

Lenvatinib (Lenvima) **som första linjens behandling vid icke-resektabelt hepatocellulärt carcinom**

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-02-08

Datum för leverans: 2018-06-04

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Lenvatinib (Lenvima) från Eisai är en receptortyrosinkinaser (RTK)-hämmare som hämmar kinasaktiviteterna hos de vaskulära endoteliala tillväxtfaktor (VEGF)-receptorerna VEGFR1–3, samt hämmar fibroblasttillväxtfaktorreceptorerna (FGFR) 1–4 [1]. Lenvatinib är godkänd som behandling för refraktär tyreoidcancer i USA, Europa och Japan. Dessutom är lenvatinib i kombination med everolimus godkänd i USA och Europa för behandling av njurcellscancer (andra linjen) [2, 3]. De rekommenderade doserna för de två godkända indikationerna är per oral behandling med 18 respektive 24 mg en gång om dagen [2, 3].

Lenvatinib finns som fyra- och tio milligram kapslar för oral administrering. Doseringen av lenvatinib som första linjens behandling vid hepatocellulärt carcinom (HCC) i den pivotala fas III-studien (Studie 304) var 12 mg per dag (vid kroppsvikt \geq 60 kg) eller 8 mg per dag (vid kroppsvikt $<$ 60 kg) [1, 4].

Förväntat godkännande

Företaget har lämnat in ansökan om ny indikation för lenvatinib till EMA och ett eventuellt godkännande kan förväntas under våren 2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Primär levercancer är den femte vanligaste cancerformen och den tredje vanligaste orsaken till cancerdödlighet globalt [5, 6]. HCC är den vanligaste typen av levercancer och utgör åttiofem till nittio procent av de primära levercancerfallen [6]. De flesta fallen av HCC orsakas av skrumplever, cirros. Enligt Socialstyrelsen är primär levercancer vanligare bland män än kvinnor (475 män och 190 kvinnor år 2016) [7]. Knappt hälften av dem som insjuknar är över 75 år. Antalet svenska patienter med HCC som kan bli aktuella för behandling med lenvatinib uppskattas till 50–70 personer per år (enligt Dr. Per Stål, hepatolog på Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm). Cytostatika och strålbehandling kan ges i syfte att bromsa upp sjukdomsutvecklingen och förbättra livskvaliteten [8]. I dagens läge finns endast en systemisk behandling som första linjens behandling av avancerat HCC, sorafenib, en tyrosinkinashämmare [5]. Medianöverlevnaden för obehandlade patienter i avancerat stadium

anges till 8 månader [8]. Sorafenibbehandling av patienter med avancerat HCC medför knappt 3 månaders vinst på medianöverlevnaden och tid till progression (TTP) jämfört med placebobehandling [9]. Det finns därför behov för mer effektiva läkemedel vid denna indikation.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingsallokering av HCC utförs företrädesvis tvärvetenskapligt enligt Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system [8]. Potentiellt kurativa behandlingar för HCC är resektion och levertransplantation. Emellertid är de flesta patienter med avancerad sjukdom och underliggande leverdysfunktion inte lämpliga kandidater för dessa behandlingar. Lokal ablation anses vara förstahandsbehandling för patienter i tidiga skeden (BCLC 0–A) som inte är lämpliga för kirurgiska terapier. Patienter med icke-resektabelt avancerat HCC och i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) behandlas palliativt med kemoembolisering (TACE) eller sorafenib. Vid TACE appliceras vanligen doxorubicin. Sorafenib kan användas för patient i gott allmäntillstånd med god organfunktion [8]. Regorafenib kan administreras till patienter med HCC som tidigare har behandlats med sorafenib [10, 11].

Klinisk effekt

Den pivotala studien 304 (NCT01761266) [4] var en öppen, multicenter, randomiserad, ”non-inferiority” fas III-studie som jämförde effekten och säkerheten för lenvatinib mot sorafenib som första linjens behandling hos patienter med icke-resektabelt HCC. I studien randomiserades 954 patienter i ett 1:1-förhållande till att få endera lenvatinib (12 mg/dygn vid vikt 60 kg eller mer, eller 8 mg/dygn vid vikt under 60 kg) eller sorafenib (400 mg två gånger dagligen). Behandlingen pågick tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Den primära ändpunkten för studien var total överlevnad (overall survival, OS), med målet att visa icke-inferioritet. Resultaten av denna studie har presenterats som abstrakt på ASCO, juni 2017 [4]. Lenvatinib uppfyllde de statistiska kriterierna för icke-inferioritet i den primära ändpunkten för median OS jämfört med sorafenib. Lenvatinib visade statistiskt signifikanta förbättringar i tre sekundära ändpunkter: progressionfri överlevnad (PFS), tid till progression och objektiv svarsfrekvens (ORR) (**Tabell 1**). Generell livskvalitet (overall quality of life (QOL)) baserat på European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30-frågeformuläret visade att lenvatinib bidrog till att fördröja försämringen av QOL, såsom smärta och diarré, jämfört med sorafenib (nominellt p-värde <0,01) [12].

En tidigare publicerad enarmad, öppen fas II-studie på 46 japanska och koreanska HCC-patienter har visat klinisk effekt av lenvatinib [13] (**Tabell 1**). Biverkningarna var acceptabla (**Tabell 2**), men dosmodifiering blev nödvändigt tidigt i studien hos patienter med lägre kroppsvikt.

Kliniska observanda

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar (biverkningar med incidens 30 procent eller högre) i den öppna fas III-studien var hypertoni, diarré, minskad aptit, viktninskning och trötthet [4, 14, 15] (**Tabell 2**). Nio procent av patienterna som behandlades med lenvatinib och sju procent av patienterna i sorafenibgruppen avbröt behandlingen på grund av behandlingsrelaterade biverkningar enligt ett pressmeddelande [14] medan siffrorna som anges i ett annat pressmeddelande är tretton respektive nio procent [4]. Fyrtiotre procent av

patienterna som behandlades med lenvatinib och 30 procent som fick sorafenib upplevde behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar [14].

Biverkningar med förekomsten över 30 procent i fas II-studien var hypertoni, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom, minskad aptit och proteinuri (**Tabell 2**) [13]. Dosminskningar och avbrott på grund av biverkningar uppstod i 74 procent (n=34) respektive 22 procent (n=10). I fas II-studien var förekomsten av grad 3 hypertoni 54 procent. Endast patienter som åtminstone tog två läkemedel mot hypertoni drabbades av biverkningen på grad 3-nivå. Biverkningen var hanterbar utan dosmodifiering eller utsättning av lenvatinib. Incidensen av grad 3 palmar-plantar erythrodysesthesia var 9 procent. Förekomsten av grad 3 eller 4 trombocytopeni var också hög (22 procent). En patient fick avbryta lenvatinib på grund av denna biverkning [13].

In vitro-studier indikerar att cytokrom P450 3A4 är bland de metaboliska vägar som bidrar till den totala metabolismen av lenvatinib [16]. *In vivo* hade dock inducerare och hämmare av CYP 3A4 minimal effekt på lenvatinibexponeringen [16, 17].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Flera fas I/II-studier utvärderar/planeras vad gäller lenvatinibs säkerhet eller/och effekt vid olika cancersjukdommar: i kombinationen med pembrolizumab vid metastatisk gastroesofageal cancer [18], mot endometriell eller primärperitoneal cancer eller äggstockscancer [19], plus letrozol hos postmenopausala patienter som nyligen diagnostiserats med hormonreceptorpositiv bröstcancer i neoadjuvant syfte [20], mot metastatisk eller avancerat feokromocytom eller paragangliom [21], för behandling av metastatiska neuroendokrina tumörer (TALENT-studien) [22], för behandling av barn och ungdomar med refraktära solida maligniteter eller vid återfall, och unga vuxna med osteosarkom [23], och i kombination med kapecitabin och extern strålterapi mot lokalt avancerat rektal adenokarcinom [24]. Tolerabilitet och säkerhet av lenvatinib i kombination med pembrolizumab hos patienter med HCC undersöks i en öppen fas 1b-studie [25].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera fas III-studier har utvärderat målriktade medel mot HCC, men hittills har inget medel visat överlägsen effekt jämfört med sorafenib. Några viktiga exempel är sunitinib, linifanib, brivanib och everolimus [26]. Nivolumab jämförs med sorafenib som första linjens behandling vid avancerad HCC i en fas III-studie där den globala rekryteringen är avslutad, en kinesisk substudie pågår och där resultat väntas sommaren 2019 [27].

Kostnad

Lenvima (lenvatinib mot sköldkörtelcancer) 4 och 10 mg kapslar säljs för cirka 540 kronor per kapsel [3]. Med doseringen 8 eller 12 mg/dygn ger det en dygnskostnad på mellan 1 000 och 1 600 kronor.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Lenvatinib är en per oral behandling som kan tas i hemmet. Extra blodtryckskontroller kommer rimligen behövas då drygt hälften av försökspersonerna reagerade med förhöjt blodtryck. Till detta kommer kostnaden för läkemedlet. Om man räknar med priset för Lenvima torde kostnaden för 60 behandlade patienter per år vid ett eventuellt godkännande bli knappt 40 miljoner kronor per år. Vissa av dessa patienter torde idag få sorafenib.

Uppföljningsmöjligheter

Kvalitetsregistret *Svenska registret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv)*, har en täckningsgrad på 93% år 2016 [28] och ger möjlighet till samkörningar med INCA läkemedelsregister eller Socialstyrelsens läkemedelsregister.

Andra marknader

Lenvatinib som första linjens behandling vid HCC finns inte godkänd på någon annan marknad. Substansen är godkänd sedan 2015 i USA och Europa för behandling av vissa typer av differentierad sköldkörtelcancer [3, 29] och sedan 2016 för behandling av avancerat njurcellscancer efter en tidigare antiangiogen behandling [2, 30].

Troliga framtida försäljningsargument

Företagets nyhetsbrev juni 2017: ”Val av behandlingar vid icke-resektabelt HCC är begränsade och prognosen är väldigt dålig, vilket innebär att detta är ett område med högt omättat medicinskt behov” [15].

Författare

Alan Fotoohi
Bitr. överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholms läns läkemedelskommittés
Expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga.

Tabell 1. Sammanfattning av viktiga kliniska studier.

	Studie 304 REFLECT (NCT01761266) [1, 31]	NCT00946153 [13, 32]
Studiety	Fas III, multicenter, randomiserad, tvåarmad, öppen, non-inferiority	Fas II, enarmad, öppen
Antal patienter	954	46
Inklusionskriterier	Ålder: 20–80 Diagnos: avancerad HCC med kvarvarande sjukdom som inte kvalificerar sig för kirurgisk resektion eller lokala terapier, inklusive transarteriell kemoembolisering => mätbar tumör av Response Evaluation Criteria i Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1); 1–3 tumörer 3 cm i diameter (5 cm diameter om endast en tumör) eller fyra eller flera lesioner eller portal veninvasion, extrahepatisk invasion, ECOG 0 eller 1	Histologisk eller kliniskt bekräftad diagnos av avancerad HCC Eastern Cooperative Oncology Group-Prestationsstatus (ECOG-PS): 0–1 Tillräckliga laboratorievärden/organfunktionstester
Exklusionskriterier	HCC med mer än eller lika med 50 procent leverockupation Tidigare systemisk kemoterapi, inklusive anti-VEGF-terapi, eller något systemiskt undersökande anticancermedel Tidigare anticancerbehandling eller medel som stimulerar blodcellsproduktion inom 28 dagar före randomisering Patienter som inte har återhämtat sig från toxicitet som ett resultat av tidigare behandling mot cancer, utom alopeci och infertilitet. Betydande hjärt- och kärlsjukdom Förlängning av QTc-intervallet Gastrointestinal malabsorption eller något annat tillstånd som kan påverka absorptionen av lenvatinib Blödning eller trombotiska störningar eller användning av antikoagulantia som kräver terapeutisk INR-övervakning Gastrointestinal blödning inom 28 dagar före randomisering Aktiv malignitet inom de senaste 36 månaderna Eventuell historia av eller nuvarande hjärn- eller subduralmetastaser Större än 1+ proteinuri	Samtidig eller metakrona cancerformer Perikardiell, ascites eller pleural effusion som kräver dränering Hjärnmetastaser eller meningeal carcinomatosis som presenterar kliniska symptom eller kräver behandling Malabsorptionssyndrom Artery-portal ader shunt eller artery-ven shunt som kan förhindra korrekt diagnos av tumör QT-korrigerat intervall med Fredericia-metoden [> 500 ms vid screening; medelblodtryck 150/90 mmHg eller högre; närvaro av en progressiv sjukdom i centrala nervsystemet eller en kliniskt signifikant hemorragisk eller trombotisk händelse inom 4 veckor före inklusion i studien. Användning av läkemedel som är kända för att hämma cytokrom P3A4
Jämförelsearmar	Lenvatinib (n=478) mot sorafenib (n=476)	Lenvatinib
Dos	Lenvatinib: 12 mg (≥ 60 kg) eller 8 mg (< 60 kg) en gång om dagen, beroende på baslinjens kroppsvikt Sorafenib: 400 mg två gånger dagligen	12 mg lenvatinib dagligen under 28-dagars cykler
Primär utfallsvariabel	Total överlevnad (OS)	Tid till progression (TTP) per modifierad Response Evaluation Criteria i fasta tumörer v1.1 (mRECIST)

	Studie 304 REFLECT (NCT01761266) [1, 31]				NCT00946153 [13, 32]
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Progressionfree överlevnad, PFS Tid till progression, TTP Objektiv svarsfrekvens, ORR Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL)				Objektiv svarsfrekvens, ORR, Sjukdomskontrollhastighet (disease control rate), DCR och övergripande överlevnad, OS.
Uppföljningstid	Tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet				
Resultat primär utfallsvariabel	Utfall	lenvatinib (95% KI)	Sorafenib (95% KI)	HR (95% KI)	TTP per mRECIST (median): 7.4 månader (95% KI 5,5–9,4) enligt bedömning av fristående radiologiska granskare och 12,8 månader (95% KI 7,2–14,7) mätt av prövaren
	Total överlevnad (OS, månader)	13,6 (12,1–14,9)	12,3 (10,4–13,9)	0,92 (0,79–1,06)	
Resultat sekundära utfallsvariabler (urval)	Utfall	lenvatinib (95% KI)	Sorafenib (95% KI)	HR (95% KI)	Sjutton patienter (37%) hade delvis respons (PR) och 19 patienter (41%) hade stabil sjukdom (ORR: 37%; DCR: 78%). Median OS var 18,7 månader (95% KI: 12,7–25,1).
	Median PFS mån	7,4 (6,9–8,8)	3,7 (3,6–4,6)	0,66 (0,57–0,77; p<0,00001)	
	Median TTP mån	8,9 (7,4–9,2)	3,7 (3,6–5,4)	0,63 (0,53–0,73) p<0,00001	
	ORR, n (%)	115 (24%)	44 (9%)	p<0,00001	

Tabell 2. Vanligaste (över 30 procent i förekomst) biverkningar av lenvatinib [4, 13].

	Hypertoni	palmar-plantar erytrodyseste sisyndrom	Minskad aptit	Proteinuri	Diarré	Minskad vikt	Trötthet
Fass III-studien (Studie 304) (%)	42		34		39	31	30
Fas II-studien (%)	76	65	61	61			

Referenser

1. Esai. Application for additional indication of lenvima® for hepatocellular carcinoma accepted for review by U.S. FDA. 2017 [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <http://www.eisai.com/news/news201754.html>.
2. Produktresumé Kisplyx. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: http://fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20160115000020&docType=6&focus=tab_produktresume&autoScroll=true&scrollTop=0.
3. Produktresumé Lenvima. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: http://www.fass.se/LIF/product?nplId=20140826000021&docType=6&focus=tab_produktresume&autoScroll=true&scrollTop=0.
4. Cheng AL, Finn RS, Qin S et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). 2017; [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://meetinglibrary.asco.org/record/144519/abstract>.
5. de Rosamel L and Blanc JF. Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017. 22(2): 175–190.
6. El-Serag HB and Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007. 132(7): 2557–76.
7. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer. 2017. Antal nya cancerfall, Ålder: 0-85+, Riket, Diagnos:1550 Levercancer, primär, oavsett tumörtyp]. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>.
8. Regionala cancercentrum i samverkan. Levercellscancer Nationellt vårdprogram. 2015. [cited 2018 Jan, 8] https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/natvp_levercellscancer_v1.1_rev.22-juni-2015.pdf.
9. Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): 378–90.
10. Allaire M and Nault JC. Advances in management of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017. 29(4): 288–295.
11. Produktresumé Regorafenib (Stivarga). 2017. [cited 2017 Dec, 22]; available from: <http://fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20120608000135>.
12. Esai. Eisai presents new quality of life findings in hepatocellular carcinoma patients from lenvatinib versus sorafenib study in oral session at esmo congress. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <http://www.eisai.com/news/enews201745pdf.pdf>.
13. Ikeda K, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2017. 52(4): 512–519.
14. Eisai Inc. Lenvatinib demonstrates positive results vs sorafenib across all endpoints in first-line phase 3 non-inferiority trial of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/lenvatinib-demonstrates-positive-results-vs-sorafenib-across-all-endpoints-in-first-line-phase-3-non-inferiority-trial-of-unresectable-hepatocellular-carcinoma-uhcc-300468335.html>.
15. Eisai Co. Eisai to present results of phase III trial of lenvima® (lenvatinib) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in oral session at 53rd ASCO annual meeting. 2017-06-05. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <http://www.eisai.com/news/news201726.html>.

16. Shumaker RC, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of lenvatinib in healthy adults. *Clin Drug Investig*. 2014. 34(9): 651–9.
17. Shumaker R, et al. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015. 4(2): 155–160.
18. NCT03321630. ClinicalTrials.gov. A study of lenvatinib, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, combined with pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the treatment of metastatic gastroesophageal cancer patients who have progressed on first or subsequent line therapies. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03321630>.
19. NCT02788708. ClinicalTrials.gov. Lenvatinib and weekly paclitaxel for patients with recurrent endometrial or ovarian cancer. 2016. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788708?recrs=ab&cond=lenvatinib&raw=1&rank=2>.
20. NCT02562118. ClinicalTrials.gov. Neoadjuvant lenvatinib combined with letrozole in hormone receptor positive breast cancer. 2015. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02562118?term=lenvatinib&recrs=ab&draw=2&rank=11>.
21. NCT03008369. ClinicalTrials.gov. Lenvatinib in treating patients with metastatic or advanced pheochromocytoma or paraganglioma that cannot be removed by surgery. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03008369?term=lenvatinib&recrs=ab&draw=3&rank=16>.
22. NCT02678780. ClinicalTrials.gov. Lenvatinib efficacy in metastatic neuroendocrine tumors (TALENT). 2016. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678780>.
23. NCT02432274. ClinicalTrials.gov. Study of lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma. 2015. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432274>.
24. NCT02935309. ClinicalTrials.gov. Capecitabine and lenvatinib with external radiation in rectal adenocarcinoma. 2016. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02935309?term=lenvatinib&recrs=ab&draw=1&rank=22>.
25. NCT03006926. ClinicalTrials.gov. A trial of lenvatinib plus pembrolizumab in subjects with hepatocellular carcinoma. 2016. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006926?term=lenvatinib&recrs=ab&draw=1&rank=8>.
26. Mlynarsky L, Menachem Y, and Shibolet O. Treatment of hepatocellular carcinoma: Steps forward but still a long way to go. *World J Hepatol*. 2015. 7(3): 566–74.
27. NCT02576509. ClinicalTrials.gov. An investigational immuno-therapy study of nivolumab compared to sorafenib as a first treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02576509?term=nivolumab&cond=Hepatocellular+Carcinoma&draw=1&rank=5>.
28. Regionalt cancercentrum väst. Cancer i lever och gallvägar. Årsrapport nationellt kvalitetsregister, 2017, Diagnosår: 2016. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/sweliv_rapport_2017.pdf.

29. Drugs.com. Lenvima. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://www.drugs.com/pro/lenvima.html>.
30. FDA. Lenvatinib in combination with everolimus. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501070.htm>.
31. NCT01761266. ClinicalTrials.gov. A multicenter, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma. 2017. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01761266>.
32. NCT00946153. ClinicalTrials.gov. Study of E7080 in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). 2015. [cited 2017 Dec, 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00946153>.