

* Las anomalías de laboratorio grado 4 que no se consideren potencialmente mortales pueden tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Poblaciones especiales
CCR
Para más información sobre la experiencia clínica con el tratamiento combinado de lenvatinib y pembrolizumab ver la sección "Reacciones adversas".
Los pacientes ≥65 años de edad, con hipertensión arterial inicial o aquellos con insuficiencia renal parecen presentar una reducción de la tolerabilidad a lenvatinib (ver sección "Reacciones adversas").
No se dispone de datos adicionales de seguridad o eficacia de LENVIMA en la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información procede de la experiencia clínica con lenvatinib en monoterapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT).
Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), parecen poder tolerar una dosis diaria de lenvatinib de 18 mg de forma segura. No obstante, el ajuste de dosis a una dosis inicial de 14 mg, aquí indicado, para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.
CDT
Los pacientes ≥75 años, de origen asiático, con enfermedades concomitantes (p. ej., hipertensión arterial o insuficiencia renal o hepática) parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib (ver sección "Reacciones adversas"). Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg para luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.
CHC
Los pacientes ≥75 años, de raza blanca o sexo femenino o con peso insuficiente hepático inicial (con una puntuación de Child-Pugh A de 6 frente a una puntuación de 5) parecen tener una menor tolerabilidad a lenvatinib.
Los pacientes con CHC que no tengan insuficiencia hepática moderada o grave ni alteración renal grave deberían iniciar el tratamiento a una dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal <60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal ≥60 kg, tras lo cual la dosis se debe ajustar todavía más según la tolerabilidad individual.
Pacientes con hipertensión arterial
La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe vigilarse periódicamente durante el tratamiento (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").
Pacientes con insuficiencia hepática
CCR
No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 14 mg una vez al día. Posteriormente, se puede ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. Consultar también la sección "Reacciones adversas".
CDT
En las poblaciones de pacientes que participaron en el estudio de CHC no se requirieron ajustes de dosis iniciales en función de la insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) (n=6) tuvieron dosis diarias de lenvatinib por lo menos iguales a las de los pacientes con hepatopatía crónica de base (n=1). Los datos disponibles tan limitados no permiten una recomendación de dosis para los pacientes con CDT con insuficiencia hepática grave (clase B de Child-Pugh). Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general. No se ha estudiado lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda administrarlo en estos pacientes.
CHC
Los datos sobre el tratamiento combinado de lenvatinib con pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. No se requieren ajustes de dosis del tratamiento combinado según la función hepática en aquellos pacientes que tenían insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), se debe ponderar el uso para los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración para pacientes con insuficiencia hepática. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.
CCR
Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) son muy limitados. No se pueden extraer conclusiones sobre los ajustes de dosis iniciales en la combinación lenvatinib en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada de 10 mg una vez al día. Consulte en la ficha técnica de pembrolizumab las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Puede ser necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. La combinación se utilizará en pacientes con insuficiencia hepática grave solo si los beneficios anticipados superan los riesgos no conocidos para el hígado.
No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda iniciar el tratamiento con lenvatinib. Los ajustes de dosis iniciales en la combinación lenvatinib en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 10 mg una vez al día. Consulte en la ficha técnica de pembrolizumab las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Puede ser necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. La combinación se utilizará en pacientes con insuficiencia hepática grave solo si los beneficios anticipados superan los riesgos no conocidos para el hígado.
Pacientes con insuficiencia renal
CCR
No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenvatinib una vez al día para CCR. Consulte la ficha técnica de pembrolizumab o everolimus para información sobre la administración en pacientes con insuficiencia renal. Puede que se necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes. (ver sección "Reacciones adversas").
CHC
No se requieren ajustes de dosis según la función renal de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos disponibles no permiten una recomendación de dosis para pacientes con CHC insuficiencia renal grave.
CDT
No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración para pacientes con insuficiencia renal. Puede que se necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.
Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥75 años. (ver sección "Reacciones adversas").
Población pediátrica
Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No se dispone de datos.
Raza
No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y eficacia en pacientes que no sean de raza blanca o asiática. (consultar la sección "Reacciones adversas").
Peso corporal inicial bajo
No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de peso corporal. Se dispone de datos limitados sobre el uso de lenvatinib en pacientes con peso corporal inicial inferior a 60 kg (ver sección "Reacciones adversas").
Estado funcional
Los pacientes con un estado funcional de 2 o mayor según ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tienen escasas tasas de respuesta al CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Los datos se basan en un estudio funcional de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) <70 fueron excluidos del estudio 307 (CLEAR). No se ha evaluado el QoL en pacientes con KPS inferior.

Forma de administración
Lenvatinib se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar todos los días a la misma hora aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.
De forma alternativa, se pueden ahadir las cápsulas de lenvatinib sin romperlas ni machacarlas en una cucharada de agua o zumo de manzana para producir una suspensión. Las cápsulas deben permanecer en reposo durante 10 minutos y agitarse ligeramente para ayudar a la dispersión del medicamento. Se deben tragar la suspensión. Después de beberla, se debe ahadir la misma cantidad de agua o zumo de manzana (una cucharada) al vaso y beber todo el líquido. Se debe evitar masticar. Consulta la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre el tratamiento combinado.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes".
Lactancia (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia")

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Hipertensión arterial
Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección"Reacciones adversas"). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, debe estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controladas, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La TA debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias del paciente, aunque un algunos casos es aconsejable el uso de fármacos que reduzcan la TA tanto para prevenir complicaciones como para los casos de hipertensión sintomática. Se debe considerar la reducción de la dosis de lenvatinib, si persiste la hipertensión a pesar del tratamiento antihipertensivo. Se puede ponderar la interrupción del tratamiento con lenvatinib, si persiste la hipertensión grave a pesar de la administración de varios medicamentos antihipertensivos. Se puede ponderar la reducción de la dosis de lenvatinib, si no se debe ahadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que está tomando. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 6.

Tabla 6 Control recomendado de la hipertensión arterial

TA sistólica ≥140 mmHg hasta <160 mmHg TA diastólica ≥90 mmHg hasta <100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre o Continuar con el tratamiento de lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo que ya se venía administrando, si ya se está en tratamiento antihipertensivo adicional.
TA sistólica ≥160 mmHg o TA diastólica ≥100 mmHg	Interrumpir el tratamiento con lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea <150 mmHg, la TA diastólica <95 mmHg y el paciente lleve por lo menos 24 horas estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida (ver sección 4.2).
Consecuencia potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o hemorragia)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo.

Aneurismas y disecciones arteriales
El uso de inhibidores de las vías VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, este riesgo se debe evaluar en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.
Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y por lo menos 30 días después de suspender el tratamiento con lenvatinib (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos cuando se administra a mujeres que toman anticonceptivos hormonales.
Proteinuria
Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección "Reacciones adversas"). La proteinuria debe vigilarse periódicamente. Si se detecta proteinuria ≥2+ en tira reactiva de orina, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección "Posología y forma de administración"). Se han notificado casos de síndrome nefrótico en pacientes que usan lenvatinib. Se debe suspender lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.
Hepatotoxidad
En CDT y CCR, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib (en combinación o en monoterapia) fueron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina en sangre. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (≤1 %) ver sección "Reacciones adversas", y en pacientes con CDT tratados con lenvatinib. En general, los casos de insuficiencia hepática fueron notificados en pacientes con enfermedades hepáticas metastásicas progresivas.
Se ha notificado un caso de CDT tratado con lenvatinib en el cual se notificó hepatitis fulminante, que ocasionó la muerte del hígado que incluyen encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones adversas graves de hepatotoxidad). Se ha notificado un caso de CHC en un estudio clínico de fase III en el cual el CHC progresó rápidamente y se produjo el fallo del hígado, que ocasionó la muerte del paciente, en el cual se notificó lesión hepatiaguda grave de causa desconocida. Además, se ha notificado un caso de CHC en un estudio clínico de fase III en el cual se notificó lesión hepatiaguda grave de causa desconocida, que ocasionó la muerte del paciente. Se debe controlar periódicamente la función hepática. Se debe suspender lenvatinib en caso de insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración para pacientes con insuficiencia hepática. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.
CCR
Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) son muy limitados. No se pueden extraer conclusiones sobre los ajustes de dosis iniciales en la combinación lenvatinib en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada de 10 mg una vez al día. Consulte en la ficha técnica de pembrolizumab las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Puede ser necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. La combinación se utilizará en pacientes con insuficiencia hepática grave solo si los beneficios anticipados superan los riesgos no conocidos para el hígado.
No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda iniciar el tratamiento con lenvatinib. Los ajustes de dosis iniciales en la combinación lenvatinib en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 10 mg una vez al día. Consulte en la ficha técnica de pembrolizumab las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Puede ser necesario reducir aún más la dosis inicial en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. La combinación se utilizará en pacientes con insuficiencia hepática grave solo si los beneficios anticipados superan los riesgos no conocidos para el hígado.
Diarrea
Se han notificado casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se producen en los primeros meses de tratamiento. La diarrea se puede controlar de forma eficaz con el uso de antidiarreicos y/o deshidratantes, y puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección "Posología y forma de administración").
Disfunción cardiaca
Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca (≤1 %) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis de lenvatinib (ver sección "Posología y forma de administración").
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Se han notificado casos de SEPR, también conocido como SLPR, en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %) ver sección "Reacciones adversas". El SEPR se puede manifestar como convulsiones, dolor de cabeza, cefalea, confusión, letargia, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos de carácter grave. Se recomienda realizar una exploración neurológica y una evaluación del estado mental. Se recomienda realizar una exploración de la presión arterial y una evaluación del estado mental. Se recomienda realizar una exploración de la presión arterial y una evalu

hipocalemia de grado 4 suspendió el tratamiento de manera definitiva.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), se notificó hipocalemia en el 1,1 % de los pacientes, con reacciones de grado 3 en el 0,4 %. Se produjo la interrupción de la dosis de lenvatinib debido la hipocalemia en un sujeto (0,2 %) no en ningún caso debido a reacciones de grado 3 o superiores.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó hipocalemia en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 1,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 148,0 días. No se notificaron reducciones en la dosis de lenvatinib.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó hipocalemia en el 8,1 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 3,2 % fue de grado ≥3) y en el 4,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (ninguna fue de grado ≥3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipocalemia fue de 28,3 semanas (cualquier grado) y de 45,9 semanas (grado ≥3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No hubo ningún evento adicional de hipocalemia de grado 4. Ninguna de las reacciones de hipocalemia requirió la reducción o interrupción de la dosis, y ninguno paciente suspendió el tratamiento debido a la hipocalemia.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístulas en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 0,8 % de los pacientes del grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístulas en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificaron acontecimientos de perforación en el 2,5 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 2,5 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 117,0 días. La interrupción del tratamiento con lenvatinib ocurrió en el 1,0 % de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 3,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 42,0 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 0,5 % y el 3,0 % de los pacientes, respectivamente.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", el 1,6 % de los casos de apendicitis perforada (grado 3) se produjo en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificaron casos en los grupos tratados con lenvatinib o con everolimus.

Fístulas no gastrointestinales, (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

El uso de lenvatinib se ha asociado a casos de fístulas, incluidas reacciones con un desenlace mortal. Se notificaron casos de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos en diversas indicaciones. Se notificaron casos en diferentes momentos durante el tratamiento, desde dos semanas hasta más de 1 año después de iniciar el tratamiento con lenvatinib, con una mediana de latencia de unos 3 meses.

Prolongación del intervalo QT. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó prolongación del intervalo QTc (QTcF) en el 0,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 1,5 % de los pacientes del grupo de placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms fue del 2 % en los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con ningún caso en el grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó una prolongación del intervalo QT (QTc en el 0,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue del 2,4 %.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó una prolongación del intervalo QT en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 0,5 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 115,5 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 0,2 % y el 0,5 % de los pacientes, respectivamente.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificaron aumentos del intervalo QTc mayores de 60 ms en el 11 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de intervalos QTc mayor de 500 ms fue del 6 % en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificó ningun caso de prolongación del intervalo QTc mayor de 500 ms o de aumentos mayores de 60 ms en el grupo tratado con everolimus.

Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", el 88 % de todos los pacientes tratados con lenvatinib presentaron un incremento inicial de TSH (mínimo o igual a 0,5 mU/l). En los pacientes con TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento postbasal de la concentración de TSH por encima de 0,5 mU/l en el 57 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 14 % de los pacientes tratados con placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 ver sección "Propiedades farmacodinámicas", el 89,6 % de los pacientes presentan una concentración inicial de TSH inferior al limite superior normal. Se observó elevación del TSH por encima del limite superior normalidad posbasal en el 59,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó hipotiroidismo en el 68,2 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 1,2 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 62,0 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 0,2 % y el 0,7 % de los pacientes, respectivamente.

Se notificó elevación de la TSH en sangre en el 7,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Ningún paciente presentó reacciones de grado ≥3. La interrupción de la dosis ocurrió en el 0,2 % de los pacientes.

CCR

En el estudio CLEAR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se observó hipotiroidismo en el 47,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en el 26,5 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de hipotiroidismo ajustada a la exposición fue de 0,39 episodios por paciente y año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,33 episodios por paciente y año en el grupo tratado con sunitinib. En general, la mayoría de los acontecimientos de hipotiroidismo en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab (el 93,1 %) fueron de grado 1 o 2. Se notificó hipotiroidismo de grado 3 en el 1,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab frente a ningún paciente del grupo tratado con sunitinib. El hipotiroidismo de grado 3 se notificó en 3 pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en 9 (1,1 %) de los pacientes del grupo tratado con sunitinib presentaron concentraciones basales de TSH inferiores o iguales al limite superior de la normalidad. Se observaron aumentos posbasales de TSH por encima del limite superior de la normalidad en el 85,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab frente al 60,6 % de los pacientes tratados con sunitinib. En los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab, los acontecimientos de hipotiroidismo dieron lugar a modificación de la dosis de lenvatinib (reducción o interrupción) en el 2,6 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en ningún paciente.

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se observó hipotiroidismo en el 24 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus y en el 2 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus. Todas las reacciones de hipotiroidismo del grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron de grado 1 o 2. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observaron un aumento posbasal de la concentración de TSH en el 66,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus en comparación con ninguno de los pacientes tratados con everolimus en monoterapia.

Diarrea (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó diarrea en el 67,4 % de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib (el 9,2 % fue de grado ≥3) y en el 16,8 % de los pacientes del grupo de placebo (ningún caso fue de grado ≥3).

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó diarrea en el 38,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib (el 4,2 % fue de grado ≥3).

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó diarrea en el 54,2 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab (el 7,6 % fueron reacciones de grado ≥3). La dosis del tratamiento con lenvatinib fue interrumpida, reducida o el tratamiento fue suspendido en el 10,6 %, el 11,1 % y el 1,2 % de los pacientes, respectivamente.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", se notificó diarrea en el 80,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 21,0 % fue de grado ≥3) y en el 34,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (el 2,0 % fue de grado ≥3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 4,1 semanas (cualquier grado) y de 8,1 semanas (grado ≥3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La causa más frecuente de la interrupción/ reducción de la dosis y volvió a presentarse a pesar de reducir la dosis. La diarrea dio lugar a la suspensión del tratamiento en un paciente.

Población pediátrica

No se dispone de datos clínicos en esta población (ver sección "Posología y forma de administración").

Otras publicaciones específicas

Pacientes de edad avanzada

CDT

Los pacientes ≥75 años presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión arterial de grado 3, diarrea, apetito disminuido, astenia, deshidratación, mareos, malestar, edema periférico, prurito y encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática presentaba una incidencia de más del doble en pacientes ≥75 años (17,2 % que en los <75 años (7,1 %). La encefalopatía hepática tendía a asociarse con características adversas de la enfermedad inicial o con el uso de medicamentos concomitantes. También se produjeron acontecimientos tromboembólicos arteriales con una incidencia mayor en este grupo de edad.

CE

En pacientes ≥75 años presentaron una mayor probabilidad de experimentar infección de las vías urinarias, hipertensión arterial de grado ≥3 (aumento ≥10 % en comparación con los pacientes <65 años).

CCR

En el estudio CLEAR, los pacientes ≥75 años de edad presentaron una mayor incidencia (diferencia ≥10 %) de prolongación de los pacientes <65 años de edad.

Los datos disponibles sobre los pacientes ≥75 años de edad con CCR son limitados.

Sexo

CDT

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión arterial (incluida la hipertensión arterial de grado 3 o 4), proteinuria y SEPR; mientras que los hombres presentaron una mayor incidencia de disminución del apetito, diarrea, disfonía, estomatitis, proteinuria y formación de fístulas.

CHC

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión, fatiga, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y alopecia. Los hombres mostraron una mayor incidencia (26,5 %) de disfonía que las mujeres (12,3 %, dimisión del peso y disminución del recuento de plaquetas. Se observaron acontecimientos de encefalopatía hepática solo en pacientes masculinos.

CE

En el estudio CLEAR, los hombres presentaban una mayor incidencia (diferencia ≥10 %) de diarrea que las mujeres.

Raza

CDT

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia de ≥10 %) de anemia, pérdida de peso, hipertensión arterial, fatiga, SEPR, proteinuria, estomatitis, trombocitopenia y mialgia; mientras que los pacientes de raza blanca presentaron una mayor incidencia de diarrea, disminución del peso, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, dolor en las extremidades y sequedad de boca. A una mayor proporción de pacientes asiáticos se les redujo la dosis de comprimidos con los pacientes de raza blanca. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis y la dosis media diaria administrada fueron inferiores en pacientes asiáticos en comparación con pacientes de raza blanca.

CHC

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia, comparado con los pacientes de raza blanca, de proteinuria, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, recuento de leucocitos disminuido y SEPR; mientras que los pacientes de raza blanca mostraron una mayor incidencia de fatiga, encefalopatía hepática, lesión renal aguda, ansiedad, astenia, náuseas, trombocitopenia y vértigos.

CE

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia de ≥10 %) comparado con los pacientes de raza blanca de anemia, malestar, recuento de neutrófilos disminuido, estomatitis, recuento de plaquetas disminuido, proteinuria y SEPR; mientras que los pacientes de raza blanca mostraron una mayor incidencia de inflamación de las mucosas, dolor abdominal, diarrea, infección de las vías urinarias, pérdida de peso, hipomagnesemia, mareo, astenia y fatiga.

CCR

En el estudio CLEAR, los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia ≥10 %) que los pacientes caucásicos de sindrome de eritrodiestesia palmoplantar, proteinuria e hipotiroidismo (incluido tiotropina en sangre elevada); mientras que los pacientes caucásicos presentaron una incidencia mayor de fatiga, náuseas, artralgia, vómitos y artesia.

Los datos disponibles sobre los pacientes asiáticos del estudio 205 con CCR son limitados.

Hipertensión arterial inicial

CDT

Los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, diarrea y deshidratación de grado 3 o 4, así como casos más graves de deshidratación, hipertensión arterial, embolia pulmonar, derrame pleural maligno, fibrilación atrial y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos).

CHC

En el estudio CLEAR, los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de proteinuria que los pacientes sin hipertensión arterial inicial.

En el estudio 205 de CCR, los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de deshidratación, fatiga e hipertensión arterial de grado 3 o 4.

Diabetes inicial

En el estudio 205 de CCR, los pacientes con diabetes inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, hyperglicemia e insuficiencia renal aguda de grado 3 o 4.

Insuficiencia hepática

CDT

Los pacientes con insuficiencia hepática inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial y SEPR (el 50 % fue de grado ≥3), así como una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, astenia, fatiga e hipocalemia frente a los pacientes con una función hepática normal.

CHC

Los pacientes con una puntuación Child-Pugh (CP) inicial de 6 (aproximadamente el 20 % de los pacientes en el estudio REFLECT) mostraron una mayor incidencia de apetito disminuido, fatiga, proteinuria, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática comparados con los pacientes con una puntuación CP inicial de 5. También se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad y de hemorragia a una incidencia mayor en los pacientes con puntuación CP de frente a los pacientes con una puntuación CP de 5.

CCR

Los datos disponibles sobre los pacientes con insuficiencia hepática en CCR son limitados.

Insuficiencia renal

CDT

Los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, fatiga, estomatitis, trombocitopenia, deshidratación, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, hipotiroidismo, hipomagnesemia, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre y náuseas frente a los pacientes con una función renal normal. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y una tendencia hacia una mayor incidencia de reacciones hepáticas.

CCR

Los pacientes con insuficiencia renal inicial mostraron una incidencia mayor de fatiga, hipotiroidismo, deshidratación, diarrea, apetito disminuido, proteinuria y encefalopatía hepática. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y de acontecimientos tromboembólicos arteriales.

CE

En el estudio 205 de CCR, los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de fatiga de grado 3.

Sobredosis

CDT

Los pacientes con peso corporal bajo (<60 kg) presentaron una mayor incidencia de SEPR: proteinuria, hipocalemia e hipertensión de grado 3 o 4 y una tendencia una incidencia mayor de disminución del peso.

CCR

Los datos disponibles sobre los pacientes con peso corporal <60 kg son limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al laboratorio importador, sea en este caso Grupo Biotoscana. TEL: 2620-2349.

Sobredosis

Las dosis más altas de lenvatinib clinicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. En los ensayos clínicos se han producido errores de medicación accidentales que resultaron en dosis únicas de 40 a 48 mg. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes observadas con esta dosis fueron hipertensión arterial, náuseas, diarrea, fatiga, estomatitis, proteinuria, cefalea y empeoramiento del SEPR. Se han notificado casos de sobredosis lenvatinib administrado en dosis de 1 a 10 veces la dosis diaria de 24 mg recomendada. Estos casos se asociaron a reacciones adversas compatibles con el perfil de seguridad conocido de lenvatinib sin dicci. Insuficiencia cardiaca y renal, o no presentaron reacciones adversas.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T Tel: 1722

Sintomas y tratamiento

No hay ningun antídoto especifico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Si se sospecha una sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con lenvatinib y administrar un tratamiento complementario adecuado sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteina cinasa, código ATC: L01EX08.

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples cinasas que ha mostrado ptrp inhibidor propiedades antineoplásicas. Este ensayo también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos in vitro.

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFRα, KIT y RET.

Además, lenvatinib mostró actividad antiproliferativa selectiva, directa, en líneas hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada, que se atribuye a la inhibición a la señalización del FGFR provocada por lenvatinib.

En modelos de tumores murinos singénicos, lenvatinib redujo los macrofagos asociados a tumores, aumentó los linfocitos T citotóxicos activados y presentó una mayor actividad antineoplásica en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, en comparación con la monoterapia con cualquiera de estos fármacos.

La combinación de lenvatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF in vitro y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de células renales humanas, que fue mayor que con cada una de las sustancias por separado.

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatinib, se postula que el mecanismo de acción en la protinuria está mediado por la inhibición del VEGF en los podocitos y la barrera de filtración glomerular. Del mismo modo, aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en la protinuria está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomérulo.

El mecanismo de acción en el hipotiroidismo no está totalmente elucidado.

El mecanismo de acción en el empeoramiento de la hipertensión arterial con la combinación de lenvatinib y everolimus no se ha estudiado directamente y no está totalmente elucidado.

Aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en el empeoramiento de la diarrea con la combinación de lenvatinib y everolimus está mediado por la alteración de la función metabólica y nutricional inducida con los mecanismos de acción de los medicamentos individuales: la inhibición de VEGF/VEGFR y c-KIT por parte de lenvatinib junto con la inhibición de mTOR/NPM1 por parte de everolimus.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 17 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio, refractario al yodo radioactivo" se definía como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), o como presentar una actividad acumulativa de RAI ≥600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (Europa, Norteamérica y otra), antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), la edad (≤65 años o >65 años). La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en el cáncer sólido (RECIST) 1.1. Las evaluaciones de la enfermedad se llevaron a cabo en las fases iniciales del ensayo a las 8 semanas después de la aleatorización y después cada 12 semanas por parte de los pacientes con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad. Los pacientes aptos con enfermedad medible según RECIST 1.1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 24 mg de lenvatinib una vez al día (n=261) o placebo (n=131). Al inicio del estudio, tanto los datos demográficos como las características de la enfermedad estaban muy equilibrados entre ambos grupos. Dos de 392 pacientes aleatorizados, un 76,3 % no había recibido antes tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR, un 49,0 % eran mujeres, un 49,7 % eran caucásicos y la mediana de la edad era de 63 años. Desde un punto de vista histológico, un 66,1 % tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides y un 33,9 % presentaba carcinoma folicular de tiroides con un 14,8 % de células de Hürthle y un 2,8 % de células claras. Las metástasis estaban presentes en un 99 % de los pacientes: pulmonar en el 89,3 %, de los ganglios linfáticos en el 59,2 % y ósea en el 32,1 %. La mediana de la SLP era de 18,3 meses (IC del 95%: 16,6 y 22,1 meses) en el grupo de lenvatinib frente a 3,6 meses (IC del 95%: 2,8 y 3,7 meses) en el grupo de placebo (razón de riesgos [HR] 0,21; IC del 95%: 0,16 y 0,28; p<0,0001). Los resultados se basaron en un estudio funcional ECOG de 0, mientras que el 62,1 % presentaba un estado de 1 y un 3,9 % un estado superior a 1. La mediana de la actividad acumulativa de RAI administrada antes de la inclusión en el estudio fue de 592 mCi (17,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (Figura 1). El efecto positivo en la SLP se observó en todos los subgrupos de edad (por encima o por debajo de los 65 años), sexo, raza, subtipo histológico, región geográfica, así como en aquellos que recibieron 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR. Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 109 (83,2 %) pacientes aleatorizados a placebo fueron trasladados a recibir lenvatinib sin enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

Tanto la respuesta completa (RC) como respuesta parcial (RP) por parte de la revisión radiológica independiente fue significativamente mayor (p<0,0001) en el grupo de lenvatinib (1,5 % y 50,2 %) que en el grupo control con lenvatinib (0 % y 2,2 %). En el grupo tratado con lenvatinib, cuatro (1,5 %) pacientes obtuvieron una RC y 165 pacientes (63,2 %) tuvieron una RP, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó una RC y 2 (1,5 %) pacientes presentaron una RP.

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (rango: 1,0 a 7,4 meses). La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 2,0 (IC del 95 %: 1,9, 3,5) meses; sin embargo, de los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a lenvatinib, se observó que el 70,4 % desarrolló la respuesta en los 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de la supervivencia global fue confirmado de que a los pacientes tratados con placebo con progresión de la enfermedad confirmada se les brindó la oportunidad de recibir tratamiento con lenvatinib sin enmascaramiento. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento en el momento del análisis principal de la eficacia (HR=0,73; IC del 95 %: 0,55, 0,96; p=0,0158). El grupo de lenvatinib en el grupo transferido de placebo alcanzaron la mediana de supervivencia global (SG).

Tabla 8 Resultados de la eficacia de pacientes con CDT

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia libre de progresión (SLP)*		
Número de progresiones o muerte (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)[a]	0,21 (0,14, 0,31)	
Valor de p[b]	<0,0001	
Pacientes que recibieron 0 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Número de progresiones o muertes	76	88
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)[a]	0,20 (0,14, 0,27)	
Pacientes que recibieron 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Número de progresiones o muertes	31	25
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)[a]	0,22 (0,12, 0,41)	
Tasa de respuesta objetiva*		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
[IC del 95%]	[59,0, 70,5]	[0,0, 5,4]
Valor de p[c]	<0,0001	
Número de respuestas completas	4	0
Número de respuestas parciales	165	2
Mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva[d] en meses (IC del 95%)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,9, 9,4)
Duración de la respuesta[d] meses, mediana (IC del 95%)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor de p[e]	0,1052	

IC= Intervalo de confianza; NE=no estimable; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RPGT= revisión radiológica independiente; VEGF/VEGFR=factor de crecimiento del endotelio vascular/receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

a. Estudio radiológico independiente.

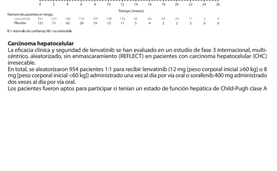
b. Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤65 años frente a >65 años) y tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).

c. Estimado con el modelo de riesgo proporcionales de Cox

d. Estimado con el modelo de Kaplan-Meier; el IC del 95% se calculó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado en pacientes con una mejor respuesta global de la respuesta parcial o completa.

e. Sin ajustar el efecto de cruzamiento.

Figura 1 Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión - CDT



Carcinoma hepatocelular

La eficacia clínica y seguridad de lenvatinib se han evaluado en un estudio de fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento (REFLECT) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable.

En total, se aleatorizaron 954 pacientes 1:1 para recibir lenvatinib (12 mg [peso corporal inicial ≥60 kg] o 8 mg [peso corporal inicial <60 kg]) administrado una vez al día por vía oral o sorafenib 400 mg administrado dos veces al día por vía oral.

Los pacientes fueron aptos para participar si tenían un estado funcional de hepatocelular de Child-Pugh clase A y un estado 0 o 1 según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS). Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento sistémico antineoplásico para CHC avanzado/irresecable o cualquier tratamiento anterior anti-VEGF. Las lesiones objetivo previamente tratadas con radioterapia o tratamiento locorregional debían mostrar evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad. También se excluyeron los pacientes con una ocupación hepática del ≥50 %, invasión clara del conducto biliar o una rama principal de la vena portal (Vp4) en las imágenes.

La estratificación por región, estado de la enfermedad inicial y demografía fueron similares entre los grupos de lenvatinib y sorafenib y se muestran a continuación para los 954 pacientes aleatorizados:

- Edad media: 62 años
- Hombres: 84 %
- Blancos: 29 %, Asiáticos: 69 %, Negros o afroamericanos: 1,4 %
- Peso corporal: <60 kg: 31 %, 60-80 kg: – 50 %, ≥80 kg: – 19 %
- Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0: 63 %, ECOG PS de 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Etiología: Hepatitis B 50 %, Hepatitis C 23 %, alcohol 8 %
- Avancia de invasión macroscópica de la vena portal (MPV): 79 %
- Avancia de MPV, extensión tumoral extrahepática (EHS) o ambas: 30 %
- Estadio tumoral según estadificación del Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC): B: 22 %, C: 80 %
- Tratamientos anteriores: hepatectomía (28 %), radioterapia (11 %), tratamientos locorregionales (incluyendo TACE, etc. alcance) o supervisadas exclusivamente sintomáticas (34 %), TACE no apto para tratamiento por sistémico (22 %)
- Tratamientos anteriores: ablación percutánea (16 %), radioterapia (11 %), tratamientos locorregionales (incluyendo TACE, etc. alcance) o supervisadas exclusivamente sintomáticas (34 %), TACE no apto para tratamiento por sistémico (22 %)
- Alfafetoína (AFP) basal: 68 %

La variable principal de eficacia fue la supervivencia general (SG). Lenvatinib no fue inferior para SG comparado con sorafenib con HR = 0,92 (IC del 95 % de 0,79 a 1,06; p=0,0363 para el margen de 1,06 y p=0,1366 para la HR). Los resultados para variables sustitutas (SLP y TGF) se presentan en la Tabla 9 siguiente.

Tabla 9 Eficacia de los estudios del REFLECT en CHC

Parámetro de eficacia	**Cociente de tasas instantáneas (HR)[a] (IC del 95%)**	**Valor de p[b]**	**Medianas (IC del 95%)[c]**	
			Lenvatinib (N= 478)	**Sorafenib (N= 476)**
SG	0,92 (0,79, 1,06)	NA	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
SLP (mRECIST)	0,65 (0,55, 0,75)	<0,0001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Porcentajes (IC del 95%)	
TGF(Lg [mRECIST]	NA	<0,0001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016.

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

b. Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico, Región 2: Japón, Región 3: Otras regiones) de la zona portal o extensión extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).

c. Kaplan-Meier se muestra para el tiempo hasta el suceso.

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

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

f. Tasa de respuesta (respuesta completa o parcial)

g. Según análisis retrospectivo del estudio radiológico independiente. La duración media de la respuesta overa fue de 7,3 (IC del 95% 5,6; 7,4) meses en el grupo de lenvatinib y de 3,6 (IC del 95% 3,7; 11,2) meses en el grupo de sorafenib.

Figura 2 Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier - CHC

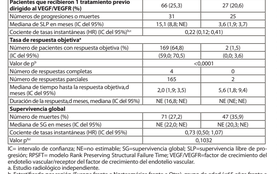


Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión del estudio 309

Supervivencia libre de progresión
Tiempo (meses)
Número de pacientes en riesgo
LENVIMA 131 116 100 85 71 61 50 42 35 29 24 19 16 13 11 9 7 5 3 2 1