



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Sorafenib 200mg tableta
Indicación/Condición Clínica	:
	<ul style="list-style-type: none">• Cáncer renal• Cáncer hepático

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURACIENTÍFICA

CANCER RENAL

Los Carcinomas de células renales (CCR) que se originan dentro de la corteza renal, constituyen el 80 a 85% de las neoplasias renales primarias. Los carcinomas Uroteliales (células transicionales) de la pelvis renal constituyen aproximadamente el 8% de los tumores renales. Otros tumores en el parénquima epitelial, como oncocitomas, tumores del conducto colector y los sarcomas renales son poco frecuentes. El Nefroblastoma (tumor de Wilms) es común en los niños y representa del 5 a 6 % de los tumores renales primarios.¹

Cuando los pacientes con CCR presentan enfermedad localizada, la resección quirúrgica puede ser curativa. Desafortunadamente, muchos CCR son clínicamente silentes durante gran parte de su historia natural, por lo tanto, el diagnóstico a menudo no se realiza hasta que la enfermedad está localmente avanzada no resecable o metastásica. Además, muchos pacientes que inicialmente presenta enfermedad resecable eventualmente vuelven a recurrir. El pronóstico a largo plazo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CCR metastásico o localmente avanzado es generalmente pobre.²

El enfoque del tratamiento es el siguiente:³

- Enfermedad localizada (resecable)
 - Cirugía - La cirugía es curativa en la mayoría de los pacientes sin CCR metastásico y por tanto es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad en estadios I, II, III.
 - Vigilancia intensiva - Los pacientes ancianos y aquellos con comorbilidad significativa no pueden ser candidatos para la resección quirúrgica. Aunque los procedimientos no quirúrgicos (crioablación, RFA) puede ser útil, los tumores más pequeños crecen lentamente y no se vuelven sintomáticos o metastásicos. Además, hasta el 40% de los tumores de menos de 1 cm de tamaño pueden ser benignos. En este contexto, la observación con la reevaluación periódica es una opción razonable.

¹ Michael B Atkins, MD. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Official reprint from UpToDate. 2013 UpToDate

² Michael B Atkins, MD. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Official reprint from UpToDate. 2013 UpToDate

³ Michael B Atkins, MD. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Official reprint from UpToDate. 2013 UpToDate



- Terapia adyuvante - Los esfuerzos para mejorar los resultados con la cirugía sola para CCR localizado incluyen la terapia adyuvante, ya sea con inmunoterapia o terapia molecular dirigida.
- Enfermedad avanzada
 - La elección del tratamiento - La terapia molecular dirigida ha sustituido en gran medida el uso de la inmunoterapia en pacientes con carcinoma de células renales avanzado. Sin embargo, la inmunoterapia sigue siendo una opción para un subgrupo de paciente. La elección entre la inmunoterapia y la terapia molecular dirigida puede ser estratificada en función de que recibieron o no terapia para tratar el carcinoma de células renales avanzado:
 - Pacientes no tratados previamente
 - Para los pacientes con un buen estado funcional de Karnofsky (KPS) ($\geq 80\%$) y función intacta del órgano, se sugiere altas dosis de interleucina-2 (IL-2) en lugar de la terapia dirigida, siempre que haya acceso a este tratamiento. IL-2 puede inducir duraderos remisiones duraderas a largo plazo aproximadamente en el 10% de los pacientes.
 - Para los pacientes que no son candidatos para la IL-2 (incluidos los pacientes que no tienen acceso a la terapia con IL-2 y los que rechazan el tratamiento), se recomienda la terapia molecular dirigida.
 - Los pacientes previamente tratados
 - Para los pacientes en los que la enfermedad progresó después de la terapia de citoquinas (por ejemplo, IL-2 o interferón alfa-), se recomienda el tratamiento con un inhibidor de VEGFR. Una elección entre los agentes disponibles se basa en las consideraciones del paciente es decir, las comorbilidades y la disponibilidad de los medicamentos.
 - Para los pacientes en los que la enfermedad ha progresado después del uso de un inhibidor de la vía de VEGF o de mTOR, el uso de un inhibidor diferente de la vía VEGF son opciones razonables a emplear. En ausencia de estudios prospectivos, la decisión de utilizar cualquiera de los agentes se basa en consideraciones individuales del paciente, tales como la respuesta del tumor al inhibidor VEGF.

Antes del desarrollo de moléculas activas dirigidas, la inmunoterapia con interleucina-2 o interferón alfa representaban las modalidades principales para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico. La actividad de la monoterapia con interferón alfa (IFNa) en CCR metastásico ha sido ampliamente evaluado. Un meta-análisis basado en 4 estudios que incluyeron un total de 644 pacientes encontró que el tratamiento con IFNa se asoció con una mejora promedio de la mediana de la supervivencia de casi 4 meses. En la actualidad se sugiere que agentes con moléculas dirigidas presentan mayor eficacia en comparación con IFNa sin toxicidad adicional.

La comprensión de la patogénesis de CCR a nivel molecular ha identificado el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la vía de rapamicina (mTOR) como dianas para la intervención terapéutica. El enfoque de la actividad clínica está basado en bloquear el dominio intracelular del receptor de VEGF mediante el uso de moléculas pequeñas inhibidores de tirosina quinasa (TK) siendo una de ellas Sorafenib.

II. EFICACIA

SORAFENIB

La comprensión de la patogénesis de CCR a nivel molecular ha identificado el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la vía de rapamicina (mTOR) como dianas



para la intervención terapéutica. El enfoque de la actividad clínica está basado en bloquear el dominio intracelular del receptor de VEGF mediante el uso de moléculas pequeñas inhibidores de tirosina quinasa (TK) siendo una de ellas Sorafenib⁴.

Sorafenib es una molécula pequeña potente inhibidora de múltiples tirosina quinasas (TKs) incluyendo el receptor 2 de VEGF, FLT3, receptor de PDGF, y receptor-1 factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1). También inhibe la C-raf y ambos mutante y de tipo salvaje-B-raf. Raf quinasa es un importante mediador de la ruta Ras/Raf/MEK. Aunque la activación de mutaciones en B-raf (BRAF) no se ha identificado en la activación de CCR, constituyentes de la vía B-raf (Raf, MEK y ERK) se ha observado en aproximadamente el 50% de los tumores renales.⁵

Indicaciones y dosificación aprobadas⁶

Sorafenib está aprobado por las Agencias de alta vigilancia sanitaria de la FDA y EMA para las siguientes indicaciones:

- Carcinoma avanzado de células renales. La dosis Oral es de: 400 mg dos veces al día, se administrara hasta que ya no se observen beneficios clínicamente o hasta que la toxicidad sea inaceptable.
- Cáncer hepatocelular. La dosis Oral es : 400 mg dos veces al día, administrados hasta que no se obtenga beneficio clínicamente o hasta que la toxicidad sea inaceptable

Eficacia en carcinoma de células renales avanzado

1. En pacientes no tratados (terapia de primera línea)

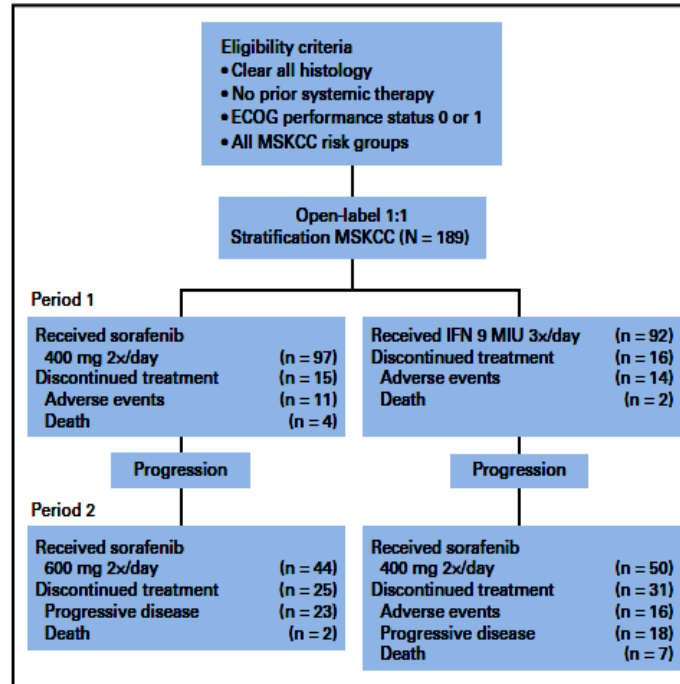
Sorafenib VS Interferon

Escudier col. han realizado un estudio de fase II multicéntrico, aleatorizado, abierto con la finalidad de comparar, la eficacia y seguridad de sorafenib vs IFN alfa 2a como terapia de primera línea en pacientes con CCR irresecable y/o CCR metastásico. **El objetivo primario** de este estudio fue: Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los pacientes tratados con Sorafenib y los pacientes tratados con Interferon alfa 2a. **Los objetivos secundarios fueron:** Mejor respuesta global (OR) y Tasa de control de la enfermedad que incluía: Enfermedad estable (SD) durante 6 semanas, Respuesta parcial (RP) confirmada, Respuesta completa (RC), Duración de la respuesta, y resultados informados por los pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Sorafenib (400mg 2v/d) o Interferón 9MUI (3v/sem) según el siguiente esquema.

⁴Michael B Atkins, MD. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Official reprint from UpToDate. 2013 UpToDate

⁵Atkins M. Anti-angiogenic and molecularly targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Official reprint from UpToDate. 2013

⁶Sorafenib: Drug information. UpToDate 2013.

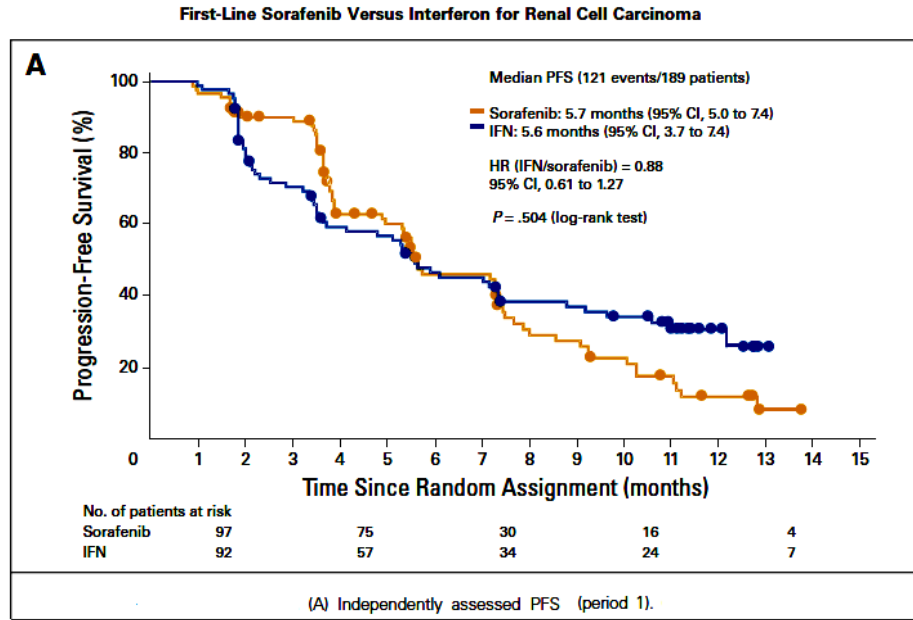


Study design schematic. Abbreviations: AEs, adverse events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IFN, interferon alfa-2a; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; MIU, million units.

Los resultados fueron los siguientes:

- Para la respuesta objetiva primaria.-
En el Periodo 1: la mediana de SLP fue similar entre los pacientes tratados con sorafenib (5,7 meses) y los pacientes del grupo de IFN alfa 2a (5,6 meses); HR interferón/sorafenib = 0.88; $p=0.50$.
En el período 2: la mediana de SLP fue de 3,6 meses para los pacientes que escalaron a sorafenib 600mg dos veces al día y de 5,3 meses para los pacientes que se pasaron a sorafenib 400mg dos veces al día. La mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad TTP fue 3,6 y 5,7 meses para los grupos de escalado de dosis en comparación con el grupo que recibió 400mg de sorafenib, respectivamente.⁷

⁷ Bernard Escudie Br,Szczylik,C Hutson T, Demkow T, Michael Staehler M. Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Volume 27 Number 8 March 10 2009.



Para la respuesta secundaria

Table 2. Independently Assessed Best Tumor Response in Period 1 for Patients Who Received Sorafenib or Interferon

Best Response	Treatment Group			
	Sorafenib (n = 97)		Interferon (n = 92)	
	No.	%	No.	%
Complete	0	0.0	1	1.1
Partial	5	5.2	7	7.6
Stable disease	72	74.2	51	55.4
Disease progression	10	10.3	24	26.1
Disease control rate	77	79.4	59	64.1*
Not assessed	10	10.3	9	9.8

NOTE. Sorafenib 400 mg was given twice daily, and interferon alfa-2a was given as 9 million U.
 *P = .006. Differences for the other sorafenib-interferon comparisons shown were not significant.

Después de que en el grupo de sorafenib se aumento de la dosis a 600mg dos veces al día, el 41,9% de los pacientes presentaron una reducción en el tamaño del tumor, aunque no se observaron respuestas objetivas. 17 pacientes (39,5%) tenían SD como una mejor respuesta .En el cambio de IFN alfa-2a a sorafenib, se observó reducción del tumor en el 76,2% de los pacientes. Un paciente (2%) alcanzó respuesta completa, 9 (18%) tenían PR, y 27 (54%) tenían SD como la mejor respuesta (DCR: 74%). De los 10 que respondieron (tanto RC y RP), 3 habían progresado a la fecha de corte y la duración media de la respuesta fue de 2,8 meses, mientras que la mediana del TTR fue de 1,7 meses (rango, 1,6 a 2,0 meses).



Con respecto a la **seguridad**

En el periodo 1:

Los eventos adversos fueron muy similares para aquellos que recibieron sorafenib en comparación con los que recibieron IFN alfa 2a 94,8% (41) y 88,9% (35), respectivamente. No hubo diferencias en los entre los grupos para los EA más comunes de grado 3. En el grupo de sorafenib se observó: reacción cutánea de mano-pie (HFSR; 11,3%), diarrea (6,2%), rash/descamación (6,2%), fatiga (5,2%) e hipertensión (2,1%), y en el grupo IFN alfa 2a: fatiga (10,0%), náuseas (3,3%), síndrome gripal (2,2%) y anorexia (2,2%). Los EA graves se registraron en 16 (16,5%) y 13 (14,4%) en el grupo de tratamiento de sorafenib y los pacientes tratados con IFN alfa-2a-, respectivamente.

Durante el periodo 2:

La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 a 2 en cada grupo de tratamiento. Después de la escalada de dosis de sorafenib a 600mg dos veces al día los eventos adversos (cualquier grado) más frecuentes fueron diarrea (16,3%), anorexia (16,3%), fatiga (14,0%), HFSR (11,6%) y erupción cutánea/descamación (7,0%). En comparación con eventos adversos reportados en el periodo 1, la incidencia de nuevos eventos adversos (de grado 3) después de la escalada de dosis fue menor. En los pacientes que fueron cambiados para recibir sorafenib 400mg dos veces al día los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado fueron diarrea 46,2%, HFSR 42,0% y fatiga 20,0% y los EA de grado fueron diarrea (8%), HFSR (10%) y erupción cutánea/descamación (4%).

2. En pacientes previamente tratados (Terapia de segunda línea)

La actividad de sorafenib en CCR avanzado se evaluó en el ensayo de fase III denominado TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) en el que 903 pacientes con CCR avanzado que habían fracasado a la terapia estándar previa, fueron asignados al azar a recibir sorafenib (400mg por vía oral dos veces al día) o placebo. Los principales resultados fueron los siguientes:

- La mediana de supervivencia global (SLP) fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron sorafenib comparado con placebo (5,5 frente a 2,8 meses, HR 0,44, IC 95%: 0,35-0,55).
- Supervivencia global (SG):

En el primer análisis interino realizado en Mayo del 2005 la mediana de SG luego de un seguimiento con una mediana de 6,6 meses, fue de 14,7 meses en el grupo placebo, mientras que el grupo de sorafenib no había alcanzado la mediana de SG (HR=0,72, IC 95% de 0,54 a 0,94; p=0,02). 6 meses después (noviembre de 2005), la mediana de supervivencia global fue de 19,3 meses para los pacientes en el grupo de sorafenib y 15,9 meses para los pacientes en el grupo placebo (HR= 0,77, IC95% 0,63 a 0,95; p=0,02).⁸

El análisis final por intención a tratar la SG en sorafenib no fue superior a placebo (17.8 vs 15.2 meses respectivamente; HR=0.88; IC95% 0.74 a 1.04; p=0.146).⁹

Un análisis planificado de SLP en enero de 2005 demostró una ventaja en el grupo de sorafenib (HR=0.44, IC95%, 0,35-0,55; p=0.01), dando lugar a una

⁸Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-34.

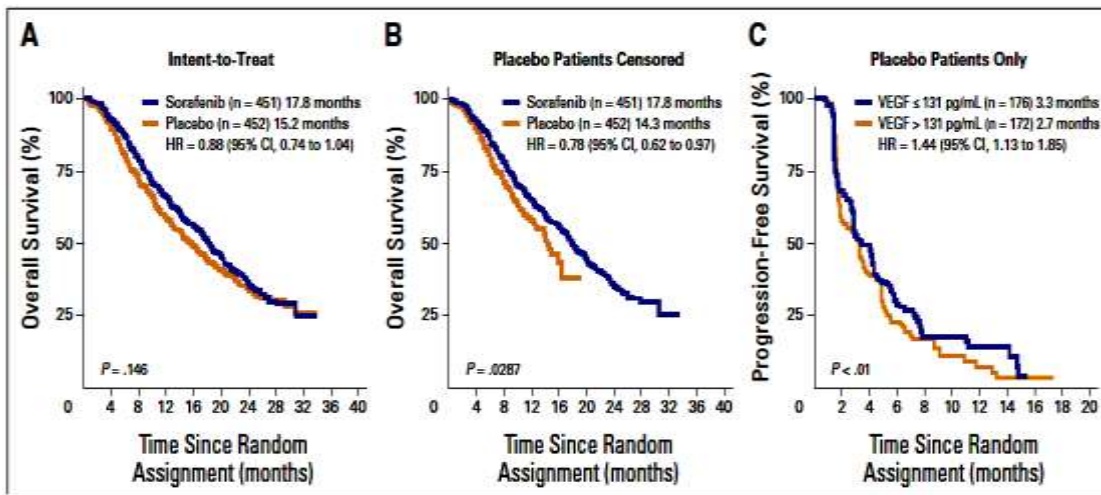
⁹Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. Journal Of Clinical Oncology



recomendación del comité de monitoreo para cerrar el estudio y los pacientes tratados con placebo transferirlos a sorafenib. En general, el 48% de los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir sorafenib. Para determinar el impacto en SG del grupo de pacientes de placebo a Sorafenib se realizó un análisis con datos censurados al inicio de traslado. En este caso, el tratamiento con sorafenib se asoció con una mejor supervivencia en comparación con placebo (17,8 vs 14,3 meses, respectivamente; HR=0.78; con IC95% de 0,62 a 0,97; p=0.0287.

Results of OS Analyses of TARGET Trial							
OS Analysis and Date	Description	No. of Events	Median OS (months)				P
			Sorafenib	Placebo	HR	95% CI	
First interim OS analysis (May 2006)	Before cross over	220	Not yet reached	14.7	0.71	0.54 to 0.94	.015
Second interim OS analysis (November 2006)	6 months after cross over	367	19.3	15.9	0.77	0.63 to 0.95	.015
Final OS analysis (September 2006)	16 months after cross over	561	17.8	15.2	0.88	0.74 to 1.04	.146
Placebo-censored secondary OS analysis (September 2006*)	OS data were censored in cross-over patients randomly assigned to placebo known to be alive to minimize post-cross-over effect	424	17.8	14.3	0.78	0.62 to 0.97	.029†

Abbreviations: TARGET, Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial; OS, overall survival; HR, hazard ratio.
 *Placebo data are from June 2006.
 †Statistically significant.



Final overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) data. (A) Kaplan-Meier analysis of final OS for the intent-to-treat (ITT) population. (B) Kaplan-Meier analysis of final OS for the ITT population with placebo patients censored. (C) Kaplan-Meier analysis of PFS in placebo patients only by baseline vascular endothelial growth factor (VEGF) levels.



Seguridad:

Table 3. Overall and Grade 3 or 4 Treatment-Related Adverse Events for All Patients Randomly Assigned to Sorafenib or Placebo and for Placebo Patients Who Crossed Over to Sorafenib

Treatment-Related Adverse Events*	Sorafenib (n = 452)				Placebo (n = 451)				Cross Over to Placebo (n = 216)			
	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Any treatment-related adverse event	392	87	132	29	242	54	29	7	173	80	63	29
Diarrhea	216	48	14	3	49	11	4	1	103	48	10	5
Fatigue	133	29	14	3	74	16	5	1	53	25	10	5
Nausea	85	19	1	< 1	56	12	1	< 1	30	14	3	1
Hypertension	78	17	15	4	5	1	0	0	28	13	8	4
Anorexia	63	14	2	< 1	31	7	4	1	34	16	1	1
Dry skin	58	13	0	0	12	3	0	0	18	8	0	0
Vomiting	54	12	3	1	26	6	1	< 1	19	9	2	1
Weight loss	38	8	5	1	6	1	0	0	23	11	3	1
Constipation	33	7	0	0	16	4	0	0	15	7	0	0
Headache	29	6	0	0	16	4	0	0	9	4	0	0
Joint pain	25	6	1	< 1	10	2	0	0	3	1	0	0
Mucositis (oral)	23	5	0	0	8	2	0	0	21	10	1	1
Abdominal pain	23	5	1	< 1	14	3	1	< 1	6	3	0	0
Muscle pain	23	5	0	0	7	2	0	0	5	2	0	0
Hand-foot skin reaction	151	33	29	6	37	8	2	< 1	80	37	14	7
Rash/desquamation	187	41	6	1	59	13	1	< 1	63	29	8	4
Alopecia	140	31	0	0	19	4	0	0	73	34	0	0
Pruritus	77	17	1	< 1	20	4	0	0	24	11	0	0
Dermatologic/other	53	12	0	0	9	2	0	0	21	10	1	1

*Five percent or more of patients in any group.

Sorafenib comparación con el mejor tratamiento médico de apoyo como terapia de segunda línea:

Sorafenib fue significativamente más eficaz que el mejor tratamiento de apoyo en términos de supervivencia libre de progresión (mediana de 5,5 meses frente a 2,8 meses, HR 0,51, IC del 95%: 0,43 a 0,60) y la supervivencia global (HR 0,72, IC95%: 0,54 a 0,94) de acuerdo con un gran ECA¹⁰.

Otras opciones

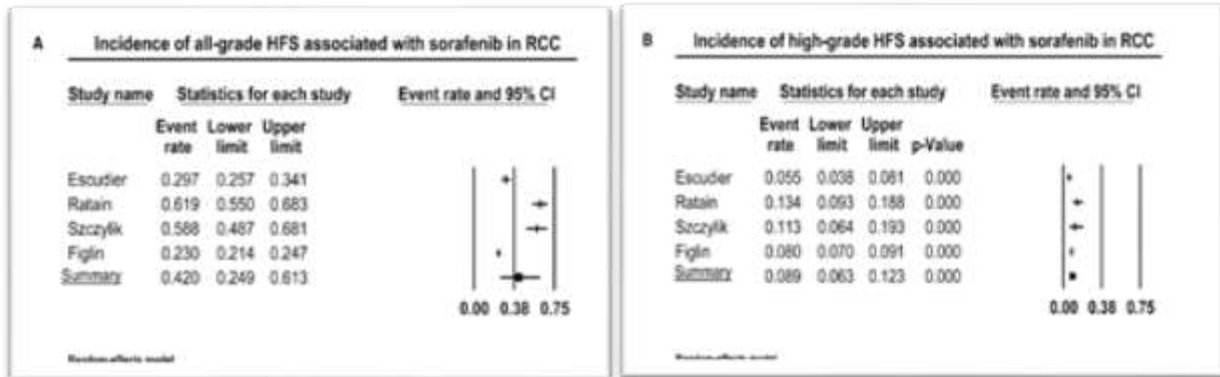
En la Base de Datos de Uptodate (2013) se encuentra la siguiente información: La quimioterapia no tiene un papel establecido en el manejo de pacientes con RCC avanzado o metastásico, en contraste con otros tumores malignos. Una revisión de los primeros estudios informaron de que pirimidinas fluoradas fueron los agentes más activos, pero la tasa de respuesta objetiva fue sólo del 5 al 10%. Estudios posteriores con capecitabina y una formulación de la tegafur profármaco 5-fluorouracilo también han mostrado evidencia de al menos alguna actividad, como lo han hecho estudios con gemcitabina. Notificados recientemente estudios de fase II que utilizan combinaciones de gemcitabina y capecitabina han reportado tasas de respuesta de 8 a 24%, y por lo menos un estudio ha sugerido que esta combinación puede ser más eficaz cuando se administra en combinación con sorafenib. Ensayos clínicos adicionales serán necesarios para determinar si este enfoque puede tener un papel en los pacientes que ya no responden a los tratamientos dirigidos molecularmente.

¹⁰ J Thompson Coon, M Hoyle, C Green, Z Liu, K Welch, T Moxham and K Stein. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 2

III. SEGURIDAD

Chu y col. (2008) realizaron una revisión sistemática para determinar el riesgo de reacciones adversas en la piel de manos y pies (HFSR) entre los pacientes con tumores metastásicos que habían recibido Sorafenib como tratamiento. La revisión incluyó 11 estudios con un total de 4883 pacientes. Entre los 3252 pacientes con CCR se observó los siguientes resultados:

- La incidencia de HFSR de todos los grados fue de 42.0% (95% CI: 24.9 - 61.3%)
- La incidencia de HFSR de alto grado fue de 8.9% (95% CI: 6.3 - 12.3%)¹¹



CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor agresivo que ocurre con frecuencia en el contexto de una hepatopatía crónica y cirrosis. Se diagnostica típicamente tarde en el curso de los pacientes con enfermedad hepática crónica. La severidad de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, a menudo dicta opciones terapéuticas.¹²

I. EFICACIA

Sorafenib como terapia de primera línea

Llovet, col. (2008) realizaron un estudio multicéntrico, de fase III, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no habían recibido tratamiento previo sistémico. En el estudio se asignó aleatoriamente 602 para recibir sorafenib (400mg dos veces al día) o placebo. **La respuesta primaria** fue supervivencia global y el tiempo hasta la progresión sintomática. **Las respuestas secundarias:** incluyeron el tiempo hasta la progresión radiológica y la seguridad. Los resultados fueron los siguientes:

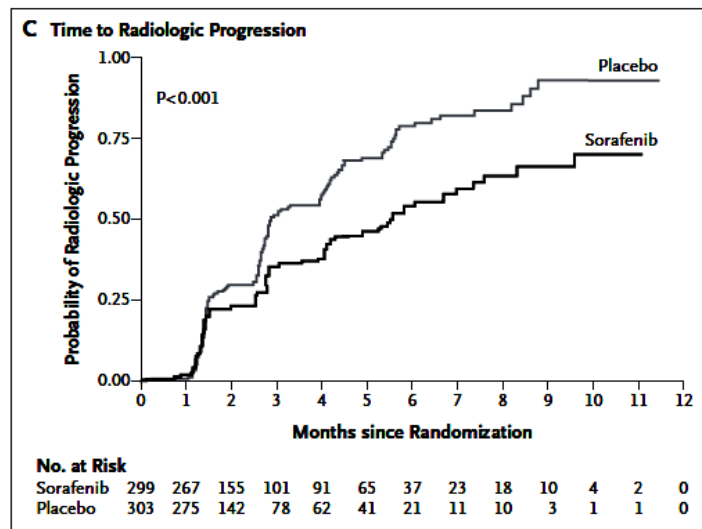
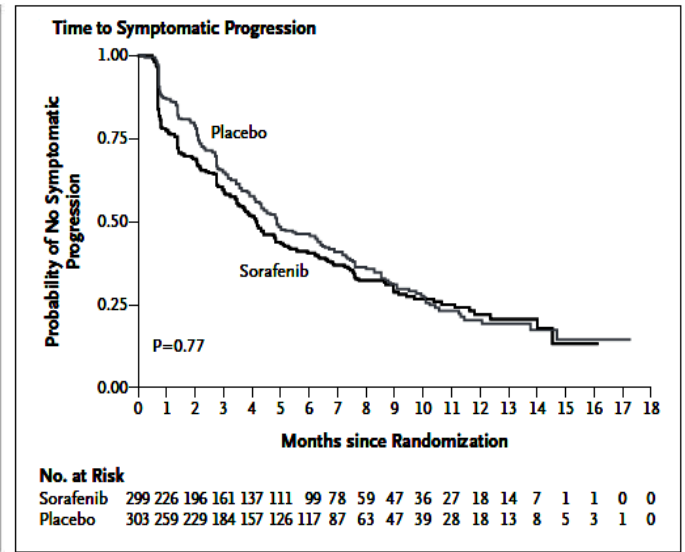
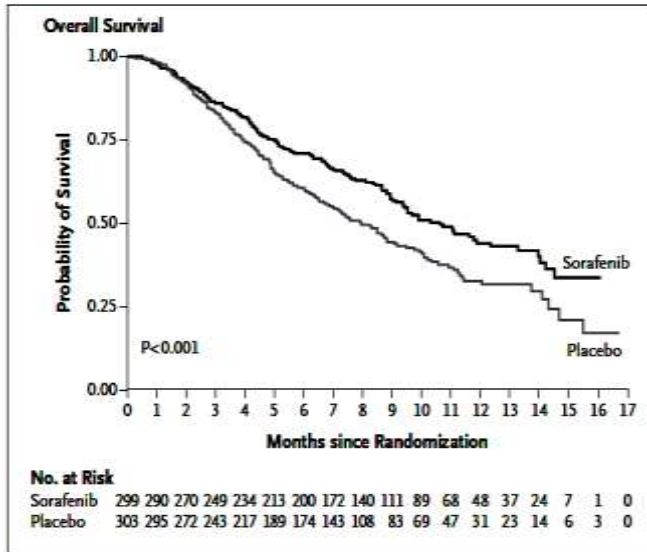
- Mediana de supervivencia global fue de 10,7 meses en el grupo de sorafenib y 7,9 meses en el grupo placebo (HR= 0.69, IC 95% 0.55 a 0.87; p<0,001).
- No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en la mediana del tiempo hasta la progresión sintomática (4,1 meses frente a 4,9 meses respectivamente, p=0,77).
- La mediana del tiempo hasta la progresión radiológica fue de 5,5 meses en el grupo de sorafenib y 2,8 meses en el grupo placebo (p<0,001).

¹¹ david chu D, Lacouture M, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica, 2008; 47: 176_186

¹² Keith E Stuart, MD Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Uptodate Jan 2013.



- 7 pacientes en el grupo de sorafenib (2%) y 2 pacientes en el grupo placebo (1%) presentaron una respuesta parcial; ningún paciente tuvo una respuesta completa.
- El tratamiento fue bien tolerado con efectos secundarios manejables. Los efectos adversos de grado 3 o 4 que ocurrieron más frecuente en el grupo tratado fueron: diarrea (8% vs 2%) y reacción de la piel en la mano y pie (8% vs a <1%). No hubo diferencias en la disfunción hepática o hemorragia.¹³



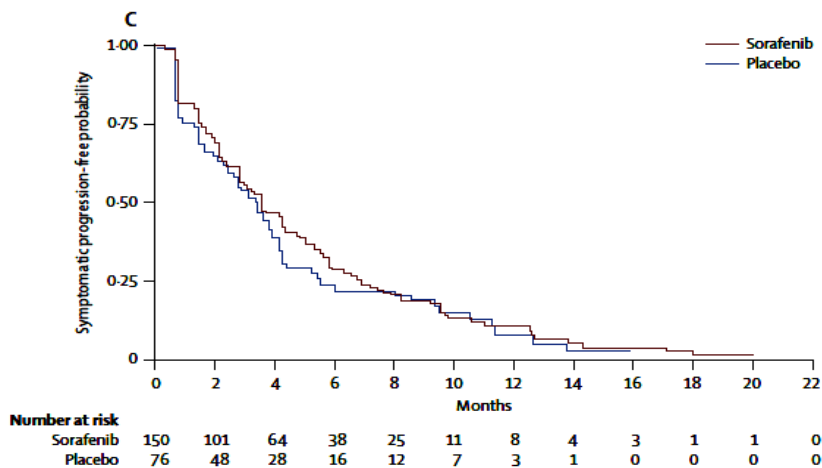
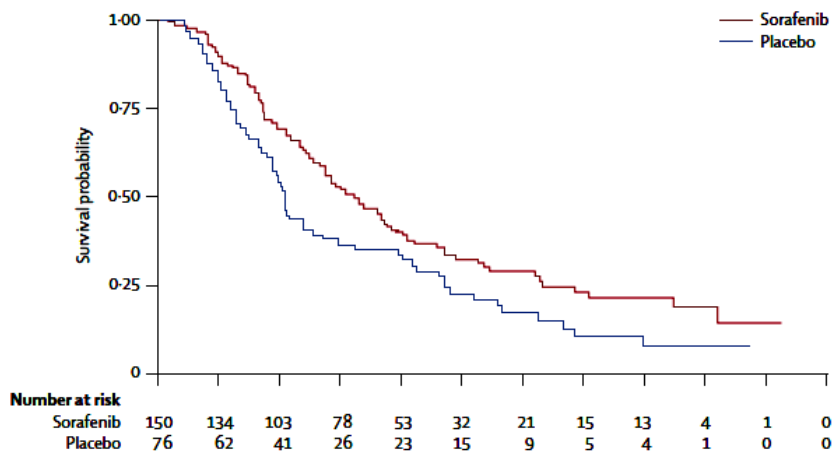
Cheng y col.(2009), realizaron un estudio multinacional de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes de la región Asia-Pacífico con carcinoma hepatocelular avanzado (no resecable o metastásico) que no habían recibido terapia sistémica previa y que presentaban una función hepática Child-Pugh clase A. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea sorafenib oral (400mg 2v/d en ciclos de 6 semanas) o placebo. No se estableció la respuesta objetiva primaria, se evaluaron: supervivencia

¹³ Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.



global (SG), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP), tiempo hasta la progresión de la enfermedad sintomática (TTSP), tasa de control de la enfermedad (DCR) y la seguridad. Análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar. Se observaron los siguientes resultados:

- El estudio incluyó 271 pacientes procedentes de 23 centros en China, Corea del Sur y Taiwán. De estos, 226 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental (n=150) y en el grupo placebo (n=76).
- La mediana de supervivencia global fue de 6,5 meses (95% CI 5.56-7.56) en pacientes tratados con sorafenib, en comparación con 4,2 meses (3.75 a 5.46) en los que recibieron placebo (HR=0,68 IC95%: 0,50-0,93; p=0,014).
- El TTP media fue de 2,8 meses (2,63-3,58) en el grupo de sorafenib comparado con 1,4 meses (1,35 a 1,55) en el grupo placebo (HR=0.57, 0.42-0.79, p=0,0005).
- Las más frecuentes reacciones adversas de grado 3/4 en los 149 pacientes evaluables tratados con sorafenib fueron reacción cutánea en manos y pies (16 pacientes 10,7%), diarrea (9 pacientes 6,0%), y fatiga (cinco pacientes 3,4%). Los eventos adversos más comunes que ocasionaron reducciones de la dosis fueron: HFSR (17 pacientes 11,4%) y diarrea (11 pacientes 7,4%), estos eventos adversos rara vez motivaron la suspensión.¹⁴



¹⁴ Cheng A, Kang Y, Chen Z, Sao Ch, Qin S. 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; 10: 25–34

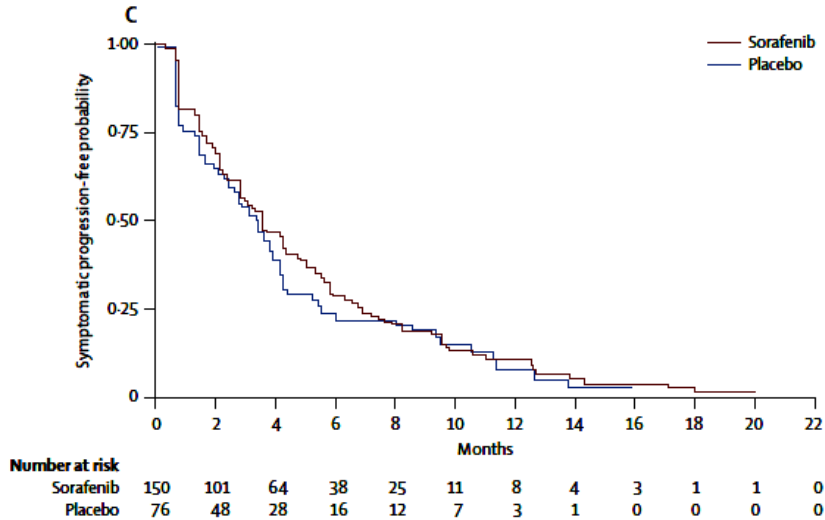


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival (A), time to progression (B), and time to symptomatic progression (C)

Una pregunta sin respuesta importante es si existen diferencias en la respuesta a sorafenib basadas en la etiología de la CHC. Pacientes asiáticos tienen una mayor prevalencia de la infección por hepatitis B (VHB) en comparación con la población occidental, el 73% de los pacientes incluidos en el ensayo asiático tenía la infección por VHB frente a un 18% de los enrolados en SHARP. Al menos algunos análisis exploratorios sugieren que los pacientes con infección por el VHC como la etiología de su cirrosis pueden tener una mejor respuesta a sorafenib, en comparación con aquellos con otras causas de cirrosis. Estas diferencias en los resultados según el tipo de virus de la hepatitis podrían explicar algunas de las diferencias en la supervivencia entre los ensayos SHARP y asiática de sorafenib. Sin embargo, los datos disponibles son escasos, y se necesitan más estudios para establecer la influencia de la enfermedad hepática subyacente en la respuesta al tratamiento con sorafenib.

En conjunto, estos resultados ponen de relieve las diferencias en el pronóstico del CHC en función de la etnia y la causa de la cirrosis, y han llevado a algunos a cuestionar el papel de sorafenib como terapia estándar obligatorio en todos los pacientes.

Tanto el ensayo SHARP y el ensayo análogo con pacientes asiáticos enroló sólo a pacientes con CHC avanzado y preservación de la función hepática (Child-Pugh clase A). En la práctica clínica, una proporción importante de los pacientes con CHC avanzado sufren de mayor deterioro de la función hepática. Varios años después de la publicación de los dos ensayos registrados, sin embargo, la eficacia de sorafenib en los pacientes Child-Pugh B, sigue siendo una cuestión abierta. Esta falta de conocimiento fue ignorado por los organismos reguladores, ya que tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA no tuvo en cuenta la función del hígado. En concreto, la FDA aprobó sorafenib con una indicación general para el tratamiento de la HCC irresecable, sin limitación en términos de categoría Child-Pugh, teniendo en cuenta la escasez de opciones de tratamiento y la heterogeneidad de los pacientes dentro de una determinada clase Child-Pugh, para facilitar el juicio clínico por paciente individual. El registro por EMA fue aún más genérico, porque no está específicamente limitada a configuración avanzada. Así, de acuerdo con el registro, HCC pacientes con Child-Pugh B puede recibir sorafenib, hasta la fecha, sin embargo, esta indicación no está respaldada por los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Hasta hace poco, los



únicos datos publicados sobre la seguridad de sorafenib y los resultados en pacientes con función hepática comprometida provenía de una pequeña cohorte de pacientes B de Child-Pugh enrolados en ensayos iniciales de fase II, y de algunas series de casos.¹⁵

Sorafenib plus doxorubicin

Alfa y col. (2010) realizaron un estudio aleatorizado de fase II, multinacional, con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de doxorubicina más sorafenib comparado con doxorubicina sola en pacientes con CHC avanzado y enfermedad de Child-Pugh A. Entre abril de 2005 y octubre de 2006 fueron asignados al azar 96 en pacientes (76% hombres, con una edad mediana de 65 años [rango, 38-82 años]) con CHC avanzado, ECOG de 0 a 2, Child-Pugh A, y ningún tratamiento sistémico previo para recibir 60mg/m² doxorubicina por vía intravenosa cada 21 días y 400mg de sorafenib o placebo por vía oral dos veces al día. La fecha de la última paciente de seguimiento fue de abril de 2008. La principal medida de resultado fue tiempo hasta la progresión. Los resultados obtenidos fueron:

- La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 6,4 meses en el grupo de sorafenib-doxorubicina (95% IC: 04.08 a 09.02) y 2,8 meses (95% CI, 1,6 a 5) en el grupo de monoterapia con doxorubicina-placebo (p=0,02).
- La mediana de supervivencia global fue de 13,7 meses (95% IC, 8,9 - no alcanzado) y 6,5 meses (95% CI, 4,5-9,9, p=0.006), y supervivencia libre de progresión fue de 6,0 meses (95% IC, 4,6- 8,6) y 2,7 meses (95% CI, 1,4-2,8) en estos grupos, respectivamente (p=0,006).
- Perfiles de toxicidad fueron similares a los de los agentes individuales.
- Los investigadores concluyeron que en los pacientes con CHC avanzado, el tratamiento con sorafenib más doxorubicina en comparación con monoterapia con doxorubicina resultó en una mayor mediana de tiempo hasta la progresión, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. El grado en que esta mejora puede representar sinergismo entre sorafenib y doxorubicina queda por definir. La combinación de sorafenib y doxorubicina todavía no está indicado para el uso clínico de rutina.¹⁶

Otras alternativas

Doxorubicina Vs quimioterapia de combinación cisplatino/interferón alpha-2b/doxorubicina/fluorouracilo (PIAF)

Doxorubicina como agente único ha sido ampliamente utilizado para tratar el carcinoma hepatocelular no resecable (HCC), alcanzando tasa de respuesta del <20%. Cisplatino, interferón, doxorubicina y fluorouracilo (PIAF) han mostrado prometedoras respuestas en un estudio de fase II. Bajo estas consideraciones, se realizó un estudio aleatorizado fase III doxorubicina frente (PIAF) a para el carcinoma hepatocelular no resecable. Los pacientes con HCC histológicamente confirmado resecable fueron asignados al azar para recibir doxorubicina o PIAF cada 3 semanas durante 6 ciclos. La respuesta objetiva primaria fue la supervivencia global, y las respuestas secundarias fueron: Tasa de respuesta y la toxicidad. Se observaron los siguientes resultados:

- 86 de los 94 pacientes que recibieron doxorubicina y 91 de la recepción PIAF 94 fueron evaluables para respuesta

¹⁵ Di Maio M, Daniele G, Piccirillo M, Giordano P, Signoriello G and col. Potentiality and Boundaries of Use of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Awaiting the Results of Ongoing Clinical Trials. *Cancers* 2012, 4, 549-565

¹⁶ Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, J Lacava, Leung T, Gansukh B, LB Saltz. Doxorubicina más sorafenib versus doxorubicina sola en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado: un ensayo aleatorio. *JAMA*. 2010; 304 (19): 2154.



- La mediana de supervivencia de los grupos tratados con doxorubicina y PIAF fue de 6,83 meses (IC 95% = 4,80 a 9,56) y 8,67 meses (95% IC = 6,36 a 12,00), respectivamente ($p=0,83$). El HR de muerte por cualquier causa en el PIAF en comparación con los grupos tratados con doxorubicina fue de 0,97 (IC 95% = 0,71 a 1,32).
- Las tasas de respuesta global en los grupos tratados con doxorubicina y PIAF fueron del 10,5% (95% IC = 3,9% al 16,9%) y 20,9% (95% IC = 12,5% al 29,2%), respectivamente.
- Neutropenia, trombocitopenia e hipopotasemia fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con PIAF que en los pacientes tratados con doxorubicina.
- Los investigadores afirmaron que aunque los pacientes en PIAF tuvieron una mayor tasa de respuesta global y una mejor supervivencia que los pacientes con doxorubicina, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. PIAF también se asoció con un aumento de la toxicidad relacionada con el tratamiento. El pronóstico de los pacientes con CHC no resecable sigue siendo pobre¹⁷.

Talidomida

Patt YZ y col. (2005) realizaron un estudio de Fase II para evaluar la actividad antitumoral, la tolerancia, toxicidad y la supervivencia del paciente después de la administración de talidomida en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular. Los resultados son los siguientes:

- 32 de 37 pacientes registrados fueron evaluables.
- Se observó una respuesta parcial (PR), una respuesta menor (MR), 10 pacientes presentaron enfermedad estable (SD) (31% [IC 95%], 16-51%), y 20 pacientes (61%, 95% CI, 42-78%) presentaron progresión de la enfermedad.
- La mediana de supervivencia global fue de 6,8 meses.
- La toxicidad más comúnmente encontrada fue la somnolencia: de grado 3-4 ($> 0 = 4$ horas de sueño durante las horas normales de vigilia) en 9 pacientes (35%) y de grado 2 ($< 0 = 3$ horas) en el 30% de los pacientes. Sólo el 48% de los pacientes toleraron una dosis diaria > 800 mg. Se observó en el 20% de los pacientes, reacciones cutáneas de grado 3-4 y dermatitis exfoliativa en 1 paciente.
- Los investigadores concluyen que con un 5% de tasa de RP, un 5% de tasa de RM, y un 31% de tasa de SD, los resultados indican que talidomida puede ofrecer estabilización de la enfermedad en paciente con CHC. Es posible que, en una dosis diferente, o en combinación con otros agentes de quimioterapia, o con el uso de un análogo de la talidomida diferente, mayor supervivencia puede ser alcanzado. Sin embargo, en vista de la toxicidad neurológica significativa observada en estos pacientes con HCC comúnmente cirróticos, la monoterapia con talidomida en las altas dosis estudiadas no puede ser recomendado para el tratamiento de CHC¹⁸.

Hsu y col, (2003) realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la eficacia de la talidomida oral en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado (HCC). 68 pacientes con CHC no resecable y nonembolizable se inscribieron consecutivamente en un programa de tratamiento compasivo con talidomida oral. La respuesta tumoral y toxicidad relacionada con el tratamiento fueron seguidas de forma prospectiva.

¹⁷ Yeo W, TS Mok, B Zee, TW Leung, PB Lai, A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha 2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2005; 97 (20): 1532.

¹⁸ Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Nooka AK, Schnirer II and col. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. Cancer. 2005;103(4):749.



Talidomida se administró en una dosis inicial de 200mg por día. La dosis se aumentó gradualmente de 100mg hasta 600mg por día si no se desarrollaba toxicidad. Se observaron los siguientes resultados:

- 63 pacientes fueron evaluables.
- Se observó una respuesta completa y 3 respuestas parciales, definidos por criterios de la Organización Mundial de la Salud, con una tasa de respuesta del 6,3% (95% IC: 0 a 12,5).
- La duración de la respuesta fue de 50+, 24,6, 11,6+ y 8,7+ semanas, respectivamente. Los 4 pacientes que respondieron presentaron una gran disminución en los niveles alfa-fetoproteína (alfa-FP). En 6 de los 42 pacientes con elevados niveles de alfa-FP antes del tratamiento se observó una disminución de más del 50% en sus niveles de alfa-FP después de tratamiento con talidomida.
- En general 10 pacientes presentaron una respuesta objetiva a talidomida.
- La mediana de supervivencia global para todos los 68 paciente fue de 18,7 semanas (95% IC: 11,8 a 25,6), con una tasa de supervivencia de 1 año del 27,6%. La mediana de supervivencia global de los 10 pacientes con una respuesta objetiva a la talidomida fue de 62,4 semanas (95% CI 31.2-93.6 semanas).
- En los pacientes que respondieron a Talidomina la dosis empleada fue igual o menor que 300mg por día.
- La toxicidad de la talidomida fue generalmente manejable, y sólo 16, 6, y 0 pacientes desarrollaron efectos adversos de grado 2, 3, 4 respectivamente.¹⁹

5-fluorouracilo y leucovorina cálcica

Porta y col. (1995) publicaron los resultados preliminares de un estudio de fase II realizado con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de 5-fluorouracilo y d, l-leucovorina cálcica para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable. 25 con carcinoma hepatocelular no resecable (HCC) fueron tratados con 370 mg/m² de 5-fluorouracilo (5-FU) más 200mg/m² de leucovorina durante 5 días consecutivos. El ciclo de quimioterapia se repitió cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se reportaron los siguientes resultados:

- Se observó una remisión completa (4%) y 6 respuestas parciales (24%), es decir 7 respuestas objetiva global (28%, 95% IC: 10.1-45.9%).
- Todos los que respondieron tuvieron buen PS y sólo 1 de ellos se presentó con enfermedad voluminosa.
- 5 pacientes (20%) presentaron enfermedad estable, mientras que en los restantes 13 pacientes (52%) progresó la enfermedad.
- La toxicidad fue leve: 11 pacientes (44%) tuvieron mucositis de grado II/III, 10 pacientes (40%), diarrea de grado II, 7 pacientes (28%) náuseas de grado II, 2 pacientes y granulocitopenia grado III. un único paciente (4%) presentó toxicidad cutánea de grado I.
- Los investigadores afirmaron que con este régimen es posible obtener una alta tasa de respuesta objetiva, incluso en CHCs inoperable que comúnmente se consideran como lesiones quimiorresistentes²⁰.

¹⁹ Hsu C, Chen CN, Chen LT, Wu CY, Yang PM and col. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2003;65(3):242.

²⁰ Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology*. 1995;52(6):487



II. SEGURIDAD

A pesar de la población específica estudiada en el ensayo SHARP, el estudio original de aprobación de sorafenib para el CHC por la FDA en los Estados Unidos, no especificó el estado de cirrosis subyacente. Sin embargo, existe poca experiencia clínica y algunos datos publicados sobre la seguridad y eficacia de sorafenib en pacientes con Child-Pugh B o cirrosis C:

- En una revisión sistemática de 118 estudios de pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular las tasas de supervivencia en 1 y 2 años de los pacientes con Child-Pugh A, B, o C cirrosis fue del 95 y el 90, 80 y 70, y 45 y 38%, respectivamente. La muerte por cirrosis podría enmascarar el efecto relacionado con tratamiento antitumoral.
- El análisis de subgrupo de 38 pacientes con cirrosis Child Pugh B y 98 pacientes con cirrosis Child Pugh A que se inscribieron en un estudio de fase II de sorafenib reportó que la farmacocinética de sorafenib fue similar en ambos grupos, así como las tasas de interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis. A pesar de un curso más corto de terapia en más del 50 por ciento de los pacientes Child Pugh B (duración media del tratamiento 1,8 frente a 4 meses), los resultados fueron similares. Sin embargo, los resultados fueron peores en el grupo de Child-Pugh B (mediana de supervivencia global de 3,2 frente a 9,5 meses en aquellos con Child-Pugh A cirrosis). Por otra parte, ciertos los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes con cirrosis Child-Pugh B (grado 3 ó 4 niveles elevados de bilirrubina en el 53 frente al 14%, encefalopatía en 13 frente a 3%), lo que podría haber sido relacionado con Sorafenib o debido a la progresión de la enfermedad.
- Una conclusión similar se llegó en un estudio retrospectivo en el que se le administró sorafenib a 59 pacientes con CHC, con Child-Pugh A (26), con Child-Pugh B (29) y con cirrosis Child-Pugh C (10). La mediana de supervivencia en los tres grupos fue de 8.3, 4.3 y 1.5 meses, respectivamente. Estos datos apoyan la opinión de que es improbable que sorafenib beneficiar a pacientes con cirrosis Child-Pugh C.
- La seguridad y eficacia de sorafenib en pacientes con disfunción hepática tratados con sorafenib está siendo evaluada en el estudio internacional GIDEÓN (Investigación Mundial de decisiones terapéuticas en carcinoma hepatocelular y de su tratamiento con Sorafenib) que es un estudio observacional prospectivo que se realiza con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en diferentes subgrupos de pacientes, en especial de los clasificados como Child-Pugh B. El estudio ha reclutado 3322 pacientes, de los cuales 957 fueron clasificados como Child-Pugh A y 367 como Child-Pugh B. Los resultados preliminares con la mitad de los pacientes fueron presentado en la reunión de ASCO 2011, y se informó que el perfil de seguridad de sorafenib fue similar en los pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B, pero que un porcentaje mayor de pacientes Child-Pugh B no solo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos, sino que también tenía un mayor tasa de muertes durante el tratamiento incluso después 30 días de la última dosis de sorafenib (34 versus 15%) y una menor supervivencia global mediana (5 frente a 10,5 meses). El análisis también puso de relieve las diferencias en el tratamiento de CHC interespecialidades con sorafenib. Los hepatólogos y gastroenterólogos fueron más propensos a utilizar dosis iniciales completas de sorafenib y tratar a los pacientes durante un período más largo de tiempo. A pesar de esta variación en la práctica del tratamiento, las tasas de toxicidad (síndrome mano-pie, las toxicidades hematológicas) fueron similares entre las tres especialidades. Sin embargo, a pesar de los resultados del estudio de GIDEON



son relevantes porque aumentan la cantidad de datos disponibles sobre el uso de sorafenib en pacientes Child B, la eficacia del fármaco en estos pacientes sigue siendo desconocida, debido a la falta de estudios aleatorios controlados.

La Cirrosis subyacente también hace que sea más difícil la eliminación de fármacos para los que existe metabolismo hepático significativo, como sorafenib. Existe controversia en cuanto a si la dosis inicial de sorafenib necesita ser modificada en pacientes con disfunción hepática, como se evidencia por los siguientes informes:

- La seguridad de sorafenib en pacientes con niveles elevados de transaminasas fue estudiada en un análisis de subgrupos de los datos del ensayo SHARP. Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada ($\geq 1,8$ veces el límite superior de la normalidad) no experimentaron aumento u otra toxicidad hepática. Aunque la mediana de supervivencia global fue disminuida en el placebo y los pacientes tratados con sorafenib con disfunción hepática moderada, la mediana TTP y la supervivencia general favoreció al grupo de sorafenib, independientemente de los niveles de transaminasas. Los autores concluyeron que el tratamiento es seguro y eficaz, incluso en pacientes con niveles de transaminasas leve o moderadamente elevados con respecto a los niveles de referencia y que la función hepática se mantuvo estable en el transcurso de la terapia con sorafenib.
- Por otra parte, los resultados de un estudio de fase I sugieren que se requiere la reducción de la dosis a 200mg dos veces al día en pacientes con una bilirrubina 1,5 a 3 veces el límite superior normal y que el fármaco no puede ser tolerado con hiperbilirrubinemia más grave.

Los efectos secundarios de los inhibidores de VEGF conocidos tradicionalmente, como sorafenib pueden incluir: hipertensión arterial, toxicidad renal, tromboembolismo arterial, cardiotoxicidad, disfunción tiroidea, síndrome mano-pie, rash, prurito, alopecia, problemas con la cicatrización de las heridas, hepatotoxicidad, y pérdida de masa muscular. Como con otros inhibidores VEGF TK, la hipertensión se ha asociado con beneficios del tratamiento en CHC, pero esto no se ha visto en todos los estudios. Sorafenib se ha asociado con toxicidad hepática potencialmente mortal que se caracteriza principalmente por un patrón de lesión hepatocelular con un aumento significativo de las transaminasas del índice internacional normalizado (INR) o puede presentarse hiperbilirrubinemia. Pruebas de función hepática deben ser realizadas regularmente durante el tratamiento. El inserto aprobado por la FDA EE.UU. para sorafenib recomienda que si las transaminasas están "significativamente incrementadas" sin explicación, como hepatitis viral o progresión de malignidad subyacente el fármaco debe suspenderse.

III. COSTO

El costo de cada tableta de Sorafenib 200 mg es de S/.109.00²¹.

IV. REGISTROS

Actualmente se cuenta con Registro Sanitario vigente para Sorafenib tabletas de 200 mg en la base de Datos de SIDIGEMID²² en etapa de reinscripción.

²¹ SEACE Abril 2012.

²² Base de datos de SI-DIGEMID, Febrero 2013.



V. CONCLUSIONES

En base a la información revisada respecto a Sorafenib 200mg tableta en carcinoma hepatocelular y riñón, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. A la fecha no hay evidencia suficiente que justifique el uso de este medicamento en la indicación solicitada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.