



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE SORAFENIB COMO TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA EN HEPATOCARCINOMA CON ENFERMEDAD
INOPERABLE O METASTÁSICA.**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Javier Ponce Terashima – Médico, Consultor.
4. Kim Hoffman – PhD, Consultor
5. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga, Jefa del Servicio de Especialidades Médica, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD
6. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de sorafenib como tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

ABREVIATURAS

AFP	Alfa-Feto Proteína
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
bid	<i>bis in die</i> [dos veces al día]
CHC	Carcinoma Hepatocelular
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	Agencia de Medicinas de Europa
FDA	Food and Drug Administration
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index 8 [cuestionario de Evaluación Funcional de Terapia de Cáncer hepatobiliar]
HERM	Hospital Edgardo Rebagliati Martins
HR	hazard ratio
IC	Intervalo de Confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Population/patient - Intervention/indicator - Comparator/control - Outcome
QALY	Quality-Adjusted Life Year [año ajustado por calidad de vida]
RECIST	Criterios de respuesta en tumores sólidos
SHARP	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol)
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VO	vía oral



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB.....	10
III. METODOLOGÍA.....	12
A. BASES DE DATOS Y BUSCADORES.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. SELECCIÓN DE LITERATURA.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	13
B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	14
C. EVALUACIONES TECNOLÓGICAS.....	18
D. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS.....	19
V. DISCUSIÓN.....	26
VII. CONCLUSIÓN.....	30
VIII. RECOMENDACIONES.....	31
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	32
X. ANEXOS.....	36
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	36
ANEXO N° 2: Tabla de evidencias.....	37



I. RESUMEN

- El Carcinoma Hepatocelular (CHC), la forma principal de cáncer hepático primario, es la sexta neoplasia más común y la tercera causa más frecuente de muerte debido a cáncer a nivel mundial. En la mayoría de los casos, el CHC se desarrolla en personas con antecedentes establecidos de enfermedad hepática crónica. En Sudamérica, la incidencia más alta de cáncer hepático primario se observa en Perú. Los factores de riesgo más frecuentes de CHC son la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), y el consumo crónico de alcohol. En Perú, se ha reportado que el 50% de casos de CHC tenían VHB. En EsSalud, un estudio en el HNERM encontró la mayoría de casos (80%) de CHC fue diagnosticado en estadios de función hepática avanzados Child Pugh B o C.
- La presente evaluación de tecnología encuentra que el sorafenib tiene evidencia que extiende la sobrevida global en comparación con el placebo en pacientes CHC, mas no ha mostrado que mejora la calidad de vida y la sobrevida a progresión de síntomas. Esta evidencia proviene de básicamente dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados, los cuales han servido de base también para la realización de diversos estudios meta-analíticos, evaluaciones de tecnología y recomendaciones de guías de práctica clínica internacionalmente reconocidas.
- Así, la eficacia del Sorafenib se ha mostrado en pacientes con características específicas: CHC avanzado BCLC estadio C, Child-Pugh A, ECOG 0-1, adecuada función hepática, hematológica y renal; y en los que las terapias quirúrgicas o locoregionales han fallado o no son opción.
- Es importante notar que el beneficio del sorafenib respecto a la extensión de vida mostrada es modesta: aproximadamente 2.8 meses, en comparación al placebo. La probabilidad de extender la vida es de 31%, comparada con placebo.
- El hecho que sorafenib incremente la sobrevida global en pacientes CHC con las características mencionadas, lo convierte en la única alternativa de tratamiento que logra de ser de beneficio en este tipo específico de cáncer al momento disponible en el mercado peruano, a pesar de las limitaciones de la evidencia. Estas limitaciones deben ser levantadas en el devenir de la investigación clínica en esta área.
- Con todo ello, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba temporalmente el uso de sorafenib en pacientes hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo, según lo establecido en el Anexo 1.



- Debido a las limitaciones de la evidencia científica y a las características de los pacientes en quienes se ha probado el efecto del sorafenib, que pueden no ser representativos de los pacientes con CHC de EsSalud, y debido al hecho que su beneficio es clínicamente modesto, se recomienda complementar esta evaluación con un análisis de las características de los pacientes con CHC de EsSalud, y un estudio de costo-efectividad. Esta información, además de los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento Sorafenib 200mg respecto a su uso en pacientes con Hepatocarcinoma que no son tributarios de tratamiento quirúrgico ni embolización y que no han recibido tratamiento sistémico previo. Se realiza esta evaluación a solicitud de los doctores: Dr. Miguel Angel Ticona Castro y Dr. Hernán Morón Escobar a través de los Comités Farmacológicos de los Hospitales Nacionales Edgardo Rebagliati Martins y Carlos Seguin Escobar respectivamente.

Así, las Redes Asistenciales Rebagliati y Arequipa siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de Sorafenib 200mg medicamento fuera del Petitorio Farmacológico, según las siguientes preguntas PICO:

P	Paciente con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular Avanzado. Score Child Pugh A.
I	Sorafenib 200mg dosis de 800mg al día
C	Ninguno
O	Aumento de la sobrevida global

P	Paciente con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular Avanzado. No tributario de cirugía o terapia locoregionales, con ECOG 2 ó menos, función hepática Score Child Pugh A, expectativa de vida mayor a 12 semanas.
I	Sorafenib 200mg dosis de 800mg al día
C	Placebo
O	Aumento de la sobrevida global, mayor tiempo hasta la progresión radiológica.

P	Paciente con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular Avanzado. Con función hematológica, hepática y renal adecuada.
I	Sorafenib 200mg dosis de 800mg al día
C	Placebo
O	Aumento de la sobrevida global, incremento de la tasa de control de enfermedad.



P	Paciente con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular Avanzado inoperable portador de infección por virus de la hepatitis B antígeno E (-). ECOG 1
I	Sorafenib 200mg dosis de 400mg dos veces al día en forma continua.
C	Placebo
O	Aumento de la sobrevida global, incremento de la tasa de control de enfermedad.

Luego de reuniones técnicas con los médicos asistenciales del Comité de Expertos del IETSI-ESSALUD, Dra. Patricia Pimentel y Dr. Manuel Leiva, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que inspiraron la solicitud, así como para otros pacientes con el mismo problema de salud y similares características, lo cual facilitará la eficiencia de la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo.
I	Sorafenib 200 mg tableta a dosis de 400mg dos veces al día en forma continua.
C	El mejor tratamiento de Soporte
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida.

B. ASPECTOS GENERALES

El Carcinoma Hepatocelular (CHC), la forma principal de cáncer hepático primario, es la sexta neoplasia más común y la tercera causa más frecuente de muerte debido a cáncer a nivel mundial (1,2). Los hombres tienen mayor probabilidad de desarrollar CHC que las mujeres. En regiones de alta incidencia, los hombres son afectados con una frecuencia de 2.1 a 5.7 veces más que las mujeres (2).

En Sudamérica, la incidencia más alta de cáncer hepático primario se observa en Perú (1). Sin embargo, los datos de la incidencia de carcinoma hepatocelular en Sudamérica

son tomados de pocos registros y las estimaciones nacionales son aproximaciones generadas usando datos agregados de los países aledaños.

En la mayoría de los casos, el CHC se desarrolla en personas con antecedentes establecidos de enfermedad hepática crónica (70-90% de los casos) (3). Por lo tanto, los pacientes mayores con enfermedad hepática de larga data, tiene mayor probabilidad de desarrollar CHC. Muchos estudios prospectivos en Asia y Europa occidental encuentran una edad promedio de presentación entre 50 y 60 años de edad (4-6). Sin embargo, en África Sub-Sahariana, el promedio de edad de presentación va en decremento, con una edad promedio de presentación de 33 años (7). En Perú, en un estudio usando registros de 1,541 pacientes con CHC atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se encontró que la edad promedio fue 45 años. Sin embargo, la distribución fue bimodal, correspondiendo a dos sub-poblaciones: menor o igual a 44 años, y mayor de 44 años. Las respectivas medias y medianas fueron 25.5 y 25 años para el primer grupo, y 64.5 y 65 años para el segundo (8).

El factor de riesgo más frecuente a nivel mundial de CHC es infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), representando alrededor del 50% de los casos (3). Sin embargo, la distribución de la etiología del CHC es heterogénea a nivel mundial (1). En Asia oriental y África Sub-Sahariana, el 80% de casos de CHC está asociado a infección crónica por VHB, junto con la exposición a aflatoxina B1. Mientras que, en Norteamérica, Europa y Japón, el principal factor de riesgo es la infección por el virus de hepatitis C (VHC), junto con el uso de alcohol (9). En Perú, en el estudio usando registros del INEN, se encontró que el 50% de los casos de CHC tenían serología positiva para VHB y 4.7% para VHC (8). Alcohol como etiología no fue consignado. En EsSalud, un estudio prospectivo en el HERM con 36 pacientes, se encontró que el 39% estaba asociado a VHB (10). El riesgo relativo de desarrollo de tumor es 100 en portadores de VHB comparado con no-portadores, y en portadores de VHB con cirrosis, el riesgo relativo es aún mayor. La incidencia de CHC incrementa con la carga viral y la duración de la infección (11). En personas con cirrosis por VHC, la incidencia es 3-5% por año (12). El alcohol también es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC, y ejerce un efecto sinérgico en personas con infección por VHB, VHC, o ambos (12). En EsSalud, un estudio prospectivo en el HNERM con 36 pacientes, encontró que el 39% estaba asociado a VHB, y que la mayoría de casos (80%) fue diagnosticado de CHC en estadios de función hepática avanzados Child Pugh B o C (10).

La Diabetes se ha encontrado como un factor de riesgo independiente para el CHC (13), y las tasas de mortalidad por cáncer hepático son 5 veces más altas para hombres con IMC mayo de 40, comparado con aquellos con un IMC menor (14). El tabaco aumenta el riesgo, mientras que la cafeína lo reduce (15).

El diagnóstico del CHC puede ser difícil y por lo general requiere del uso de una o más técnicas de diagnóstico por imagen(16,17). Idealmente, los tumores deben ser detectados cuando miden aproximadamente 2 cm, de modo que se puedan ofrecer todas las opciones de tratamiento. Sin embargo, el CHC frecuentemente se diagnostica



en estadios avanzados, debido a la ausencia de síntomas patognomónicos (18). Los pacientes que desarrollan CHC, por lo general, no presentan síntomas distintos a los relacionados a su enfermedad crónica hepática de fondo. Debido a esto, muchos pacientes tienen enfermedad no tratable al momento de ser diagnosticados.

El curso natural del HCH en estadios tempranos no es bien conocido. En 2 reportes antiguos de pocos pacientes que no recibieron tratamiento alguno, se encontró sobrevida a los 3 años de 12.8% y 21% (19,20). En un meta-análisis de trasplante hepático y resección en pacientes con HCH temprano, se encontró una Sobrevida Global a los 5 años de 58%, siendo 63% para trasplante (rango 44–78%, mediana 64%, Error Estándar 0.24) y 53% para resección (rango 27–70%, mediana 56%, Error Estándar 0.324) (21). Respecto al curso natural del HCH avanzado, un meta-análisis exploró la sobrevida en pacientes con HCH avanzado que no recibieron tratamiento en 25 ECAs, encontrando una sobrevida en el rango de 10–72% a 1 año, y 8–50% a 2 años (22).

El manejo de CHC depende del estadiaje, función hepática, y el estado de performance del paciente (23). Uno de los sistemas de estadiaje más adoptados es la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) que estratifica a los pacientes de acuerdo al desenlace esperado y permite orientar el tratamiento indicado. El BCLC ha sido validado en diferentes contextos y establece recomendaciones de manejo para cada estadio (24). Los pacientes en estadios tempranos pueden ser tratados con resección, trasplante, o ablación, y el pronóstico puede estimarse de acuerdo al procedimiento y otras variables. Un estadio muy temprano (BCLC 0) implica una función hepática Child-Pugh A, y carcinoma in-situ, que puede ser tratado con resección o ablación, pudiendo tener un excelente pronóstico. Se puede alcanzar una sobrevida de 60-70% de 5 años en ciertos pacientes, sin embargo, en estadios avanzados el pronóstico es pobre.

El BCLC B corresponde a un estadio intermedio, definido por la ausencia de predictores adversos, y el BCLC C corresponde a un estadio avanzado, que incluye paciente con síntomas, invasión vascular, diseminación extra hepática, o una combinación de ellos. La función hepática se categoriza utilizando el puntaje Child Pugh, yendo desde la categoría A (función compensada) a categoría C (función descompensada). El estado de performance se mide con la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), en la que 0 corresponde a pacientes asintomáticos, y ECOG PS 1-2 cuando están con síntomas relacionados al cáncer, como dolor o malestar.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB

El Sorafenib es un inhibidor de la tirosina quinasa dependiente de múltiples receptores de membrana. Actúa mediante el bloqueo de actividades de las serina-treonina quinasas Raf-1 y B-Raf, y el receptor tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), consecuentemente inhibiendo la proliferación de células tumorales y angiogénesis (25).

Su administración es por vía oral, en tabletas recubiertas de 200 mg. La dosis recomendada es 400 mg cada 12 horas (dosis total diaria de 800 mg). La dosis puede ajustarse a 2 tabletas de 200 mg una vez al día, si hay sospecha de efectos adversos. Efectos adversos potenciales incluyen: toxicidad dermatológica, hipertensión arterial, hemorragias, isquemia cardiaca o infarto, perforación gastrointestinal, insuficiencia hepática y complicaciones en la cicatrización.



III. METODOLOGÍA

A. BASES DE DATOS Y BUSCADORES

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre Sorafenib en el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en las bases de datos: Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline of Clearinghouse, y National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

("hepatocarcinoma" OR "hepatocellular carcinoma" OR "carcinoma, hepatocellular" OR "liver cancer") AND ("advanced" OR "unresectable" OR "metastatic" OR "metastasis")) AND "sorafenib"

C. SELECCIÓN DE LITERATURA

La literatura encontrada se seleccionó en base a los siguientes criterios generados de la pregunta PICO:

1. Guías de Práctica Clínica
2. Ensayos aleatorizados controlados con placebo, en los que el grupo de intervención reciba Sorafenib como monoterapia
3. Revisiones sistemáticas
4. Meta-análisis
5. Evaluaciones de tecnología

IV. RESULTADOS

Resultaron 208 estudios de la búsqueda inicial en todas las bases de datos. Se filtraron por estudios en humanos y se eliminaron duplicados, quedando 96. Se seleccionaron en base a título/resumen: 2 guías de práctica clínica, 6 revisiones sistemáticas/meta-análisis, 1 evaluación de tecnología sanitaria y 4 artículos de 2 ensayos controlados aleatorizados.

A. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network: Guías para Cáncer Hepatobiliar, 2015 (26)

Se revisó la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión 2.2015, en relación a la terapia de CHC. Especifican que, para pacientes con CHC no resecable y no candidato a trasplante; inoperable por estado de performance o comorbilidad o enfermedad local o con mínima enfermedad extrahepática; enfermedad metastásica o compromiso tumoral hepático extenso; una de las opciones de tratamiento es el Sorafenib. Detallando que, para ciertos pacientes, dos ECAs (SHARP y Asia Pacífico) han mostrado beneficios en supervivencia. El nivel de evidencia de esta recomendación es categoría 1, es decir el nivel de evidencia es alto y hay consenso dentro del panel que desarrolla la guía de que la intervención es apropiada, para pacientes con estadio Child-Pugh A. Para Child-Pugh B, el nivel de evidencia es categoría 2A, es decir existe baja evidencia pero hay consenso dentro del panel elaborador de la guía de que la intervención es apropiada. En este caso, añaden una nota de cuidado en que se manifiesta que la información sobre seguridad de Sorafenib en Child-Pugh B y C es limitada, y que la dosis es incierta.



European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, 2012 (27)

Los autores de la guía aclaran que hasta el momento en que se revisó y publicó la guía, había habido pocas intervenciones que hayan sido ampliamente probadas en CHC, comparado con otros tipos de cáncer como cáncer de pulmón, mama, colorectal y estómago. Como resultado, la fuerza de la evidencia para la mayoría de intervenciones en CHC está muy por detrás del resto de cánceres más prevalentes. Sin embargo, usando el sistema GRADE, ellos encontraron evidencia sólida de que el Sorafenib puede ser el tratamiento sistémico estándar para CHC, indicado para pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh A), tumor avanzado (BCLC C), o los tumores que progresen de terapias loco-regionales. No se cuenta con marcadores moleculares



para identificar a quienes puedan tener una mejor respuesta a Sorafenib. La guía denota que, como resultado de varios estudios, el Sorafenib recibió la autorización de la Agencia de Medicinas de Europa (EMA) en Octubre de 2007, y la aprobación del Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en noviembre del mismo año.

El panel recomienda el uso de sorafenib como el estándar para la terapia sistémica de CHC. La indicación es para pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh A) y tumor avanzado (BCLC C), o aquellos con tumores que progresen a pesar de terapias loco-regionales. No hay una recomendación clara para pacientes con Child-Pugh B, aunque hay estudios de cohortes que reportan un similar perfil de seguridad en estos pacientes, sin descompensación. Recomiendan mantener el tratamiento con Sorafenib hasta la progresión.

Vale la pena tener en cuenta que el grupo que desarrolló la guía presentaba conflictos de interés, incluyendo el presidente, quien fue el investigador principal del estudio SHARP, financiado por Bayer Pharmaceuticals.

B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas y 3 meta-análisis. Ninguna de ellas fue revisión Cochrane.

T Zhang 2010 (28)

Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials

Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo fue evaluar la efectividad del Sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. La búsqueda fue en Pubmed de literatura publicada en el periodo Enero 2000 a Diciembre 2008. Adicionalmente se buscaron resúmenes presentados en congresos así como en los registros de ensayos clínicos, tanto publicados como no publicados.

Los ensayos clínicos debían comparar Sorafenib como monoterapia o en combinación con quimioterapia contra un placebo o esquemas de combinación. Las variables de desenlace principales fueron sobrevida global y tiempo a progresión. Variables de desenlace secundarias fueron tasa de respuesta y eventos tóxicos. Se incluyeron ensayos publicados en 2008 y 2009:

- 2 compararon Sorafenib 400 mg BID contra placebo (SHARP y Asia-Pacífico)
- 1 comparó Sorafenib + doxorubicina contra doxorubicina + placebo (Fase II)

La mayoría de pacientes incluidos fueron hombres (66 a 87%), con edad entre 51 a 66 años. El puntaje ECOG fue entre 0 a 1 en 84 a 95% de pacientes; Child-Pugh fue 'A' en

95 a 100% de los pacientes. Invasión macroscópica vascular estuvo presente en 28 a 41% de pacientes, y enfermedad extra hepática en 50 a 69%.

Los análisis de Sobrevida Global y Tiempo de Progresión de Enfermedad para cada estudio fueron por intención a tratar. Sorafenib o Sorafenib + doxorubicina estuvo asociado a un 37.3% de incrementar la Sobrevida Global (HR = 0.66, IC 95% = 0.55–0.78, $p < 0.001$). La heterogeneidad entre estudios, calculada mediante DerSimonian y Laird Q statistic, no fue significativa ($p = 0.47$). Para el caso de Tiempo de Progresión de Enfermedad, Sorafenib o Sorafenib + doxorubicina estuvo asociado a un 79% de incrementarla (HR=0.58, IC 95% =0.49–0.69, $p < 0.001$).

La tasa de respuesta objetiva para Sorafenib o Sorafenib + doxorubicina comparado con el grupo control, no fue significativa (OR=2.20, IC 95%=0.77–6.31, $p=0.14$).

En cuanto a efectos adversos, los tres estudios reportaron, pero con algunas diferencias: El estudio de Sorafenib + doxorubicina no reportó datos sobre erupciones dérmicas/descamación, el Asia-Pacífico no reportó datos de dolor abdominal, y ni el SHARP ni el Asia-Pacífico reportaron datos de neutropenia, neutropenia febril, o disfunción ventricular. El estudio SHARP tampoco reportó anorexia. La prueba de heterogeneidad no encontró diferencia significativa para toxicidad. Comparado con el grupo control, el Sorafenib o Sorafenib + doxorubicina incrementaron significativamente la frecuencia de síndrome mano-pie, con un OR = 13.43 (3.53–71.47) y un valor p para Q test = 0.002

Se debe tener en cuenta que los análisis fueron realizados en base a datos agregados, y no a datos individuales de pacientes. Adicionalmente, la cantidad limitada de ECAs debe considerarse en la interpretación.

X Zhang, et al. 2012 (29)

Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review

Revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del Sorafenib en en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. Se realizó una búsqueda en PubMed, EMBASE y Web of Knowledge (SCI –Expanded) para el periodo Enero 2005 a Junio 2011. Los estudios elegibles fueron comparaciones de Sorafenib o combinaciones basadas en Sorafenib (Sorafenib con otro fármaco) contra placebo o placebo + el fármaco combinado con Sorafenib, en pacientes con carcinoma hepatocelular que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Los estudios elegibles eran Ensayos Controlados Aleatorizados o Ensayos de un solo brazo con datos disponibles, o estudios retrospectivos.

Se seleccionaron 6 estudios, que incluían los mismos que los revisados por T. Zang en 2010:



- 2 compararon Sorafenib 400 mg BID contra placebo (SHARP y Asia-Pacífico)
- 1 comparó Sorafenib + doxorubicina contra doxorubicina + placebo (Fase II)
- 3 estudios de un solo brazo de Sorafenib 400 mg o 800 mg

Los autores concluyen que los tratamientos basados en Sorafenib beneficiaron a los pacientes con carcinoma hepatocelular, pero que el Sorafenib fue menos efectivo para pacientes con diseminación extra-hepática, niveles de AFP normales, y bilirrubina elevada.

La calidad de los estudios de un solo brazo fue incierta, y no se especificó bajo qué criterios fueron evaluados. Los autores utilizaron los grupos control de los ensayos controlados para comparar a los ensayos de un solo brazo, y esto puede haber incorporado potenciales factores confusores.

Xie et al, 2012 (30)

Sorafenib for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review

Revisión sistemática con el objetivo de explorar la eficacia y seguridad de Sorafenib para el tratamiento de CHC, e identificar factores clínicos de riesgo que puedan afectar la eficacia y seguridad del Sorafenib. No se realizaron análisis estadísticos.

Incluyeron 21 estudios prospectivos. De éstos, 7 fueron de Sorafenib como monoterapia, y 14 de Sorafenib en combinación. De los 7 estudios de Sorafenib como monoterapia: 2 fueron de Fase III (SHARP y Asia-Pacífico), 3 de Fase II y 2 de Fase I. De éstos, 5 estudios dieron datos precisos de Sobrevida Global y Tiempo a Progresión de Enfermedad. La mediana de Sobrevida Global para el Sorafenib varió entre estudios, desde 5 a 15.6 meses, y para el Tiempo a Progresión de Enfermedad desde 3 a 5.5 meses. Los dos únicos estudios de Fase III fueron el estudio SHARP y el Asia-Pacífico, que reportaron una extensión de Sobrevida Global de 2.3–2.8 meses, una extensión de Tiempo a Progresión de Enfermedad de 1.4–2.7 meses, y tasa de control de enfermedad de 11–19 %.

Los autores manifiestan que pareciera que la infección por VHB podría afectar negativamente la respuesta a Sorafenib. Su argumento se basa en que los estudios con mayores porcentajes de pacientes con VHB, tuvieron las Sobrevida Global y las Tasas de Control de Enfermedad más bajas. Como ejemplo, describen el estudio de Fase II de Hong Kong (31), en que el 90% de sus participantes tenía VHB, reportaron las más bajas cifras de Sobrevida Global (5 meses) y Tasa de Control de Enfermedad (26%). Como contraste, el estudio de Fase I en Japón, en que el 74% de participantes tenía VHC, reportaron las cifras más altas de Sobrevida Global (15.6 meses) y Tasa de Control de Enfermedad (82%).



La mayoría de estudios reportó efectos adversos, como diarrea, fatiga, y síndrome mano-pie, con grandes variaciones en sus frecuencias. La incidencia fue mayor en pacientes con cirrosis avanzada. Como ejemplo, en el estudio de Japón, que tuvo el más alto porcentaje de participantes con estado Child-Pugh B (52%), tuvo la más alta incidencia de síndrome mano-pie (27%).

La discusión comparativa de estudios de Fases I y II junto con estudios de Fase III, sumado a la falta de análisis estadísticos, dificulta la interpretación de sus conclusiones.

Shen et al, 2013 (32)

A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma.

Revisión sistemática que incluyó 5 ECAs. Incluyó los estudios SHARP y Asia Pacífico (Sorafenib vs placebo), y 3 ensayos de combinaciones basados en Sorafenib (1 de Sorafenib + Doxorubicina(33), 2 de Sorafenib + Quimioembolización transarterial (34,35)).

4 ECAs reportaron Sobrevida Global. El meta-análisis cuantitativo mostró una sobrevida global mayor en Sorafenib (HR, 0.71; IC 95% 0.56 - 0.89; $p < 0.001$; $I^2 = 46.5\%$).

La Tasa de Control de Enfermedad se definió como el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta completa, parcial, o estable (según criterios radiológicos RECIST) por al menos 28 días(36). Tres ECAs reportaron Tasa de Control de Enfermedad, mostrando una tasa de respuesta 85% mayor para Sorafenib respecto a placebo (sorafenib vs. placebo, RR, 1.85; IC 95% 1.55 - 2.20; $p < 0.001$; $I^2 = 0.0\%$).

Los 5 ECAs reportaron eventos adversos. El meta-análisis mostró que el Sorafenib incrementaba la incidencia de eventos adversos en general, como fatiga (21.4%), alopecia (24.5%), reacción dérmica mano-pie (33.2%), erupción o descamación (23.0%), diarrea (29.8%), náusea (11.8%), e hipertensión (14.9%). La incidencia de eventos adversos grado 3-4 (severo) fue mayor para Sorafenib comparado con el control: Reacción dérmica mano-pie (RR, 16.76; IC 95% 5.41 - 51.91; $p < 0.001$), erupción o descamación (RR, 7.83; IC 95% 2.10 - 29.16; $p = 0.002$), diarrea (RR, 3.49; IC 95%, 1.88 - 6.49; $p < 0.001$), e hipertensión (RR, 5.27; IC 95%, 1.06 - 26.11; $p = 0.042$).

Peng et al, 2014 (37)

An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Effect of Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Meta análisis que incluyó a 7 publicaciones de ECAs de Sorafenib como monoterapia o en combinación. Se sumaron un total de 3,807 participantes. El análisis combinado mostró que el Sorafenib incrementó la Sobrevida Global (HR = 0.74, IC 95% = 0.61 -



0.90; $p = 0.002$), el Tiempo a Progresión de Enfermedad (HR = 0.69, IC 95% = 0.55 - 0.86; $p = 0.001$). El análisis por Subgrupos mostró que el Sorafenib fue más efectivo respecto a Sobrevida Global en pacientes en estado funcional ECOG PS 1-2 (HR = 0.77, IC 95% = 0.60 - 1.0; $p = 0.05$), o invasión macrovascular, y/o diseminación extrahepática (HR = 0.65, IC 95% = 0.46 - 0.93; $p = 0.02$). 5 estudios reportaron eventos adversos. En ellos, el Sorafenib estuvo asociado a una mayor incidencia de síndrome mano-pie (RR = 5.4, IC 95% = 1.8 - 16.2; $p = 0.003$), diarrea (RR = 1.45, IC 95% = 1.21 - 2.34; $p = 0.003$), fatiga (RR = 1.70, IC 95% = 1.30 - 2.23; $p = 0.000$), y erupción dérmica (RR = 3.21, IC 95% = 1.65 - 6.26; $p = 0.001$).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que 4 de las publicaciones incluidas fueron sobre 2 ensayos clínicos, y los autores contabilizaron las poblaciones de cada publicación como ECAs independientes, pudiendo llevar a una sobrestimación en sus hallazgos.

Shao et al, 2015 (38)

Treatment Efficacy Differences of Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados. El objetivo fue explorar si subgrupos específicos de pacientes puedan obtener mayor sobrevida por el uso de Sorafenib como terapia de primera línea para CHC. Se realizó una búsqueda en Pubmed y Cochrane Library de Ensayos Clínicos de Fase III que comparen Sorafenib con otros tratamientos de primera línea para HCH avanzado. Se obtuvo datos de cuatro ensayos clínicos publicados y luego se calcularon los Hazard Ratio (HR) para sobrevida global y mortalidad a partir de éstos.

Los HR no diferían significativamente entre pacientes de varias regiones geográficas, ECOG, o compromiso tumoral. Sin embargo, para los pacientes con hepatitis C, el HR fue 0.65 [IC 95% 0.53–0.80], que fue significativamente menor que para los pacientes negativos a hepatitis C (HR=0.87, IC 95% 0.79–0.96, $p = 0.013$). Los autores concluyen que el sorafenib podría dar mayor beneficio de sobrevida a pacientes con VHC que a pacientes negativos a VHC.

C. EVALUACIONES TECNOLÓGICAS

Evaluación Tecnológica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(39)

El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido realizó una evaluación tecnológica sobre la efectividad clínica y la costo-efectividad del Sorafenib según su indicación para CHC avanzado. Fue realizada en Mayo de 2009, siendo su última revisión en Febrero de 2013. La Evaluación Técnica se basó

principalmente en el estudio SHARP, debido a que la población en este estudio (88% europea) fue la más adecuada. El comité reconoció que había evidencia que muestra que el Sorafenib tiene efectividad clínica en extender la mediana de supervivencia global por 83 días, en pacientes con CHC avanzado y buena función hepática. El grupo de NICE enfatizó que la evidencia sobre efectividad clínica en personas con Child-Pugh B o C era limitada, considerando que probablemente la mayoría de sus pacientes llegaría en ese estado. Notaron además que un subgrupo de participantes en el estudio SHARP no se relacionaba específicamente con carcinoma hepatocelular avanzado (17.4% eran estadio BCLC B: intermedio). Esto afectó en gran medida el análisis económico de costo-efectividad, que utiliza el año ajustado por calidad de vida (QALY). El Comité evaluador no quedó satisfecho con la robustez de las estimaciones de extensión de vida para los subgrupos, y concluyó que no sería apropiado recomendar Sorafenib para subgrupos específicos de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. La conclusión final de la Evaluación de Tecnología de NICE fue: el Sorafenib no es recomendado para el tratamiento de carcinoma hepatocelular avanzado (Barcelona clinic liver cancer [BCLC] estadio C) en pacientes en los que las terapias quirúrgicas o locoregionales han fallado o no son opción.

D. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

Sólo hubo dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego de fase 3 en los que la intervención fue solo Sorafenib contra placebo.

EL ESTUDIO SHARP (SORAFENIB HCC ASSESSMENT RANDOMIZED PROTOCOL)

Llovet et al, 2008 (40)

SHARP fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no hayan recibido tratamiento sistémico previo. El estudio fue realizado en 121 centros de 21 países de Europa (88% de la muestra de estudio), Norteamérica (9%), y Sudamérica (3%). Incluyeron en total a 602 pacientes, aleatorizados para recibir Sorafenib más cuidados de soporte básicos (n=299) o placebo más cuidados de soporte básicos (n=303).

Los pacientes incluidos debían tener las siguientes características:

- Expectativa de vida de al menos 12 semanas
- Un puntaje de 0 a 2 en la escala de funcionalidad "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS"
- Carcinoma hepatocelular documentado por histología o citología
- Función hepática en estadio Child-Pugh A

- Carcinoma hepatocelular documentado por histología o citología (inoperable o metastásico)
- Al menos un tumor (que no haya sido tratado previamente con terapia local) medible según los criterios RECIST
- Adecuada función renal, hematológica y hepática

Los pacientes fueron estratificados antes de la aleatorización según las siguientes características:

- Presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica y/o diseminación extrahepática
- Puntaje ECOG de 0 vs 1 o 2
- Región geográfica (Europa/Oceania, Norteamérica, Sudamérica)

La aleatorización fue en razón 1:1. El tratamiento fue continuado hasta la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos:

- Progresión radiológica, según los criterios de respuesta en tumores sólidos – RECIST (por sus siglas en inglés) y progresión sintomática, medida por el FACT-hep symptom index 8 (FHSI-8)
- Muerte
- Eventos adversos que requieran que el tratamiento se detenga
- Retiro voluntario del estudio
- Cumplir otro criterio que amerite detener el tratamiento (como deterioro en el estado funcional ECOG PS 4).

El análisis fue por intención a tratar.

Las mediciones de desenlace principales en el estudio SHARP fueron:

- Sobrevida Global (overall survival). Medida desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de muerte.
- Tiempo a Progresión de Síntomas, definida como cualquiera de las siguientes:
 - Disminución de 4 o más puntos de la línea de base en el cuestionario de Evaluación Funcional de Terapia de Cáncer hepatobiliar (FHSI-8, por sus siglas en inglés)
 - Deterioro en el estado de desempeño a ECOG grado 4
 - Muerte

La mayoría de pacientes inició el estudio con un estadio funcional hepático Child-Pugh A (96.5%), seguido de Child-Pugh B (3.3%). La mayoría tuvo un CHC clasificado como Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estadio B (avanzado) en un 82.4%, y otro 17.4% en BCLC estadio B (intermedio). Alrededor del 50% de pacientes tenían tumores en los que terapias locoregionales habían fallado.



La fase de doble ciego del estudio fue finalizada antes de tiempo, debido a que en el segundo análisis interno se encontró que la mediana de supervivencia del grupo Sorafenib era significativamente mayor (10.7 meses, IC 95% = 9.4 a 13.3) comparada con la del grupo placebo (7.9 meses, IC 95% = 6.8 a 9.1). El hazard ratio (HR) para la sobrevida global de Sorafenib vs placebo fue 0.69 (IC 95% = 0.55 a 0.87), con un $p < 0.001$. Esto representó un 30.7% de reducción relativa en el riesgo de muerte, sobre el placebo. La tasa de sobrevida al año fue 44% para el grupo Sorafenib y 33% para el grupo placebo.

En cuanto al Tiempo a Progresión Sintomática, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. Los autores argumentaron que el instrumento para medir esto no podía distinguir entre la toxicidad del Sorafenib de los síntomas de enfermedad de fondo. La mediana de tiempo a progresión sintomática fue de 4.1 meses para el grupo Sorafenib y 4.9 meses para el grupo placebo; hazard ratio, 1.08; IC 95% = 0.88 a 1.31; $p = 0.77$).

La mediana del tiempo a progresión radiológica fue significativamente mayor en el grupo Sorafenib que en el grupo placebo (5.5 vs. 2.8 meses; hazard ratio, 0.58; IC 95% = 0.45 a 0.74; $p < 0.001$). La tasa estimada de sobrevida libre de progresión a los 4 meses fue 62% en el grupo sorafenib y 42% en el grupo placebo.

No hubo respuesta radiológica completa al tratamiento. El 2% en sorafenib tuvieron respuesta parcial, comparado con 1% en placebo. 71% tuvieron enfermedad estable (según criterios radiológicos RECIST) comparado con 67% en placebo. La tasa de control de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo Sorafenib comparado con el grupo placebo (43% vs. 32%, $p = 0.002$).

La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento fue 80% en el grupo Sorafenib y 52% en el grupo placebo. Los eventos adversos en sorafenib fueron en su mayoría de grado 1 o 2, gastrointestinales, constitucionales y dermatológicos. Fueron significativamente más frecuentes que en el grupo placebo. Los eventos adversos grado 3 incluyeron diarrea (8% en sorafenib vs 2% en placebo), reacción dérmica mano-pie (8% vs. <1%, $P < 0.001$), hipertensión (2% vs. <1%, $p = 0.28$), y dolor abdominal (2% vs. 1%, $p = 0.17$). No hubo eventos de grado 4. La tasa de discontinuación del uso del medicamento debido a eventos adversos fue similar en ambos grupos (38% vs. 37%). 34 pacientes (11%) discontinuaron permanentemente el uso de sorafenib por eventos adversos, comparado con 15 (5%) en el grupo placebo.



Bruix et al, 2012 (41)

Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial

Este fue un subanálisis del estudio antes descrito (SHARP). El propósito de este subanálisis fue explorar si las características de línea de base de los participantes pudieron haber influido en la eficacia y seguridad del Sorafenib.

Se evaluaron 5 dominios de subgrupos:

1. Etiología de enfermedad (Hepatitis C, hepatitis B, alcohol)
2. Carga tumoral (invasión macrovascular, diseminación extra-hepática)
3. Estado de desempeño (performance medido con la escala ECOG de 0 y 1-2)
4. Estadio tumoral (Escala de Barcelona B, C/D)
5. Haber recibido terapia previa (tratamiento curativo, Quimioembolización transarterial)

Estos 5 dominios se evaluaron para los desenlaces del estudio SHARP:

- Sobrevida global
- Tiempo a progresión radiológica
- Tasa de Control de Enfermedad
- Seguridad

El poder (beta) del estudio SHARP no fue originalmente calculado para análisis de subgrupos, de modo que los subgrupos, por ser más pequeños, pierden poder estadístico. Debido a esto, los autores decidieron hacer las comparaciones entre subgrupos de manera descriptiva, reportando sólo intervalos de confianza al 95% y HR, sin valor p.

En cuanto a etiología de enfermedad (Hepatitis C, hepatitis B, alcohol), de los 602 participantes, 167 (28%) tuvieron Hepatitis C, 60 (10%) hepatitis B, y 159 (26%) relacionados a alcohol. En este subgrupo, resaltan los hallazgos superiores de la submuestra de Hepatitis C, comparado con las otras dos submuestras. La mediana de sobrevida global para este subgrupo fue 14 meses para sorafenib comparado con 7.4 para placebo, con un HR=0.50 (IC= 0.32-0.77). Mientras que para el subgrupo de hepatitis B, las medianas fueron 9.7 para sorafenib y 6.1 para placebo, HR 0.76 (IC 0.38-1.50); y para alcohol, las medianas fueron 10.3 para sorafenib, 8 para placebo, con HR 0.76 (IC 0.50-1.16).

Cabe recordar que, en el ensayo clínico, la etiología de enfermedad (Hepatitis C, hepatitis B, alcohol) no fue considerada en la estratificación de los pacientes para la aleatorización.

En cuanto a los subgrupos agrupados por estado de desempeño (performance medido con la escala ECOG de 0 y 1-2), ambas submuestras tuvieron desenlaces superiores con Sorafenib, con la diferencia de que las medianas de sobrevida y de tiempo a progresión fueron mayores para los ECOG PS 0 que para los ECOG PS 1-2.

Los resultados en el resto de dimensiones fueron consistentes con los de la cohorte completa.



ESTUDIO ASIA-PACÍFICO

Cheng et al, 2009 (42)

Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial

El estudio Asia-Pacífico fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no hayan recibido tratamiento sistémico previo. El estudio fue realizado en 23 centros de la región Asia-Pacífico: en China, Taiwán, y Corea del Sur.

La elegibilidad de los participantes fue igual al estudio SHARP:

- Expectativa de vida de al menos 12 semanas
- Un puntaje de 0 a 2 en la escala de funcionalidad "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS"
- Carcinoma hepatocelular documentado por histología o citología
- Función hepática en estadio Child-Pugh A
- Carcinoma hepatocelular documentado por histología o citología (inoperable o metastásico)
- Al menos un tumor (que no haya sido tratado previamente con terapia local) medible según los criterios RECIST
- Adecuada función renal, hematológica y hepática

Los pacientes elegibles fueron estratificados, antes de la aleatorización, según las mismas características utilizadas en el estudio SHARP:

- Carga tumoral: invasión vascular macroscópica y/o diseminación extrahepática
- Puntaje ECOG (0, 1 o 2)
- Región geográfica (China, Taiwán, o Corea del Sur)

La aleatorización fue en razón 2:1. La intervención fue la misma que en el estudio SHARP: 400 mg de Sorafenib bid. Se incluyeron un total de 226 pacientes de China (n = 152), Taiwan (n = 43) y Corea del Sur (n = 31).

Las mediciones y sus instrumentos fueron los mismos que en el estudio SHARP.

Al igual que en SHARP, el estudio fue detenido al analizarse los datos preliminares y constatar que el grupo Sorafenib tenía una sobrevida global estadísticamente superior al grupo placebo. Tomada esta decisión, el grupo placebo pasó a recibir Sorafenib.

La mayoría de pacientes tuvo un ECOG PS 1 y diseminación extra-hepática. 73% tenía hepatitis B al inicio del estudio, y 8.4% tenía hepatitis C.



La mediana de supervivencia global para el grupo sorafenib fue 6.5 meses (IC 95% 5.56–7.56), comparado con 4.2 meses (3.75–5.46) en el grupo placebo (HR 0.68 [IC 95% 0.50–0.93]; $p=0.014$). La supervivencia global a los 6 meses fue 53.3% en el grupo sorafenib y 36.7% en el grupo placebo.

No hubo diferencia significativa en el Tiempo a Progresión Sintomática.

El grupo sorafenib tuvo una mediana de tiempo a progresión radiológica significativamente mayor que el grupo placebo (2.8 meses [2.63–3.58] vs 1.4 meses [1.35–1.55]; HR 0.57 [IC 95% 0.42–0.79]; $p=0.0005$).

Cheng et al, 2012 (43)

Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial

Este estudio es un subanálisis del estudio Asia-Pacífico que, al igual que para el estudio SHARP; se quiso explorar si la eficacia y seguridad del Sorafenib fue influida por las características de la línea de base de la muestra de estudio.

Los HR y los IC al 95% CI fueron calculados para cada subgrupo mediante un modelo de regresión Cox que incluyó sólo tratamiento como covariable. En el estudio Asia-Pacífico, el poder (beta) tampoco fue originalmente calculado para análisis de subgrupos. Por el mismo motivo que en el subanálisis del estudio SHARP, los autores decidieron hacer las comparaciones entre subgrupos de manera descriptiva, reportando sólo intervalos de confianza al 95% y HR, sin valor p .

En el subanálisis por etiología, la muestra se agrupó en dos subgrupos: aquellos con serología positiva para VHB ($n = 165$), y aquellos con serología negativa para VHB ($n = 49$). Dado que la muestra total fueron 226 pacientes, y los considerados en los subgrupos por etiología suman 214, se infiere que 12 pacientes no tuvieron datos sobre su estado de VHB. Este dato no fue explicitado por los autores. Los pacientes con VHB positivos tuvieron una mediana de supervivencia global mayor en el grupo Sorafenib que en el placebo (5.9 versus 4.1 meses), con un HR 0.74. Sin embargo, el intervalo de confianza de éste, incluía el 1 (0.51–1.06). La mediana de tiempo de progresión radiológica fue 2.7 meses (2.4–5.8) para el grupo Sorafenib versus 1.4 meses (1.3–1.9) para el grupo placebo, con un HR 0.64 (0.44–0.92).

Según Estado de Performance ECOG, se agruparon en 2 subgrupos: ECOG 0 y ECOG 1-2. En ECOG 0 ($n=59$), la mediana de Supervivencia Global para el grupo Sorafenib fue 7.1 meses (5.3–14.3) versus 8.1 (4.2–12.6) para el grupo placebo; con un HR 0.77 (0.42–1.44). Mientras que para el subgrupo ECOG 1-2 ($n=167$), la mediana de Supervivencia Global para el grupo Sorafenib fue 6.1 meses (5.0–7.7) versus 3.9 (3.0–4.3) para el grupo placebo; con un HR 0.61 (0.42–0.88).

Respecto a carga tumoral, se agrupó en presencia o ausencia de invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática. Para ambos casos, los intervalos de confianza para los HR comparando Sorafenib vs Placebo, incluían el 1.

Los autores concluyen que el Sorafenib es efectivo para el CHC independientemente del ECOG PS de base, carga tumoral, estatus de VHB, niveles de enzimas hepáticas, o tratamiento previo. Sin embargo, la mayoría de comparaciones tuvo un intervalo de confianza que incluía el 1, probablemente por el menor tamaño de los subgrupos. Esto dificulta su interpretación.



V. DISCUSIÓN

Nuestra evaluación de tecnología ha encontrado evidencia basada en ECAs, revisiones sistemáticas, meta-análisis, evaluaciones tecnológicas, y recomendaciones en guías de práctica clínica que establecen que sorafenib es un tratamiento que prolonga la sobrevida global. Sin embargo, se debe notar que esta evidencia proviene básicamente de solo dos ensayos aleatorizados controlados con placebo de sorafenib como monoterapia, y que este beneficio en la sobrevida global es muy modesto (de 2 a 3 meses más de vida respecto a quienes reciben placebo).

Así, la evaluación tecnológica de NICE se basó principalmente en estos dos ECAs y en su análisis económico. Los meta-análisis y revisiones sistemáticas utilizaron pocos estudios debido a la limitada cantidad disponible. Todos incluyeron estos dos ECAs, y se diferenciaron en incluir ensayos de Fase I y II, ECAs de no inferioridad contra otros fármacos, y análisis de subgrupos. De modo que, debido a que la evidencia más sólida se basa fundamentalmente en sólo dos ECAs, los resultados deben ser interpretados con cautela, especialmente, además, porque los dos ECAs fueron financiados por Bayer, productor del sorafenib.

Los desenlaces principales para la eficacia de Sorafenib en ambos ECAs fueron la Sobrevida Global y el Tiempo a Progresión Sintomática. En el SHARP y en el AP, la extensión de la mediana de sobrevida global fue 2.3 y 2.8 meses, respectivamente, comparada con placebo. En ambos estudios, la probabilidad de extender la sobrevida con el uso de Sorafenib fue de 31%. Sin embargo, es de notar que el Sorafenib no tuvo efecto en extender el tiempo a progresión sintomática o en la calidad de vida, medidos con el instrumento FHSI8.

A pesar de evidenciar en ambos estudios que el sorafenib incrementa la sobrevida global, lo que se expresa en medidas de HR (hazard ratios) similares, las magnitudes de las medianas fueron distintas en ambos estudios. Así, para el grupo sorafenib, en el estudio SHARP, la mediana de sobrevida global fue 10.7 meses, mientras que para el estudio Asia-Pacífico fue 7.9 meses. Para el grupo placebo, fueron 6.5 y 4.2 meses para el estudio SHARP y Asia-Pacífico, respectivamente. En cuanto a progresión radiológica, el grupo sorafenib, en el estudio SHARP, la mediana fue 5.5 meses, mientras que para el estudio Asia-Pacífico fue 2.8 meses. Para el grupo placebo, fueron 2.8 y 1.4 meses para el estudio SHARP y Asia-Pacífico, respectivamente.

Ambos estudios fueron llevados a cabo en paralelo con similar metodología, pero abarcando diferentes regiones geográficas. En el SHARP predominan los de origen europeo (88%), y en Asia-Pacífico todos son países asiáticos. La epidemiología de las etiologías es distinta para cada región, y esto es importante tenerlo en cuenta en la interpretación de resultados y su extrapolación para nuestro contexto. Así, en Asia, el CHC es comúnmente asociado a infección por el virus de hepatitis B (VHB), mientras que en países occidentales predominan el virus de hepatitis C (VHC) y el alcoholismo



(44,45). Esto fue reflejado en las poblaciones de ambos estudios. En el estudio Asia-Pacífico, 73% tenían VHB y 8% VHC; mientras que en el estudio SHARP, 10% de VHB y 28% VHC. Respecto a alcohol como etiología, fue 26% en el estudio SHARP, y en Asia-Pacífico no se midió.

En vista de estas diferencias de etiología y de la magnitud de las medianas en los desenlaces entre ambos estudios, se hicieron análisis de subgrupos. Así, en un reciente meta-análisis, Shao et al (38), agrupó las poblaciones de ambos estudios según algunas características, siendo una de ellas la etiología del CHC. Se debe tener cautela en su interpretación, ya que estas características, como la etiología, no se consideraron para el cálculo del poder del estudio, ni constituyeron un factor a considerar para la estratificación de pacientes en la aleatorización, de modo que no se pueden hacer comparaciones rigurosas, a pesar de que en ambos grupos (Sorafenib y placebo), estuvieron balanceadas. Para el estudio SHARP, Shao et al encontraron que la supervivencia global asociada al sorafenib era significativamente mayor en el subgrupo de VHC (HR=0.5; 95%IC: 0.32-0.77) que en el subgrupo que no tenía VHC (HR=0.78; 95%IC: 0.6-1.02). Y en el HR sintetizado, encuentra que el HR del subgrupo de VHC es significativamente mayor que el HR del subgrupo de VHB. El mecanismo biológico que podría apoyar este hallazgo sería que se ha encontrado que en muestras de tejido hepático de HCH asociado a VHC, éste exhibe una mayor expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que CHC asociado a VHB (46). Sin embargo, estos hallazgos requieren de mayor exploración y validación con estudios rigurosos.

En un estudio retrospectivo de los registros del INEN, encontraron que 50% de los casos tenían serología positiva para VHB y 4.7% para VHC (8). Alcohol como etiología no fue consignado. Así, si el sorafenib es más efectivo en pacientes con CHC asociado a VHC, como sugieren los estudios de síntesis revisados, entonces los resultados del estudio del INEN indicarían que para la población peruana el sorafenib sería de beneficio para una proporción muy limitada de pacientes con CHC.

Por otra parte, en EsSalud, un estudio prospectivo en el HNERM con 36 pacientes, encontró que el 39% estaba asociado a VHB, y que la mayoría de casos (80%) fue diagnosticado de CHC en estadios de función hepática avanzados Child Pugh B o C (10). Esto tiene relevancia puesto que el sorafenib no ha mostrado tener evidencia sólida de eficacia y seguridad en estadios avanzados de CHC. Así, como fue evidenciado en la evaluación de tecnología del NICE, la evidencia sobre su efectividad clínica en personas con Child-Pugh B o C era bastante limitada. Específicamente, el NICE se basa principalmente en el estudio SHARP, en el que el 96.5% de participantes tenía Child-Pugh A y solo un 3.3% tenía Child-Pugh B. El grupo nota que los pacientes con Child-Pugh B pueden tener un menor beneficio de supervivencia del Sorafenib que pacientes con función hepática Child-Pugh A, y que si se hubiese incluido en el análisis a un número mayor de pacientes con Child-Pugh B, la efectividad del Sorafenib se hubiese reducido.



La guía de práctica clínica del NCCN(26) se basa también en los estudios SHARP y Asia Pacífico para sus recomendaciones del uso de Sorafenib en CHC. Especifican que, para pacientes con CHC no resecable no candidato a trasplante, inoperable por estado de performance o comorbilidad o enfermedad local o con mínima enfermedad extrahepática, enfermedad metastásica o compromiso tumoral hepático extenso una opción de tratamiento es el Sorafenib. Especificando que, para ciertos pacientes, dos ECAs han mostrado beneficios en sobrevida. Para Child-Pugh A lo catalogan como categoría de evidencia 1, y para Child-Pugh B como 2A, añadiendo una nota de cuidado, en que se manifiesta que la información sobre seguridad de Sorafenib en Child-Pugh B y C es limitada, y que la dosis es incierta.

Esta especificación de su uso a pacientes con estadio hepático funcional Child-Pugh A proviene de ambos ECAs. Los pacientes de estos estudios, casi en su totalidad, tuvieron un grado de función hepática Child-Pugh A y un ECOG PS de 0-1, al iniciar el estudio. Otro requisito adicional fue que los pacientes debían tener una adecuada función renal, hematológica y hepática.

El grado A de la clasificación Child-Pugh denota una función hepática conservada y un mejor pronóstico. El ECOG PS, además la capacidad del paciente en su vida diaria (47), también sirve como indicador de pronóstico (48).

En ambos estudios, se permitió la inclusión de pacientes con tratamientos locales previos. En el estudio SHARP, alrededor del 50% había fallado a tratamiento locoregional (26% hepatectomía o resección, y 29% quimioembolización transarterial). En el estudio Asia-Pacífico, 42% había recibido quimioembolización transarterial, y 30% hepatectomía. El estadiaje del Barcelona-Clinic Liver Cancer fue C en 83% y 96%, para SHARP y Asia-Pacífico, respectivamente.

Estas características predominantes de la población en las que se vio la eficacia del Sorafenib hacen que su efectividad en poblaciones de características distintas sea incierta. La información disponible sobre la eficacia del sorafenib en poblaciones con grado de función hepática Child-Pugh B o C y estados de performance ECOG más severos, o estadio intermedio de carcinoma hepatocelular (estadio B en la escala BCLC) es bastante limitada. Actualmente está en curso un ensayo controlado aleatorizado en Fase III de Sorafenib contra placebo en pacientes con grado Child-Pugh B (49).

En el año 2013, durante el proceso de elaboración de Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el Equipo Técnico de DIGEMID en su Informe N° 27¹ concluye que "no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único De Medicamentos Esenciales vigente". Aunque en este informe de DIGEMID se argumenta que "A la fecha no hay evidencia suficiente que justifique el uso de este medicamento en la indicación solicitada", no explicitan las razones que

¹ http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-27_SORAFENIB.pdf

llevan a que su evaluación llegue a dicha conclusión, especialmente por el hecho que ellos incluyen en su revisión la evidencia del estudio SHARP y Asia-Pacífico, y discuten también el hecho de que la eficacia de Sorafenib se ha probado en pacientes con adecuada función hepática Child-Pugh A, y que su efecto en personas con estadios de función hepática más deteriorados no se ha probado en estudios ECA.

En cuanto a efectos adversos, el Sorafenib ha sido asociado a un incremento en incidencia de hipertensión (50), problemas gastrointestinales como diarrea, y problemas dermatológicos como reacción mano-pie. Sin embargo, su uso fue tolerado relativamente bien en el SHARP y Asia-Pacífico. Los retiros por eventos adversos debido al tratamiento fueron similares en los grupos Sorafenin y placebo, pero en el grupo Sorafenib hubo más reducciones temporales de la dosis.

En resumen, la evidencia de Sorafenib prácticamente se restringe a pacientes con características específicas: CHC avanzado BCLC estadio C, Child-Pugh A, ECOG 0-1, adecuada función hepática, hematológica y renal; y en los que las terapias quirúrgicas o locoregionales han fallado o no son opción. Su efectividad es estadísticamente significativa pero clínicamente modesta, habiendo mostrado un 31% de probabilidad de extender la sobrevida global, con una extensión de la mediana de sobrevida global de 2.8 meses comparado al placebo, sin extensión de tiempo de la progresión de síntomas o calidad de vida del paciente, lo que constituye una oportunidad para que se realice un estudio de costo-efectividad del uso de este medicamento en un contexto como el peruano, y más específicamente, un contexto como el de ESSALUD.



VII. CONCLUSIÓN

- La presente evaluación de tecnología encuentra que el sorafenib tiene evidencia que extiende la supervivencia global en comparación con el placebo en pacientes CHC, mas no ha mostrado que mejora la calidad de vida y la supervivencia a progresión de síntomas. Esta evidencia proviene de básicamente dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados, los cuales han servido de base también para la realización de diversos estudios meta-analíticos, evaluaciones de tecnología y recomendaciones de guías de práctica clínica internacionalmente reconocidas.
- Así, la eficacia del Sorafenib se ha mostrado en pacientes con características específicas: CHC avanzado BCLC estadio C, Child-Pugh A, ECOG 0-1, adecuada función hepática, hematológica y renal; y en los que las terapias quirúrgicas o locoregionales han fallado o no son opción.
- Es importante notar que el beneficio del sorafenib respecto a la extensión de vida mostrada es modesta: aproximadamente 2.8 meses, en comparación al placebo. La probabilidad de extender la vida es de 31%, comparada con placebo.
- El hecho que sorafenib incremente la supervivencia global en pacientes CHC con las características mencionadas, lo convierte en la única alternativa de tratamiento que logra de ser de beneficio en este tipo específico de cáncer al momento disponible en el mercado peruano, a pesar de las limitaciones de la evidencia. Estas limitaciones deben ser levantadas en el devenir de la investigación clínica en esta área.
- Con todo ello, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba temporalmente el uso de sorafenib en pacientes hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo, según lo establecido en el Anexo 1.
- Debido a las limitaciones de la evidencia científica y a las características de los pacientes en quienes se ha probado el efecto del sorafenib, que pueden no ser representativos de los pacientes con CHC de EsSalud, y debido al hecho que su beneficio es clínicamente modesto, se recomienda complementar esta evaluación con un análisis de las características de los pacientes con CHC de EsSalud, y un estudio de costo-efectividad. Esta información, además de los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VIII. RECOMENDACIONES

Los Comités Farmacoterapéuticos de cada Red realizarán las autorizaciones de uso de los pacientes solo por 4 meses de tratamiento en cada caso. Al terminar dicho plazo de autorización, el médico tratante puede solicitar al Comité la extensión de autorización según evolución del paciente.

Por cada paciente en que se aprueba el sorafenib, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD al terminar el 3er mes de tratamiento, y así sucesivamente reportes cada 3 meses de tratamiento hasta discontinuación. Los indicadores a ser informados en cada reporte, incluyen:

1. ECOG
2. Child-Pugh
3. Evaluación imagenológica
4. Sobrevida global medida desde el diagnóstico
5. Sobrevida global medida desde el inicio del tratamiento con sorafenib
6. Sobrevida libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con sorafenib (con evidencia clínica o imagenológica)
7. Eventos adversos con severidad según el CTCAE



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):3–16.
4. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 5;325(10):675–80.
5. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993 Jun 24;328(25):1797–801.
6. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet Lond Engl*. 1981 Nov 21;2(8256):1129–33.
7. Prates MD, Torres FO. A cancer survey in Lourenço Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst*. 1965 Nov;35(5):729–57.
8. Bertani S, Pineau P, Loli S, Moura J, Zimic M, Deharo E, et al. An Atypical Age-Specific Pattern of Hepatocellular Carcinoma in Peru: A Threat for Andean Populations. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2015 Dec 7];8(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695993/>
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118–27.
10. Bustíos Sánchez C, Díaz Ferrer J, Román Vargas R, Dávalos Moscol M, Zumaeta Villena E. Características clínico - epidemiológicas del carcinoma hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD. *Rev Gastroenterol Perú*. 2009 Jan;29(1):17–23.
11. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65–73.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35–50.
13. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460–8.
14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.



15. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005 Feb;42(2):218–24.
16. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md.* 2011 Mar;53(3):1020–2.
17. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
18. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J.* 1971 Nov 13;4(5784):408–11.
19. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatol Baltim Md.* 1992 Jul;16(1):132–7.
20. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology.* 1986 Feb;90(2):289–98.
21. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB.* 2012 Sep;14(9):635–45.
22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatol Baltim Md.* 2003 Feb;37(2):429–42.
23. Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 21;20(15):4115–27.
24. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–38.
25. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004 Oct 1;64(19):7099–109.
26. National Comprehensive Cancer Network, editor. *NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers* [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
27. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol.* 2012;56(4):908–43.
28. Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2010 Mar;21(3):326–32.



29. Zhang X, Yang X-R, Huang X-W, Wang W-M, Shi R-Y, Xu Y, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. 2012 Oct;11(5):458–66.
30. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2012 May;57(5):1122–9.
31. Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):428–36.
32. Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Dec;47(10):871–80.
33. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 17;304(19):2154–60.
34. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak W-Y, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2117–27.
35. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *The Oncologist*. 2012;17(3):359–66.
36. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
37. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PloS One*. 2014;9(12):e112530.
38. Shao Y-Y, Shau W-Y, Chan S-Y, Lu L-C, Hsu C-H, Cheng A-L. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology*. 2015;88(6):345–52.
39. NICE. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. NICE: NICE; 2010. Report No.: TA189.
40. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
41. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):821–9.



42. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):25–34.
43. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2012 Jul;48(10):1452–65.
44. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012 May;142(6):1264–73.e1.
45. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2557–76.
46. Shao Y-Y. Vascular endothelial growth factor expression in hepatitis C virus (HCV)-related advanced hepatocellular carcinoma (HCC) compared with hepatitis B virus (HBV)-related advanced HCC. *J Clin Oncol [Internet].* [cited 2015 Dec 11]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/108202-132>
47. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993 Apr;67(4):773–5.
48. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol.* 1999 Jul;31(1):133–41.
49. Sorafenib in First-line Treatment of Advanced B Child Hepatocellular Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405573>
50. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008 Feb;9(2):117–23.



X. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Sorafenib (tableta 200mg) dosis de 400mg dos veces al día en forma continua (autorización por un periodo de 4 meses), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo
Grupo etario	Adultos
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0-1. 2. Escala Child Pugh A (presencia o ausencia de encefalopatía y ascitis, valores de albumina, tiempo de protrombina o INR, bilirrubinas). 3. Clasificación de Barcelona B o C (síntomas, Child Pugh, tamaño tumoral, presencia o ausencia de metástasis y adenopatías)
Presentar la siguiente información debidamente documentada para la aprobación	<ol style="list-style-type: none"> 1. El diagnóstico debe ser sustentado con: i) Resultado de anatomía patológica, o ii) Imagen sugestiva de hepatocarcinoma asociado a marcador tumoral AFP > 500 ng/dl 2. Evidencia clínica y laboratorial de escala de Child Pugh A 3. Dosaje de anticuerpos contra Hepatitis B y Hepatitis C 4. Pruebas de Función Hepática 5. Pruebas de Función renal 6. Hemograma
Información o Indicadores a ser presentados en los reportes de seguimiento (cada 3 meses de iniciado el tratamiento)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 2. Child-Pugh 3. Evaluación imagenológica 4. Sobrevida global medida desde el diagnóstico 5. Sobrevida global medida desde el inicio del tratamiento con sorafenib 6. Sobrevida libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con sorafenib (con evidencia clínica o imagenológica) 7. Eventos adversos con severidad según el CTCAE



ANEXO N° 2: Tabla de evidencias

Estudio	SHARP		Asia-Pacífico	
Autor - año	Llovet – 2008		Cheng - 2009	
Objetivo	Evaluar la eficacia y seguridad de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (no resecable o metastásico)		Evaluar la eficacia y seguridad de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (no resecable o metastásico)	
Diseño	Ensayo Controlado con Placebo, Aleatorizado, doble ciego, en Fase III		Ensayo Controlado con Placebo, Aleatorizado, doble ciego, en Fase III	
Aleatorización	1:1 (Sorafenib 400 mg bid vs placebo)		2:1 (Sorafenib 400 mg bid vs placebo)	
Tamaño de Muestra	n = 602		n = 226	
	Sorafenib (n = 299)	Placebo (n = 303)	Sorafenib (n = 150)	Placebo (n = 76)
Criterios de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> •Diagnóstico histológico •ECOG PS ≤2 •Child-Pugh A 		<ul style="list-style-type: none"> •Diagnóstico histológico •ECOG PS ≤2 •Child-Pugh A 	
Desenlaces Principales				
Sobrevida Global (SG)	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
Mediana (IC 95%)	10.7 meses (9.4-13.3)	7.9 meses (6.8- 9.1)	6.5 meses (5.56-7.56)	4.2 meses (3.75-5.46)
extensión de SG	2.8 meses		2.3 meses	
HR (IC 95%)	0.69 (0.55-0.87)		0.68 (0.50-0.93)	
valor p	<0.001		0.014	
Tiempo a Progresión Sintomática	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
Mediana (IC 95%)	4.1 meses (3.5-4.8)	4.9 meses (4.2-6.3)	3.5 meses (2.80-4.24)	3.4 meses (2.40-4.08)
HR (IC 95%)	1.08 (0.88-1.31)		0.90 (0.67-1.22)	
valor p	0.77		0.5	
Desenlaces Secundarios				
Tiempo a Progresión Radiológica	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
Mediana (IC 95%)	5.5 meses (4.1-6.9)	2.8 meses (2.7-3.9)	2.8 meses (2.63-3.58)	1.4 meses (1.35-1.55)
extensión de TPR	2.7 meses		1.4 meses	
HR (IC 95%)	0.58 (0.45-0.74)		0.57 (0.42-0.79)	
valor p	<0.001		0.0005	
Tasa de Control de Enfermedad	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
% con mejor respuesta	43%	32%	35.40%	15.80%
valor p	0.002		0.0019	



Seguridad				
incidencia de cualquier evento adverso	80%	52%	81.90%	38.70%
Reacción mano-pie	21 (7%)	8 (2.6%)	67 (45%)	2 (2.7%)
Diarrea	39 (13%)	11 (3.6%)	38 (25.5%)	4 (5.3%)
Características de la Población				
Región geográfica	Europa (88%), Norteamérica (9%), Sudamérica (3%)		China (67.2%), Taiwán (19%), Corea del Sur (13.7%)	
Edad promedio	65.5		51.5	
Género masculino (%)	87		85.40%	
ECOG PS (%)				
0	54		26.1	
1	38.4		68.6	
2	7.6		5.3	
Estadaje BCLC (%)				
A	0		4.4	
B	17.4			
C	82.4		95.6	
Child-Pugh (%)				
A	96.5		97.3	
B o C	3.3		2.6	
Etiología (%)				
VHB	10		73	
VHC	27.7		8.4	
Alcohol	26.4		no consignado	

