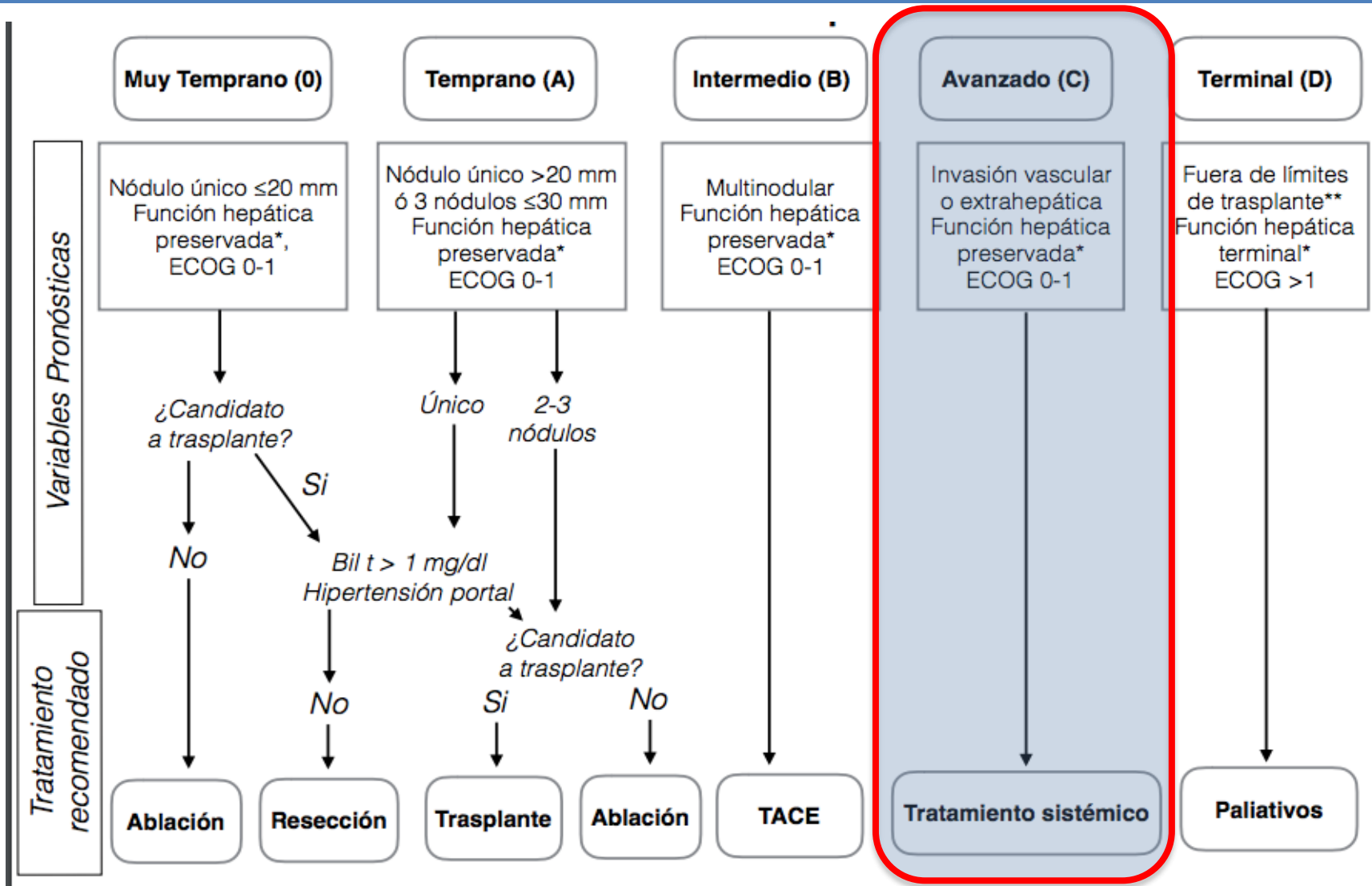


Nuevas opciones de tratamiento para el hepatocarcinoma avanzado

Dra Nora Fernández

Tratamiento de HCC avanzado



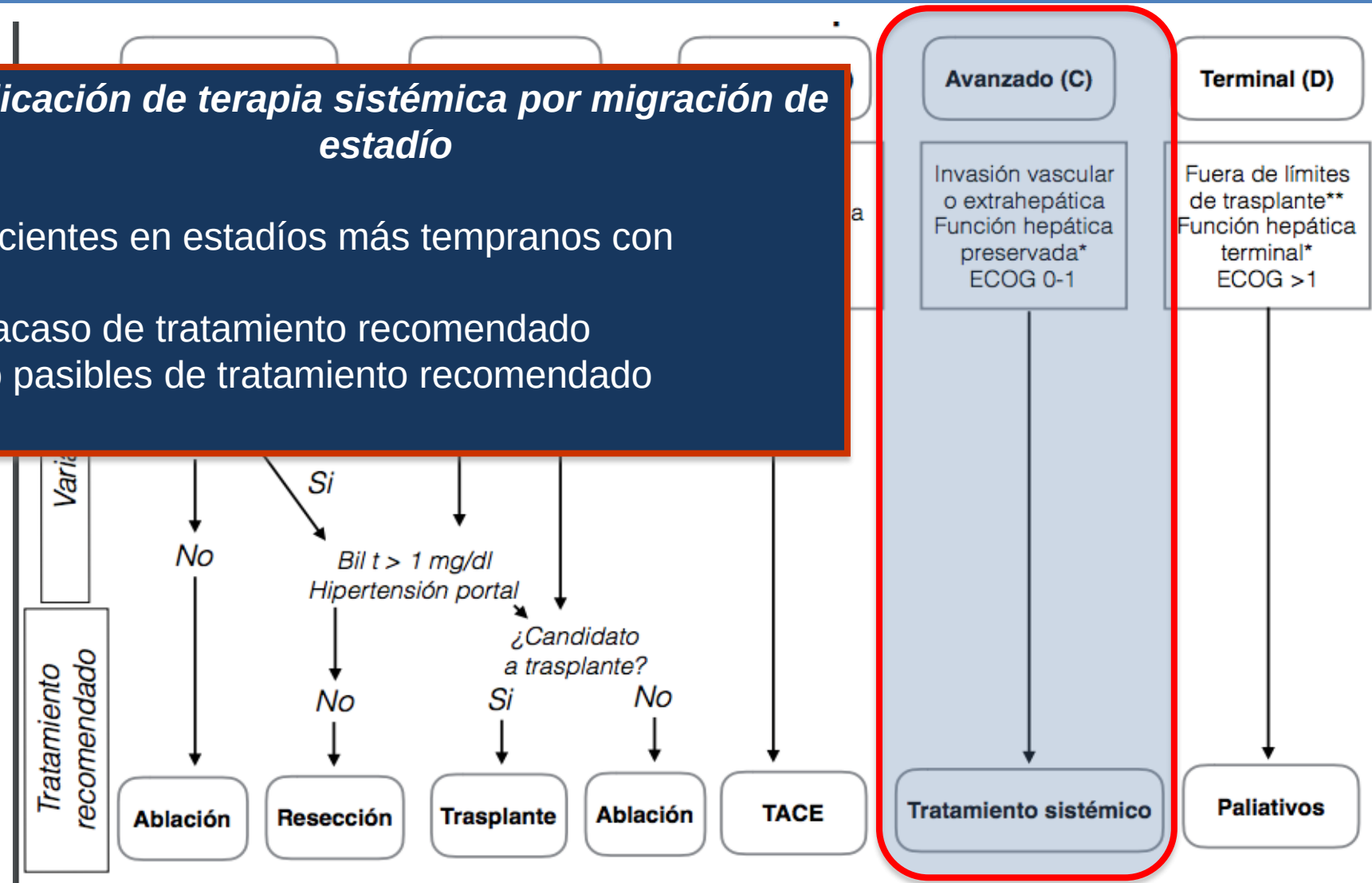
Tratamiento de HCC avanzado

Indicación de terapia sistémica

Indicación de terapia sistémica por migración de estadio

Pacientes en estadios más tempranos con

- Fracaso de tratamiento recomendado
- No pasibles de tratamiento recomendado



Tratamiento de HCC avanzado

Indicación de terapia sistémica

Indicación de terapia sistémica por migración de estadio

Pacientes en estadios más tempranos con

- Fracaso de tratamiento recomendado
- No pasibles de tratamiento recomendado

Aproximadamente la mitad de los pacientes con HCC recibirán terapia sistémica

Avanzado (C)

Invasión vascular
o extrahepática
Función hepática
preservada*
ECOG 0-1

Terminal (D)

Fuera de límites
de trasplante**
Función hepática
terminal*
ECOG >1

Tratamiento sistémico

Paliativos

Ablación

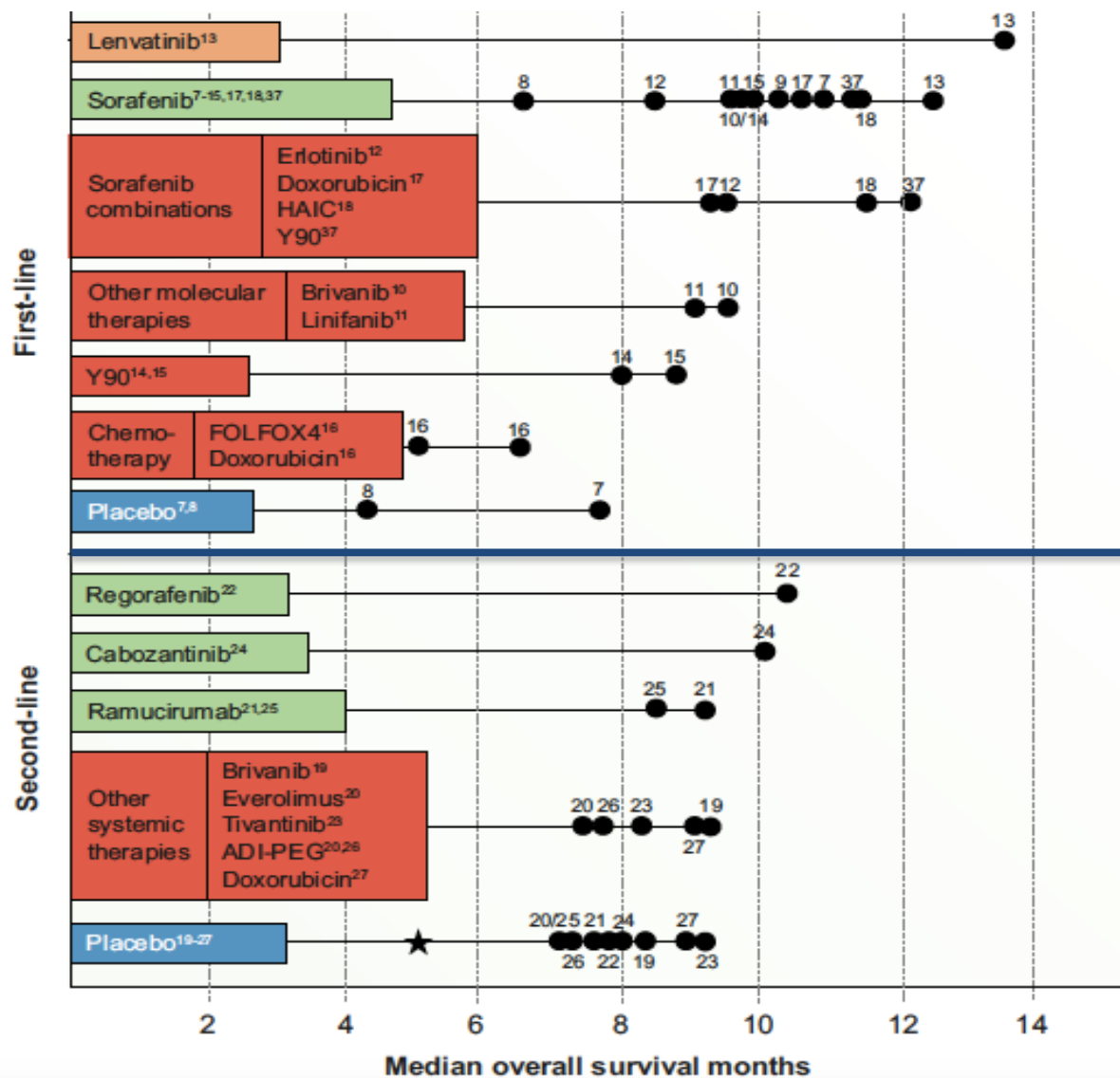
Resección

Trasplante

Ablación

TACE

Sobrevida global media (OS) de tratamientos para HCC avanzado en trials Fase III



Terapias inmunológicas

Nivolumab

Nivolumab
OS 15.6 meses

Pembrolizumab
OS 12.9 meses

 Positivo para superioridad
 Negativo
 Positivo para no inferioridad

★ Datos individuales acumulados de REACH y REACH2

Llovet J, J Hepatol 2019

Primera línea de tratamiento sistémico del HCC

Sorafenib (inhibidor multiquinasa)

SHARP (y Asia Pacífico)

RCT, Fase III

Vs Placebo

N 602 p

Child A

ECOG 0-2

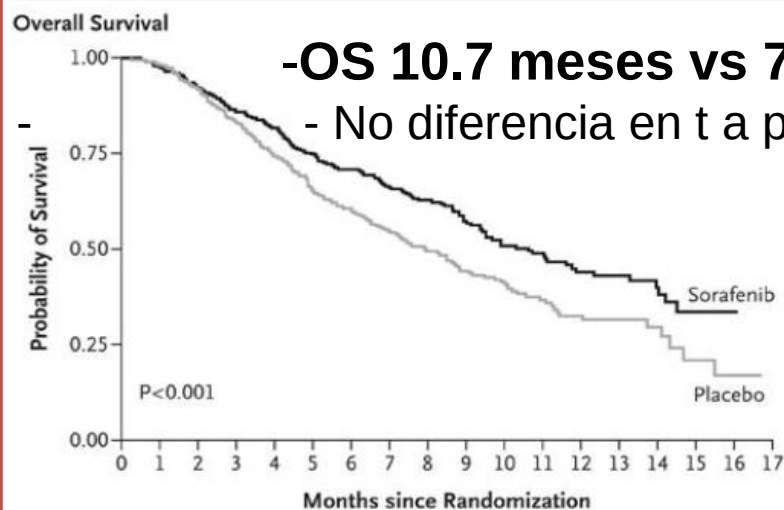
HCC avanzado BCLC C

Invasión vascular 38%

Disem extrahepática 51%

800 mg/d VO

❑ Objetivos primarios



-OS 10.7 meses vs 7.9 meses HR 0.69

- No diferencia en t a progresión sintomática

❑ Mejoría significativa en tiempo a progresión radiológica

❑ Efectos adversos 80%

Diarrea, SMP, Ht arterial, fatiga, alopecia

Discontinuación permanente 11%

EAS 50%

Primera línea de tratamiento sistémico del HCC

Sorafenib (inhibidor multiquinasa)

SHARP (y Asia Pacífico)

RCT, Fase III

Vs Placebo

N 602 p

Child A

ECOG 0-2

HCC avanzado BCLC C

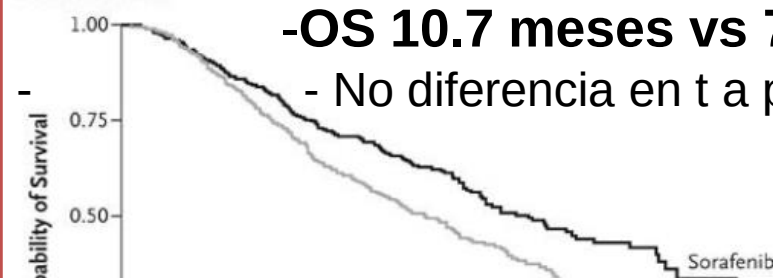
Invasión vascular 38%

Disem extrahepática 51%

800 mg/d VO

❑ Objetivos primarios

Overall Survival



-OS 10.7 meses vs 7.9 meses HR 0.69

- No diferencia en t a progresión sintomática

Estudio GIDEON (observacional prospectivo, n 3202)
Similar perfil de seguridad en pacientes Child B
Tener en cuenta heterogeneidad de Child B

Marrero J, J Hepatol 2016

❑ Mejora significativa en tiempo a progresión radiológica

❑ Efectos adversos 80%

Diarrea, SMP, Ht arterial, fatiga, alopecia

Discontinuación permanente 11%

EAS 50%

Llovet J, N Engl J Med 2008 Cheng A, Lancet Oncol 2009

Primera línea de tratamiento sistémico del HCC

Lenvatinib (inhibidor multiquinasa)

REFLECT

Fase III

Multicéntrico

N 954 p

No ciego

Vs Sorafenib

Child A

ECOG 0-1

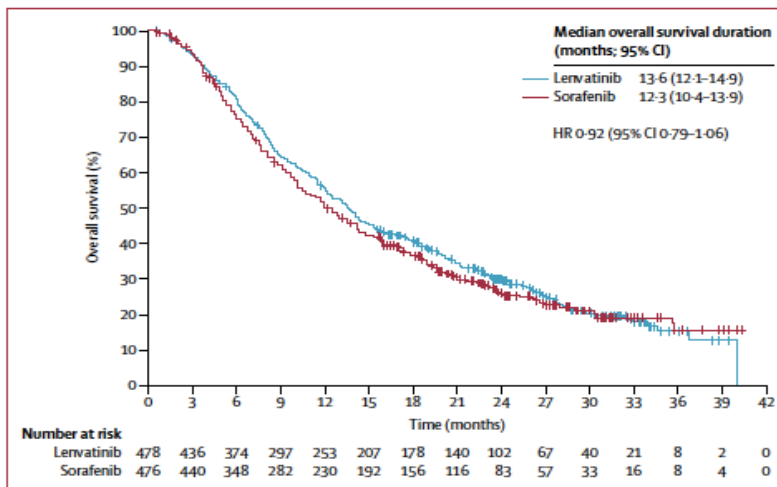
BCLC B con
progresión intratable o
BCLC C

Exclusión

- invasión tronco portal
- Compromiso hepático > 50%

12 mg/d en ≥ 60 kg

8 mg/d en < 60 kg



Objetivo primario **OS**
NO INFERIORIDAD ✓

- ❑ Mejor PFS, TTP, **ORR (24% vs 9%)**
- ❑ Efectos adversos
 - Ht arterial (42%), diarrea (39%), proteinuria (25%)*
 - EAS: 57% vs 49%
- ❑ T de tratamiento con L fue 1.5 veces más prolongado

*control periódico con tiras, si $\geq ++$, realizar proteinuria 24 h o índice proteinuria/creatininuria en muestra aislada

Suspender si proteinuria ≥ 2 g /24 h

Khudo M, Lancet 2018

Segunda línea de tratamiento sistémico del HCC

Regorafenib (Inhibidor multiquinasa, mayor actividad que Sorafenib)

RESORCE

RCT Fase III

Vs Placebo

Child A

ECOG 0-1

N 573

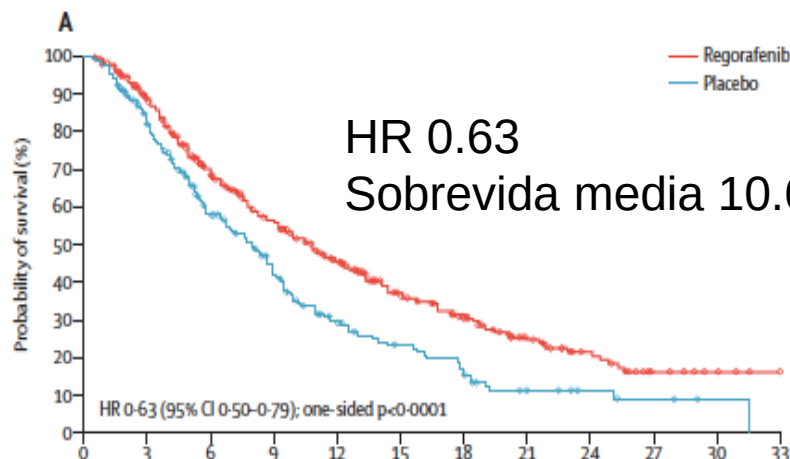
BCLC B o C

**Progresión intratable
bajo Sorafenib**

Tolerancia (≥ 400 mg/d
 ≥ 20 de últimos 28 d)

160 mg/d durante 1-3
semanas de cada
ciclo de 4 sem

☐ Mejoría significativa de OS (Objetivo 1rio)



☐ Mejoría significativa en PFS, TTP, ORR

☐ Beneficio en todos los subgrupos: AFP, invasión vascular, enf extrahepática, ECOG 0-1

☐ Efectos adversos 93%, 43% gr 3, 4% gr 4 Discontinuación 10% Ht arterial, SMP, fatiga, diarrea

Segunda línea de tratamiento sistémico del HCC

Cabozantinib (inhibidor multiquinasa)

CELESTIAL Fase III

RCT

Child A

ECOG 0-1

N 707 p

vs placebo

60 mg/d

BCLC B o C

Trat previo con
Sorafenib (no
excluye
intolerantes)

o hasta 2 trat
sistémicos (27%)

- **Mejoría significativa**
 - OS Me 10.2 meses vs 8 meses (Objetivo 1rio)**
 - PFS Me 5.2 meses vs 1.9 meses
 - ORR Me 4% vs 1 %
- Mayor frecuencia de efectos adversos grado 3-4
68% vs 37%
- Efectos adversos más frecuentes
 - SMP 17%, Ht arterial 16%, hipertransaminasemia 12%
 - Fatiga 10%, diarrea 10%
- Dosis mediana 35.8 mg/d (60% requirió reducción)
- **Calidad de vida** empeoró inicialmente, pero fue mejor a los 150 días

Segunda línea de tratamiento sistémico del HCC

Ramucirumab (Atc monoclonal anti receptor 2 VEGF)

2 estudios Fase III

Vs Placebo

**Postprogresión con
Sorafenib (tolerantes o
no)**

REACH I

Beneficio en OS sólo en
ptes con AFP 400 ng/ml



REACH II

N 292 p

BCLC B o C

Child A

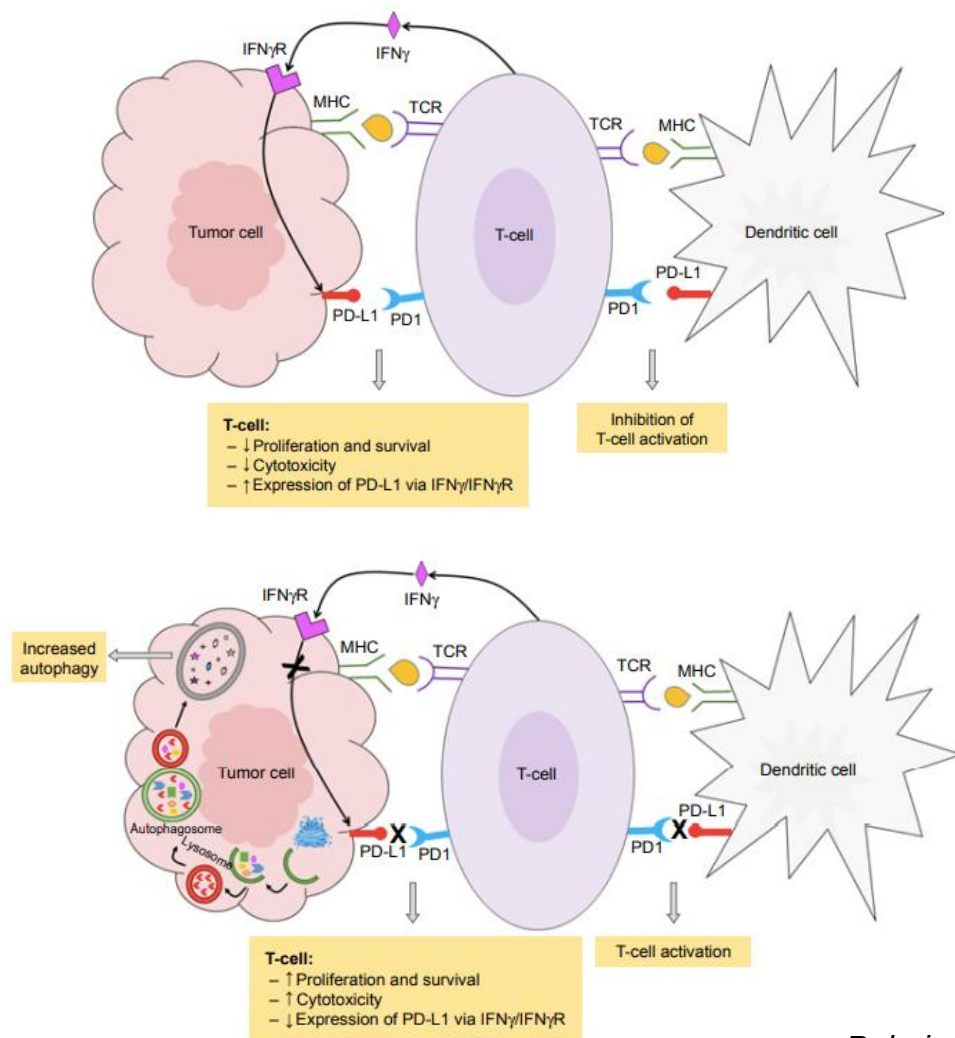
AFP $\geq$ 400 ng/ml

- **Ramucirumab: mejoría significativa**
OS: 8.5 meses vs 7.2 meses (Objetivo 1rio)
HR 0.71
PFS: 2.8 meses vs 1.6 meses
Mayor respuesta radiológica
- **Efectos adversos gr 3-4: 5%**
Ht arterial, hiponatremia, hipertransaminasemia
EAS 35% 3 muertes con falla renal

***Primer estudio positivo de Fase III en HCC realizado en
población seleccionada por biomarcador (AFP)***

Inmunoterapia en HCC avanzado

Inhibidores de puntos de control (Atc monoclonales)



Interacción PD-L1 expresado en células cancerosas interacciona con receptores PD 1 de linfocitos T citotóxicos

- Protege a los tumores de cél T citotóxicas
- previene proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos en ganglios linfáticos y su reclutamiento al tumor
- desactiva linfocitos T en microambiente tumoral

- Regula a los inhibidores de autofagia

Inmunoterapia en hepatocarcinoma

Nivolumab

- **CHECKMATE 040** Fase I/II, rama única
 - CHILD A o B7, ECOG 0-1
 - Con o sin exposición a Sorafenib
- ✓ **ORR 18.2%, > 50% dentro de 3 m**
- ✓ **Duración de respuesta Me 9.9 m**
- ✓ **Buen perfil de seguridad (SAE 6%)**



Aprobación acelerada por FDA como segunda línea (240 mg IV c/2 sem)

Pembrolizumab

- **KEYNOTE 224** Fase II, abierto, no rand
 - Child A, ECOG 0-1
 - Tratamiento previo con Sorafenib
- ✓ **ORR 17%**
- ✓ **Aceptable perfil de seguridad (SAE 15%)**



Aprobación acelerada por FDA como segunda línea (200 mg IV c/3 sem)

Inmunoterapia en hepatocarcinoma

Nivolumab

- ❑ **CHECKMATE 040** Fase I/II, rama única
 - CHILD A o B7, ECOG 0-1
 - Con o sin exposición a Sorafenib
 - ✓ **ORR 18.2%, > 50% dentro de 3 m**
 - ✓ **Duración de respuesta Me 9.9 m**
 - ✓ **Buen perfil de seguridad (SAE 6%)**



Aprobación acelerada por FDA como segunda línea (240 mg IV c/2 sem)

- ❑ **CHECKMATE 459** Fase III
 - Vs Sorafenib en primera línea
 - ✓ **No alcanzó mejoría significativa en OS** (HR 0.85 IC 95%: 0.72-1.02)

Pembrolizumab

- ❑ **KEYNOTE 224** Fase II, abierto, no rand
 - Child A, ECOG 0-1
 - Tratamiento previo con Sorafenib
 - ✓ **ORR 17%**
 - ✓ **Aceptable perfil de seguridad (SAE 15%)**



Aprobación acelerada por FDA como segunda línea (200 mg IV c/3 sem)

- ❑ **KEYNOTE 240** Fase III, RCT, n 413 p
 - PostSorafenib: segunda línea
 - ✓ **OS – PFS No significativa**
 - ✓ **ORR 17 % (vs 2.2%) Durable: 14 m**

Inmunoterapia en HCC

¿Qué debemos tener en cuenta?

- Administración: Infusión IV en 30 min, cada 15-21 días
- Efectos secundarios
 - asociados a infusión (poco frecuentes)
 - inmunológicos
 - reactivación HBV: tratamiento, CV debe ser < 100 UI/ml
- Respuesta radiológica
 - puede observarse pseudoprogresión por fenómeno inflamatorio
 - utilización de iRECIST

Estadío avanzado (BCLC C: *Invasión portal y/o diseminación extrahepática*)
Estadío intermedio (BCLC B: *Multinodular*) que progresa bajo tratamiento
 locorregional

1era
línea

Sorafenib

OS HR = **0.69** (vs placebo)

Child Pugh A B
 ECOG PS ≤ 2
 Mayor beneficio en HCV y sin enf
 extrahepática

Lenvatinib

OS HR = **0.92** (vs Sorafenib)

Child Pugh A
 ECOG PS ≤ 1
 Sin invasión de v porta principal /
 ni compromiso hepático > 50%

Progresión

¿? :

2da
línea

Regorafenib

OS HR = **0.63**
 (vs placebo)

Child Pugh A
 ECOG PS ≤ 1
**Tolerante a
 Sorafenib ≈85%**

Cabozantinib

OS HR = **0.76**
 (vs placebo)

Child Pugh A
 ECOG PS ≤ 1
1-2 tratam previos

3era línea??

Ramucirumab

OS HR = **0.71**
 (vs placebo)

Child Pugh A
 ECOG PS ≤ 1
AFP ≥ 400 ng/ml

Nivolumab

ORR = 18% (mRECIST)

Child Pugh A
 ECOG PS ≤ 1
 PDL1 IHC no es
 biomarcador predictivo

Resultados (+) en trials fase
 III con diseño superioridad

Resultados (+) en trials fase
 III con diseño no inferioridad

Aprobación acelerada x FDA , por
 resultados de trials fase II

Factores predictivos de respuesta a Sorafenib

□ **Análisis de pool pacientes de SHARP y Asia-Pacífico N 827**

Factores pronósticos y predictores del respuesta del Sorafenib

Peor OS (beneficio vs placebo)

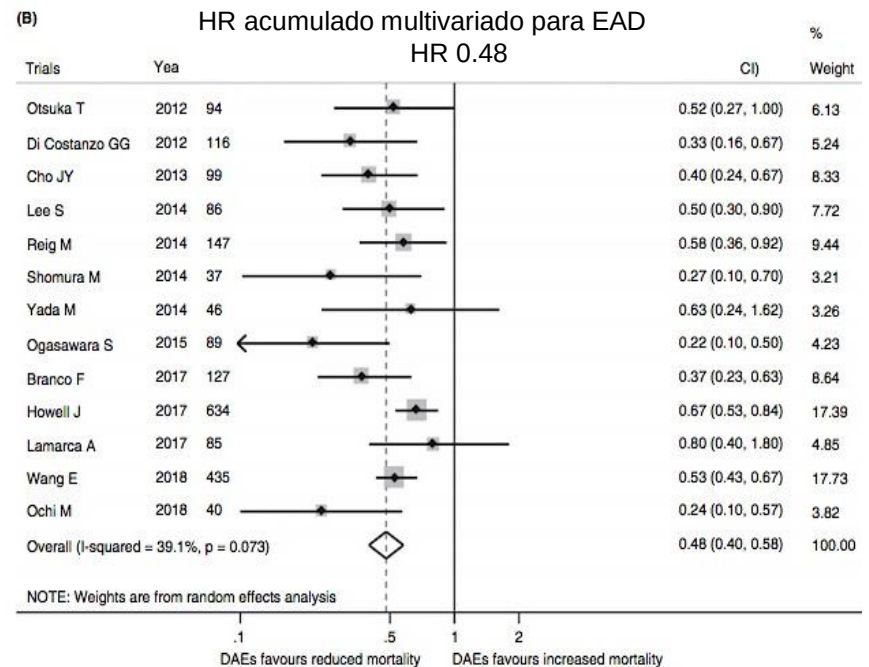
- Invasión vascular macroscópica
- AFP elevada
- Alto índice neutrófilos/linfocitos

Mejor OS

- Ausencia de enf extrahepática
- HCV
- Bajo índice neutrófilos/linfocitos

□ **Metanálisis**

Asociación entre efectos adversos dermatológicos y probabilidad de sobrevida más prolongada



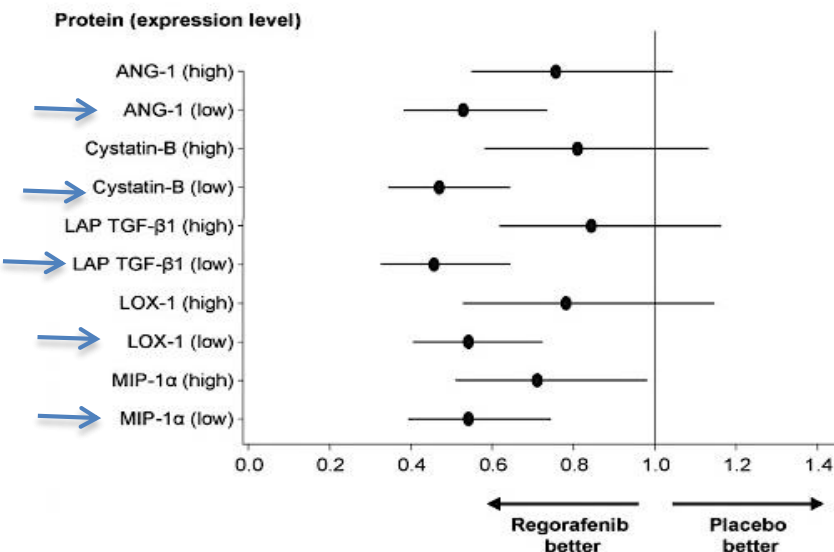
Experiencia en manejo de efectos adversos se asocia a menor discontinuación y a mayor sobrevida *Tovoli F, J Hepatol en prensa*

Factores predictivos de respuesta a Regorafenib

Biomarcadores

Análisis exploratorio retrospectivo del trial RESORCE para identificar biomarcadores potencialmente predictivos de respuesta

Proteínas asociadas con mayor beneficio en OS



miRNA predictivos de OSOS

hsa-miRNA	HR (95% CI) ^a	P ^b
MIR15B	0.37 (0.20–0.70)	.002
MIR107	0.54 (0.37–0.81)	.003
MIR320B	0.57 (0.41–0.81)	.001
MIR122	1.35 (1.14–1.60)	.0004
MIR374B	1.36 (1.11–1.65)	.002
MIR200A	1.39 (1.15–1.68)	.001
MIR30A	1.47 (1.14–1.88)	.003
MIR125B	1.54 (1.19–1.99)	.001
MIR645 ^c	3.16 (1.52–6.55)	.002

HR >1 indica mayor beneficio con Regorafenib con niveles elevados de miRNA

HR < 1 indica mayor beneficio con niveles reducidos de miRNA

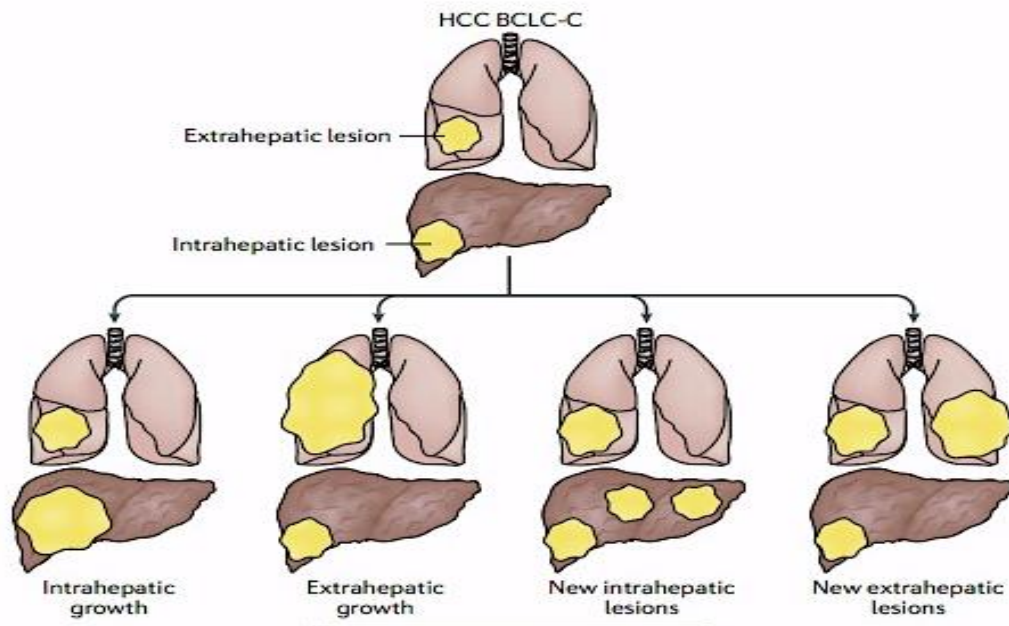
^c HR >1 indica beneficio en ausencia de miRNA

¿Qué debemos saber a la hora de tratar?

- ✓ La terapia sistémica ha sido evaluada en pacientes Child A (B7), ECOG 0-1
- ✓ Monitoreo de efectos adversos, función hepática, PS, cambio radiológico
- ✓ Manejo de efectos adversos, ajustes de dosis
- ✓ Evaluación de la respuesta en la práctica
 - Clínica : Función hepática, PS (progresión: $\geq$ ECOG 2)
 - Radiológica: RECIST, mRECIST (TC TMN trifásicas cada 8-12 sem)

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

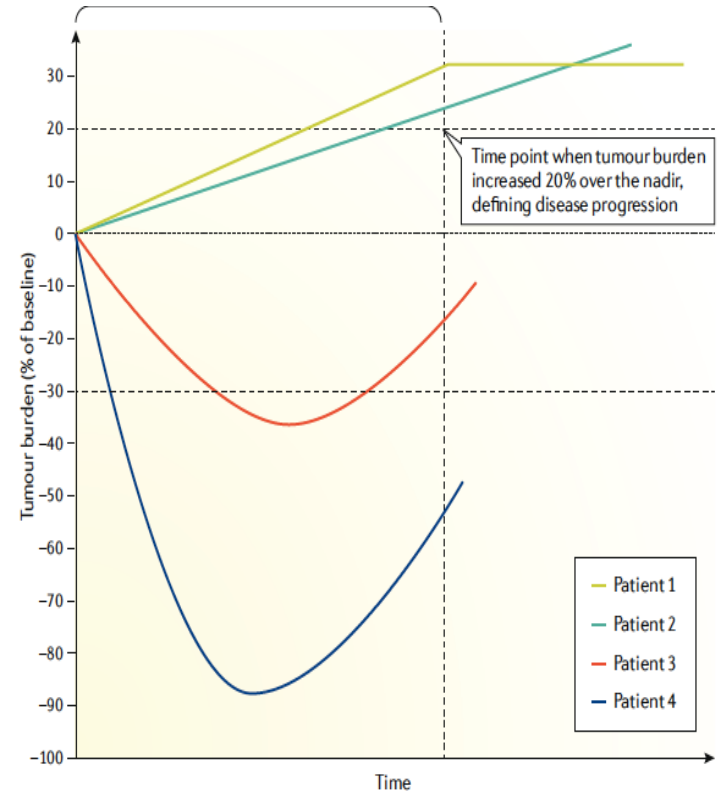
Valor pronóstico de las formas de progresión



Progresión con Sorafenib

Nuevas lesiones EH o crecimiento de lesiones EH
tienen peor pronóstico

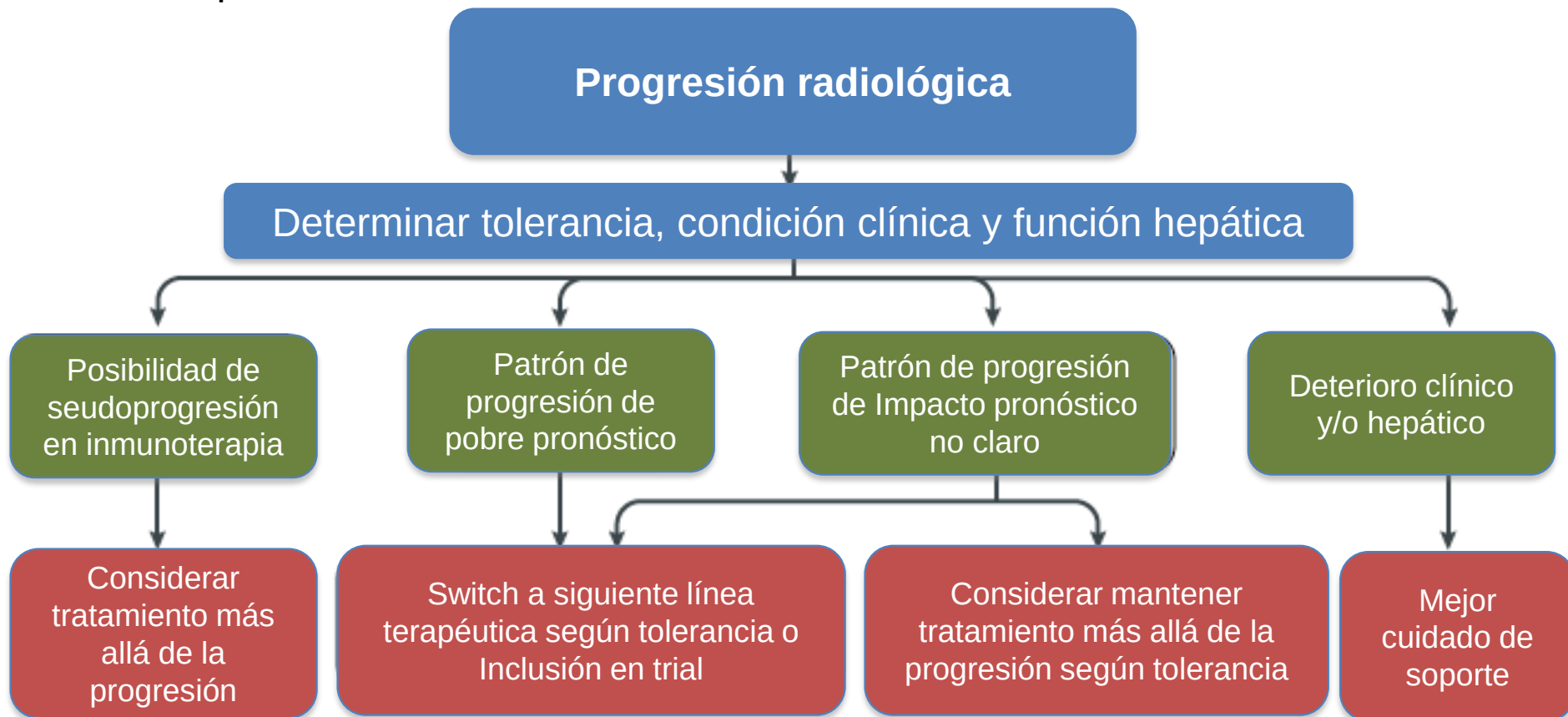
Subestadificación del BCLC: BCLCp



Los 4 pacientes tienen progresión
radiológica, ¿tendrán la misma
sobrevida?

Proceso de decisión clínica ante la progresión radiológica (progresión es sinónimo de falla?)

Considerar: evidencia, riesgo de falso (+), patrón de progresión, estado clínico y función hepática



¿Cómo se valoran las drogas en los trials?

- **Sobrevida global (OS):** end point duro, **objetivo primario en Fase III**
Umbral clínicamente significativo: $HR < 0.8?$
Limitaciones: t de seguimiento, terapias secuenciales
- **End-points surrogantes de OS**
 - Tasa de respuesta objetiva (ORR): RECIST 1.1 o mRECIST, durabilidad
no siempre correlaciona con OS
 - Sobrevida libre de progresión (PFS) $HR < 0.6$ predice efecto en OS?
 - Tiempo a la progresión (TTP)
- End-points reportados por los pacientes (PRO , calidad de vida) son escasos

Seguridad: Efectos adversos, severidad, efectos adversos serios

Estratificación por factores de riesgo: ECOG, invasión vascular, compromiso extrahepático, alfa feto proteína, tratamientos previos