

**INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Sorafenib
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	1115 Pacientes tributarios para el 2018 <sup>1</sup>

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Sorafenib
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Sorafenib 200mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>2</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>3</sup>:</b>	-----

**III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN****a. Pregunta Clínica:**

¿Sorafenib es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o Metastásico?

P	Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo
I	Sorafenib 200mg Tableta a dosis de 400mg dos veces al día en forma continua
C	Mejor tratamiento de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

**b. Estrategia de Búsqueda****Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>4</sup> y se consideró los siguientes estudios:

<sup>1</sup> Información proporcionada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública - MINSA. Fecha de acceso a junio 2017

<sup>2</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2017.

<sup>3</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso marzo 2017.



- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

#### Fecha de búsqueda:

- La búsqueda sistemática fue realizada hasta abril 2017

#### Términos de Búsqueda:

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	((hepatocarcinoma) OR hepatocellular carcinoma) OR carcinoma, hepatocellular) OR liver cancer)) AND (((Advanced) OR unresectable) OR metastasis)) AND sorafenib):1637 Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis:169	Metanálisis: Shao YY_2015 Zhang X_2012 Ensayos Clínicos: Cheng AL_2008 Llovet JM_2008

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El **hepatocarcinoma**<sup>5</sup> (también conocido como carcinoma hepatocelular) es un cáncer primario que se origina de hepatocitos en hígado predominantemente cirrótico. Sin embargo, algunos pacientes pueden no tener cirrosis antes de desarrollar hepatocarcinoma, especialmente pacientes con hepatitis B crónica.

La etiología del hepatocarcinoma es multifactorial. Los principales factores de riesgo de cirrosis y, por tanto, las principales causas de hepacarcinoma en todo el mundo son las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), y el consumo excesivo de alcohol. Hay un efecto sinérgico significativo entre el consumo excesivo de alcohol, la hepatitis viral y la diabetes mellitus en el desarrollo del hepacarcinoma. La resistencia a la insulina que conduce a la esteatohepatitis no alcohólica asociada con la diabetes mellitus, la obesidad y el síndrome metabólico se ha implicado como un factor de riesgo para el hepatocarcinoma en pacientes que no tienen

<sup>4</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.

<sup>5</sup> Best Practice. Hepatocarcinoma. Fecha de acceso abril 2017.



hepatitis viral o uso intensivo de alcohol. Además, la historia familiar de cáncer de hígado en un pariente de primer grado parece ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de hepatocarcinoma. Sin embargo, la naturaleza exacta de esta relación aún no se entiende completamente.

La contribución de otros factores de riesgo para la cirrosis conduce al hepatocarcinoma, incluyendo aflatoxina, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de alfa-1 antitripsina, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tabaquismo.

El hepatocarcinoma también puede ocurrir en pacientes sin ningún factor de riesgo conocido. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con hepatocarcinoma no tienen factores de riesgo.

### Epidemiología

1. En todo el mundo<sup>6</sup>, el hepatocarcinoma es la sexta causa más común de cáncer y la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer.

La incidencia de hepatocarcinoma en todo el mundo varía de acuerdo con la prevalencia de las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Según los últimos datos de Globocan del 2012, las regiones menos desarrolladas representan el 83% de la carga global de hepatocarcinoma. La incidencia en los EE.UU. ha aumentado en las dos últimas décadas debido a la propagación de la infección por el VHC, y está aumentando a la tasa más rápida entre los 45 a 60 años. La incidencia ajustada por edad en los Estados Unidos es de 6 por 100.000. En la UE, su incidencia aproximada es de 8.29/100.000. En el Reino Unido, el hepatocarcinoma es la causa de muerte en aproximadamente 1.500 pacientes al año. El hepatocarcinoma es más común entre los hombres que en las mujeres, lo que puede deberse a la prevalencia de factores de riesgo específicos del sexo, incluidos los efectos tróficos de los andrógenos. En los Estados Unidos y Europa, la edad media para el diagnóstico de hepatocarcinoma es de 60 años. En Asia, la edad media de diagnóstico de hepatocarcinoma es entre 50 y 60 años, en comparación con los pacientes en el África subsahariana, donde la edad media de diagnóstico es de 33 años.

2. Incidencia mundial<sup>7</sup>:

- 532.000 casos por año en hombres (7,9% de todos los casos de cáncer y quinto cáncer más común en hombres)
- 226.000 casos por año en mujeres (6.5% de todos los casos de cáncer y el séptimo cáncer más frecuente en mujeres)
- Tasa de incidencia anual estandarizada por edad por ubicación geográfica
  - 9,5 por 100.000 en el sur de Europa y América del Norte
  - 22,2 por 100.000 en Asia sudoriental
  - 31,9 por 100.000 en Asia oriental
- 80% de los casos notificados de carcinoma hepatocelular de Asia oriental y el África subsahariana
- En Estados Unidos: Incidencia ajustada por edad del cáncer hepático y del conducto biliar intrahepático 9,3 por 100.000 en hombres y 3,2 por 100.000 en mujeres
- Incidencia anual reportada en la mayoría de los países
  - Debido principalmente al aumento de las infecciones crónicas por hepatitis B y hepatitis C
  - En Canadá, la incidencia se triplicó en los hombres y se duplicó en las mujeres entre 1970 y 2013.

<sup>6</sup> Best Practice. Hepatocarcinoma. Fecha de acceso abril 2017.

<sup>7</sup> Dynamed. Hepatocellular carcinoma. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=ab331cb1-7369-451b-85a1-a1d98dfd5201%40sessionmgr4006&hid=4201&bdata=JmxhbmMc9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=113622&db=dme>



## 3. En el Perú

- Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN del 2006 a 2015<sup>8</sup>:

Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2006-2015 (ambos sexos)

LOCALIZACION	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CERVIX	1 532	1 500	1 621	1 593	1 568	1 609	1 637	1 574	1 484	1 579
MAMA	1 163	1 112	1 112	1 199	1 238	1 276	1 343	1 238	1 214	1 421
ESTOMAGO	676	715	754	801	778	786	905	902	924	1 002
LINFOMA NO HODGKIN *	554	530	513	535	553	513	563	645	581	586
PROSTATA	474	535	509	509	507	490	605	575	632	692
PIEL NO MELANOMA	399	393	391	454	463	481	523	513	570	698
PULMON	406	418	460	445	412	427	399	409	449	405
TIROIDES	286	265	306	299	356	404	477	490	564	606
LEUCEMIA LINFOIDE	320	314	323	310	295	339	350	358	364	380
COLON	226	221	226	256	301	272	285	305	280	366
CAVIDAD ORAL	229	249	244	223	277	284	306	275	310	302
SIST.NERVIOSO CENTRAL	209	201	180	199	204	241	258	307	329	375
RIÑON	189	200	207	248	190	208	248	242	299	319
TEJ.BLANDOS Y PERITONEO	222	212	204	209	216	228	231	224	257	227
PRIMARIO DESCONOCIDO	188	200	207	226	169	233	214	241	218	248
RECTO	159	174	197	229	209	210	237	246	223	238
LEUCEMIA MIELOIDE	200	177	195	196	187	217	179	240	213	234
OVARIO	198	163	198	203	240	209	198	200	197	183
HIGADO	159	189	185	167	187	200	195	184	212	225
VESICULA BILIAR	130	146	135	179	156	172	193	186	185	209

- Distribución de casos de cáncer según localización topográfica y sexo Perú. 2006-2011<sup>9</sup>:

<sup>8</sup> INEN. Datos Epidemiológicos. Cuadro Estadístico 2006-2015. Disponible en [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos\\_estadisticos/17042017\\_Casos\\_Nuevos\\_de\\_C%C3%A1ncer\\_%20en\\_el\\_INEN\\_del\\_2006\\_al\\_2015.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/17042017_Casos_Nuevos_de_C%C3%A1ncer_%20en_el_INEN_del_2006_al_2015.pdf)

<sup>9</sup> Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013/ Elaborado por Willy César Ramos Muñoz y Diego Rolando Venegas Ojeda. - Lima Ministerio de Salud: Dirección General de Epidemiología, 2013.



TABLA 8: Distribución de casos de cáncer según localización topográfica y sexo. Perú, 2006-2011.

LOCALIZACIÓN	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
Cérvix	0	16 374	16 374	14.9
Estómago	6356	5861	12 217	11.1
Mama	69	11 271	11 340	10.3
Piel	3297	3945	7242	6.6
Próstata	6359	0	6359	5.8
Sistema hematopoyético	3060	2501	5561	5.1
Pulmón	2669	2375	5044	4.6
Colon	1637	2034	3671	3.3
Ganglios linfáticos	1872	1491	3363	3.1
Hígado	1536	1446	2982	2.7
Tiroides	524	2428	2952	2.7
Ovario	0	2182	2182	2.0
Páncreas	968	1075	2043	1.9
Encéfalo	1046	948	1994	1.8
Riñón	1117	781	1898	1.7
Otros	11 566	13 126	24 692	22.5
<b>TOTAL</b>	<b>42 076</b>	<b>67 838</b>	<b>109 914</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

## V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

### Farmacología<sup>10</sup>

#### a. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Las RAF quinastas son quinastas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β son receptores tirosina quinasa.

#### b. Farmacocinética

Absorción y distribución:

Tras la administración de los comprimidos de sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después de la administración oral, sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas. La Cmax media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día. La unión in vitro de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5%.

<sup>10</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Sorafenib. Fecha de acceso marzo 2017



La dosificación múltiple de sorafenib durante 7 días dio lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces, en comparación con la administración de una dosis única. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días, con una relación pico/valle de las concentraciones medias inferior a 2.

Las concentraciones en estado estacionario de sorafenib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día se evaluaron en pacientes con CDT, CCR y CH. La concentración media más alta se observó en los pacientes con CDT (aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CH), aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

#### Biotransformación y eliminación:

La semivida de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25 - 48 horas. Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado pasando por un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronización mediada por UGT1A9. Los conjugados de sorafenib pueden ser escindidos en el tracto gastrointestinal por la actividad de las glucuronidasas bacterianas, permitiendo la reabsorción del principio activo no conjugado. La coadministración de neomicina ha demostrado que interfiere con este proceso, disminuyendo la biodisponibilidad media de sorafenib en un 54%.

Sorafenib supone alrededor del 70 - 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado 8 metabolitos de sorafenib, de los cuales cinco se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, demuestra una potencia in vitro similar a la del sorafenib y supone alrededor del 9 - 16 % de los analitos circulantes en estado estacionario.

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación de solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77 % de la dosis por heces y el 19 % por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de sorafenib inalterado supuso un 51 % de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del principio activo inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### UpToDate<sup>11</sup>

#### Tratamiento del carcinoma hepatocelular

##### Recomendaciones:

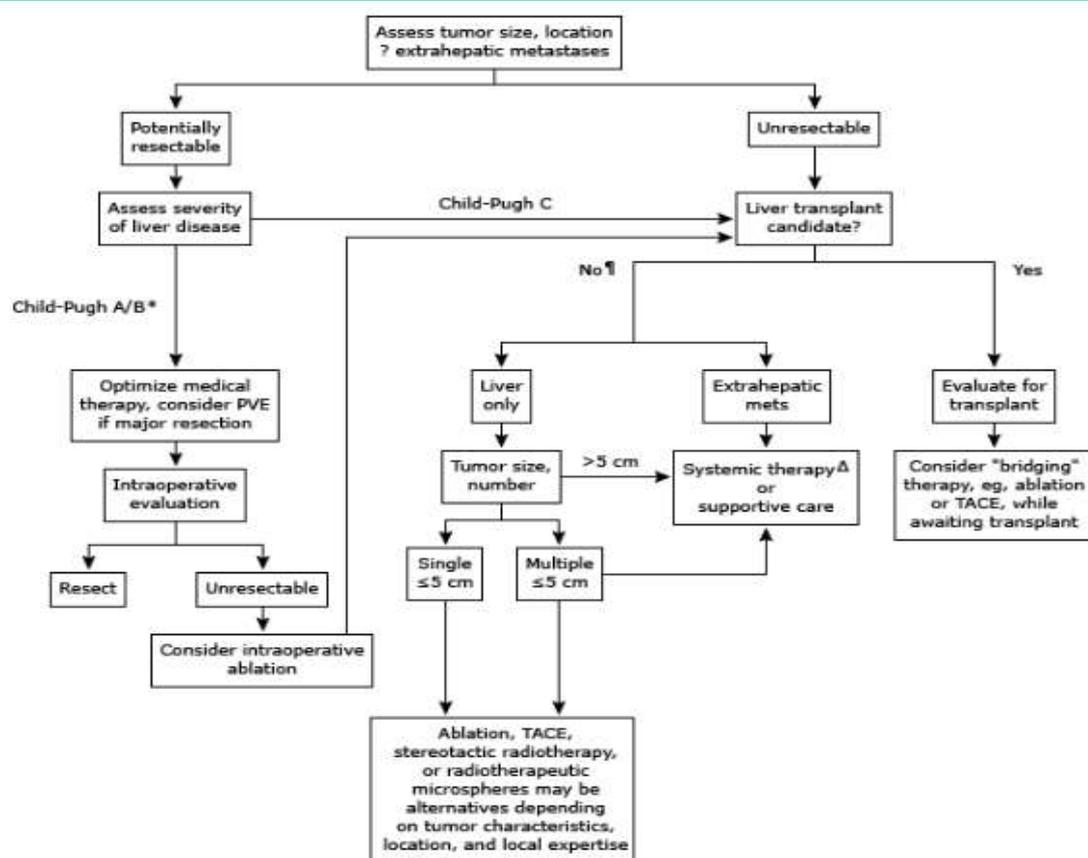
- El carcinoma hepatocelular (HCC) es típicamente un tumor agresivo que surge en el contexto de la enfermedad hepática crónica subyacente en la mayoría de los casos. Aunque la terapia preferida es la resección quirúrgica, la mayoría de los pacientes no son elegibles a causa de la extensión del tumor o disfunción hepática subyacente. Para los pacientes que no son resecables quirúrgicamente, el trasplante de hígado es la única otra opción potencialmente curativa.
- Para los pacientes que no son elegibles para la resección o el trasplante de hígado, opciones de tratamiento incluyen métodos locales no quirúrgicos de la ablación del tumor (ablación por radiofrecuencia [RFA], inyección percutánea de etanol [PEI]), quimioembolización transarterial [TACE], terapia de radiación) y la terapia sistémica. La selección del tratamiento está determinada por la gravedad de la enfermedad hepática

<sup>11</sup> UpToDate. Eddie K Abdalla and Keith E Stuart. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. Fecha de acceso abril 2017. Disponible en [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma?source=search\\_result&search=Hepatocellular%20carcinoma&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma?source=search_result&search=Hepatocellular%20carcinoma&selectedTitle=1~150)

subyacente, el tamaño y la distribución de los tumores intrahepáticos, el suministro vascular, y el estado funcional general del paciente.

- Un enfoque general para el tratamiento de HCC se muestra en el siguiente (algoritmo 1). El enfoque propuesto es útil para conceptualizar las diversas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes individuales, pero pueden no ser aplicables en todos los entornos.

### Treatment algorithm for hepatocellular carcinoma



PVE: portal vein embolization; TACE: transcatheter arterial chemoembolization.

\* Suitability of patients with Child-Pugh B cirrhosis for surgical resection is highly controversial.

¶ If not a liver transplantation candidate because disease is outside transplant (Milan) criteria, downstaging therapy (ablation, TACE) could be considered, followed by reassessment for liver transplantation.

Δ Systemic therapy options include participation in a clinical trial (preferred) or sorafenib.

### Tratamiento sistémico para el carcinoma hepatocelular avanzado

#### Recomendaciones:

- La terapia sistémica es apropiada para los pacientes con enfermedad irresecable avanzado que no son adecuados para la terapia locorregional.
- La terapia sistémica para HCC es un campo en evolución. En general, la eficacia con la quimioterapia citotóxica convencional es modesta en el mejor de los casos y la duración del beneficio es limitada. Aunque se han llevado a cabo pocos ensayos aleatorios, ningún régimen único ha emergido como superior a ningún otro, y no se ha demostrado inequívocamente que ningún fármaco o régimen mejore la supervivencia.
- Los nuevos datos sobre la eficacia de agentes dirigidos molecularmente han traído a estos agentes, especialmente sorafenib, a la vanguardia de la terapia para el HCC avanzado. La terapia dirigida molecularmente ofrece la posibilidad de supervivencia prolongada, aunque las remisiones objetivas del tumor son raras.
- Lo siguiente representa nuestro enfoque recomendado para estos pacientes:



- Nuestro enfoque principal es la participación en un ensayo clínico en curso el ensayo de nuevas estrategias terapéuticas, en especial la inmunoterapia.
- Para los pacientes que no son elegibles para un ensayo clínico o para quienes la terapia de protocolo no es factible, se recomienda iniciar la terapia por vía oral del inhibidor tirosina quinasa sorafenib 400mg dos veces al día (Grado 1B). Para mejorar la tolerancia temprana, por lo general empezamos a 200 mg dos veces al día y aumentar la dosis diaria en 200 mg aproximadamente cada cinco días hasta que se alcanza la dosis objetiva. No recomendamos el inicio de sorafenib en pacientes con cirrosis (Grado 1B).

Sorafenib es factible en conjunción con la terapia inmunosupresora en pacientes con una recurrencia de HCC después de un trasplante hepático ortotópico, pero puede ser más tóxico en esta configuración. El tratamiento debe ser estrechamente monitorizado debido a la posibilidad de efectos secundarios graves y la necesidad de modificar la dosis.

La quimioterapia sistémica, aunque no se ha demostrado que prolonga la sobrevida, puede ser más eficaz para inducir una respuesta tumoral mensurable objetiva en pacientes sintomáticos que el sorafenib.

## Dynamed<sup>12</sup>

### Tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado:

#### Recomendaciones:

- Considerar la inscripción en un ensayo clínico (NCCN Categoría 2A); Para la lista de ensayos que reclutan pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
- Si la carga extensa del tumor del hígado o las metástasis sospecha, considerar la biopsia para confirmar la enfermedad metastásica antes de comenzar el tratamiento (NCCN Categoría 2A)
- Sorafenib para pacientes con puntuaciones de Child-Pugh Clase A (NCCN Categoría 1, AASLD Grado I)
  - Considere el sorafenib para pacientes con puntuaciones de Child-Pugh Clase B (NCCN Categoría 2A)
  - El sorafenib como primera línea aumenta la sobrevida global en comparación con otros inhibidores de la tirosina quinasa receptora o placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable]),
  - Los eventos adversos comunes del sorafenib que afectan la calidad de vida incluyen fatiga, erupción cutánea, reacción de la piel, de manos y pies y/o dificultad gastrointestinal superior e inferior; el manejo de eventos adversos asociados con sorafenib depende del grado y tipo de evento
- Bevacizumab es otra opción de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado
  - Bevacizumab informó inducir la respuesta en el 13% de los 46 adultos con carcinoma hepatocelular no resecable (nivel 3 [sin pruebas directas])
  - Bevacizumab en combinación con quimioterapia o erlotinib informó inducir respuesta en el 9-25% de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (nivel 3 [sin pruebas directas])
- Tratamiento después de la progresión o recurrencia
  - Para pacientes con progresión de sorafenib, no se establece un tratamiento óptimo; Considere 1 de los siguientes

<sup>12</sup> Dynamed. Hepatocellular carcinoma. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=ab331cb1-7369-451b-85a1-a1d98dfd5201%40sessionmgr4006&hid=4201&bdata=Jmxbhmc9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVvKlWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=113622&db=dme>



- Ramucirumab - aumenta la sobrevida libre de progresión, pero no la sobrevida global, en adultos con BCLC fase B o fase C carcinoma hepatocelular tratados anteriormente con sorafenib (nivel 1 [probablemente confiable] )
- El regorafenib mejora la sobrevida global, pero no la progresión clínica, en pacientes con carcinoma hepatocelular y la progresión radiográfica mientras que en el sorafenib si (nivel 1 [probablemente fiable])
- Brivanib - puede no aumentar la sobrevida global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado previamente tratados con sorafenib (nivel 2 [nivel medio])
- Everolimus - no puede aumentar la sobrevida global en adultos con carcinoma hepatocelular avanzado y fracaso o intolerancia previa al tratamiento con sorafenib (nivel 2 [nivel medio]).

### Best Practice<sup>13</sup>

#### Hepatocarcinoma

Acute		
Patient group	Tx line	Treatment
Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) stage B: intermediate disease	1st	<p><b>transarterial chemo-embolisation (TACE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» BCLC stage B:</li> <li>» - Child-Pugh A-B [<a href="#">Child-Turcotte-Pugh calculator</a>]</li> <li>» - performance status 0 to 2</li> <li>» - large multinodular lesions.</li> <li>» TACE is a non-curative treatment used for BCLC intermediate-stage hepatoma with single lesions or multiple hepatoma lesions in the liver (without intravascular or extrahepatic involvement).</li> <li>» TACE has been shown to have superior efficacy in unresectable hepatoma with good functional status and compensated cirrhosis.[76]</li> <li>» TACE is based on the principle of causing tumour arterial obstruction by using gelatin through angiography to induce ischaemic necrosis of the tumour. The injection of localised chemotherapeutic agents (cisplatin, doxorubicin, or mitomycin C) by TACE means that elevated tumoral levels of chemotherapeutic agents can be achieved while minimising concomitant systemic toxicity. Also, a drug-eluting bead (DC Bead®) has been developed to enhance tumour drug delivery and reduce systemic availability.[86]</li> <li>» Portal vein thrombosis, decompensated liver disease, and end-stage liver cancer are contraindications for TACE.</li> </ul>
	adjunct	<b>percutaneous ablation</b>

<sup>13</sup> Best Practice. Hepatocarcinoma. Fecha de acceso abril 2017.



<b>Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) stage C: advanced disease</b>	<b>1st</b>	<p><b>sorafenib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» BCLC:</li> <li>» - Stage C (advanced): Child-Pugh A-B, <a href="#">[Child-Turcotte-Pugh calculator]</a> or performance status 1 to 2, or portal invasion, or extrahepatic spread.</li> <li>» Sorafenib is the only targeted agent approved for treating advanced-stage hepatoma.<a href="#">[60]</a> <a href="#">[61]</a> <a href="#">[62]</a> <a href="#">[63]</a></li> </ul> <p><b>Primary options</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>sorafenib</b>: consult specialist for guidance on dose</li> </ul>
<b>Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) stage D: end-stage disease</b>	<b>1st</b>	<p><b>hospice care (+/- liver transplantation in selected candidates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» BCLC:</li> <li>» - Stage D (end-stage): Child-Pugh C <a href="#">[Child-Turcotte-Pugh calculator]</a> or performance status 3 to 4.</li> <li>» Some patients with Child-Pugh C cirrhosis and hepatoma within Milan criteria may be candidates for liver transplantation.</li> <li>» Otherwise, there is no specific treatment for end-stage hepatoma. These patients are typically referred for hospice care. Distant metastasis to lungs can cause shortness of breath, and bony metastasis can cause bone pain and hypercalcaemia. In both cases prognosis is very poor, and palliative care is recommended.</li> </ul>

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### NCCN-National Comprehensive Cancer Network<sup>14</sup>

La NCCN Practice Guidelines in Oncology sobre CHC sitúa a sorafenib como una opción de tratamiento, al mismo nivel que la terapia locoregional, en pacientes con CHC no resecable no candidatos a trasplante y en CHC metastásico, siempre que sean Child-Pugh A o B.

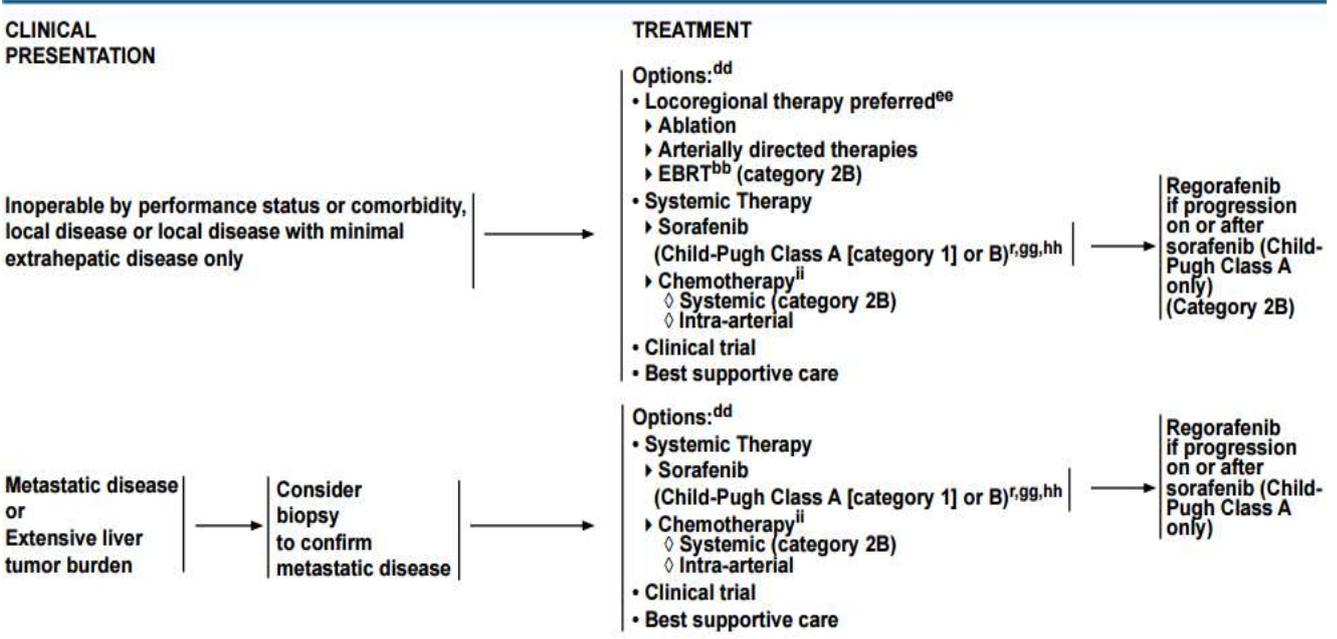
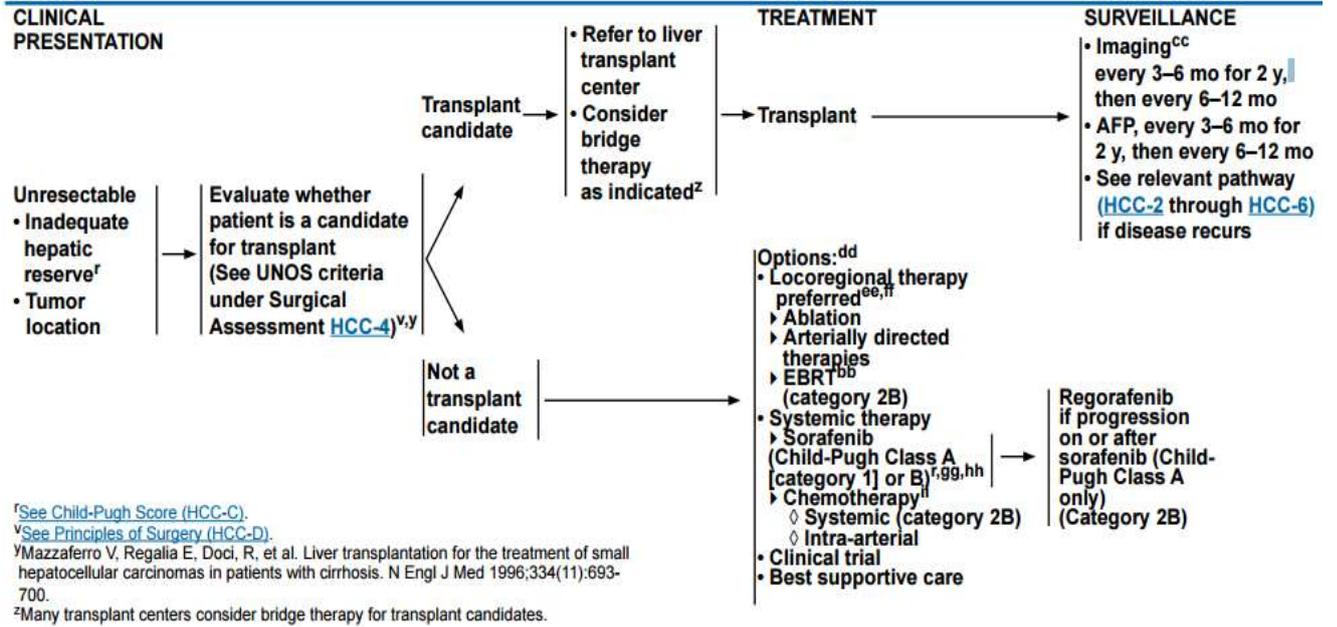
<sup>14</sup> NCCN Guidelines. Hepatocellular Carcinoma. Guidelines Versión 1.2017. - March 15, 2017. Fecha de acceso abril 2017



National Comprehensive Cancer Network®

### NCCN Guidelines Version 1.2017 Hepatocellular Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)



### c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

#### NICE-National Institute for Health and Care Excellence<sup>15</sup>

##### Efectividad Clínica:

- El Comité examinó los datos de eficacia clínica presentados por el fabricante. Señaló que la evidencia de los estudios clínicos de sorafenib más BSC (best supportive care) sugirió que aumentó la mediana de supervivencia en más de 2,8 meses en comparación

<sup>15</sup> NICE. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance TA384. Published: 18 February 2016. Fecha de acceso marzo 2017.



con placebo más BSC. El Comité también observó que había una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo mediano con respecto a la progresión de la enfermedad radiológica en los pacientes del grupo con sorafenib en comparación con el grupo placebo. El Comité tuvo en cuenta que había una extensión en el tiempo de la progresión de la enfermedad de 11,7 semanas de acuerdo con la evaluación independiente o 5,1 semanas según la evaluación del investigador, en comparación con el placebo. El Comité aceptó la evidencia del ensayo SHARP, pero tuvo en cuenta que el estudio se detuvo tempranamente, subestimando potencialmente el beneficio de sobrevida atribuible al sorafenib. El Comité escuchó de especialistas clínicos y expertos en pacientes que los beneficios observados en la sobrevida global y el tiempo hasta la progresión radiológica de la enfermedad fue clínicamente significativo. Se vio que no se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tiempo hasta la progresión de la enfermedad sintomática para el sorafenib en comparación con el placebo. Sin embargo, el Comité aceptó la opinión del fabricante y del ERG (Evidence Review Group) que el cuestionario utilizado para medir el tiempo hasta la progresión sintomática de la enfermedad (FHSI-8) pudo no haber sido capaz de distinguir entre la toxicidad del sorafenib, los síntomas de la enfermedad hepática subyacente y los síntomas de carcinoma hepatocelular avanzado.

- El Comité escuchó de un experto en pacientes que se habían experimentado eventos adversos severos (como diarrea y reacción de la piel en manos y pies) durante 15 meses de tratamiento con sorafenib, y en ocasiones era necesario detener el tratamiento temporalmente. Los especialistas clínicos confirmaron que se han observado eventos adversos similares en la práctica clínica, pero ningún paciente en su experiencia había detenido por completo el tratamiento con sorafenib por esta razón. Los expertos en pacientes coincidieron en que aunque los eventos adversos experimentados fueron impredecibles y afectaron la calidad de vida relacionada con la salud, podrían ser tolerados debido a los beneficios en términos de extensión a la vida.
- El Comité concluyó que el sorafenib era un tratamiento clínicamente eficaz para el carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes para quienes la terapia quirúrgica o locorregional había fracasado o no era adecuada, basándose en la evidencia de eficacia clínica, el testimonio de especialistas clínicos y expertos en pacientes.

## **VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**

### **a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS**

**Shao YY et al.** Tratamiento de eficacia de las diferencias de sorafenib para el carcinoma hepatocelular avanzado: un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios<sup>16</sup>

El presente metaanálisis indica como objetivo, que siendo el carcinoma hepatocelular (HCC) una enfermedad heterogénea, se ha estudiado si los subgrupos específicos de pacientes pueden obtener más beneficios de sobrevida de sorafenib como tratamiento de primera línea para el HCC avanzado.

Métodos: En PubMed y la biblioteca Cochrane se buscaron ensayos clínicos fase III que compararon sorafenib con otros tratamientos como terapia de primera línea para el HCC avanzado. Se recuperaron los datos de los artículos publicados y luego se calcularon las razones de riesgo sintetizados (HRs) de la mortalidad global de los pacientes de diferentes subgrupos, utilizando pacientes que recibieron otros tratamientos como referencia.

Los principales resultados, cuatro ensayos clínicos fase III que compararon sorafenib con otros tratamientos se incluyeron en este estudio. Los HRs no fueron significativamente

<sup>16</sup> Shao YY et al. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncología* 2015; 88 (6): 345-52. doi: 10.1159 / 000369559. Epub 2015 7 Enero

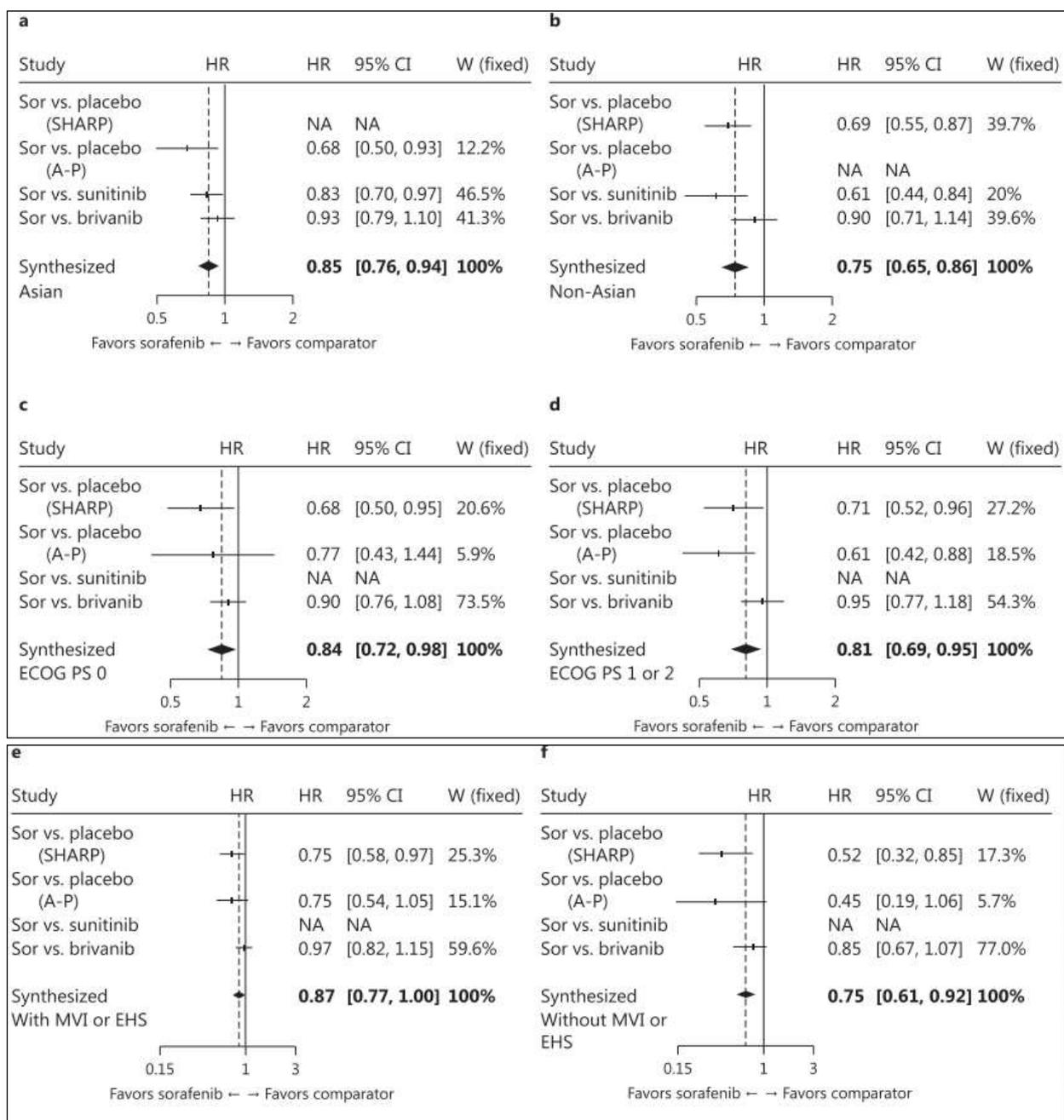


diferentes entre los pacientes de diversas regiones geográficas ( $p = 0.183$ ), pacientes con diferentes estados de desempeño Eastern Cooperative Oncology Group ( $p = 0,699$ ), o pacientes con diferente afección tumoral ( $p = 0,221$ ). Por el contrario, el HR para los pacientes con virus de la hepatitis C (HCV) positivos + fue 0,65 [intervalo de confianza del 95% (CI) 0,53 a 0,80], que fue significativamente inferior a los pacientes con HCV negativos - (0,87, IC95% 0,79 hasta 0,96,  $p = 0,013$ ).

Los autores concluyeron que como terapia de primera línea para el HCC avanzado, el sorafenib podría proporcionar más beneficios de sobrevida a pacientes HCV+ (positivo) que a los pacientes HCV- (negativo).

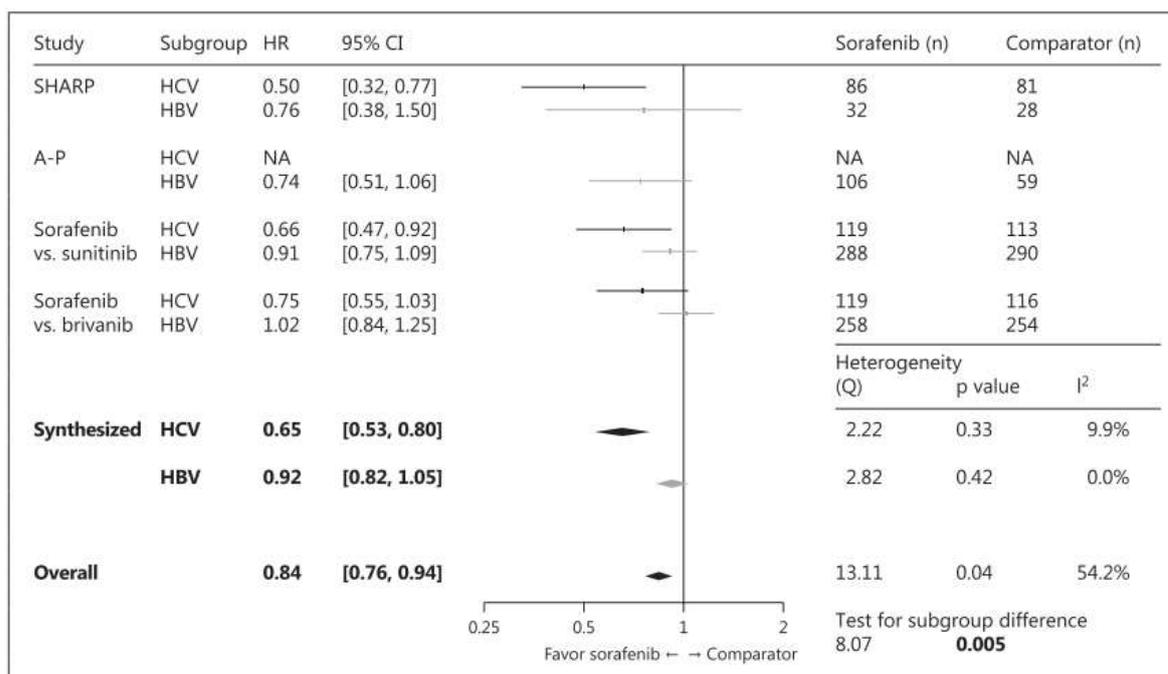
**Table 2.** Patient characteristics of the 4 clinical trials studied

	Sorafenib vs. placebo (SHARP) [2]		Sorafenib vs. placebo (A-P) [3]		Sorafenib vs. sunitinib [17]		Sorafenib vs. brivanib [18]	
	sorafenib	placebo	sorafenib	placebo	sorafenib	sunitinib	sorafenib	brivanib
Total	299 (100)	303 (100)	150 (100)	76 (100)	544 (100)	530 (100)	578 (100)	577 (100)
Median age, years	65 <sup>a</sup>	66 <sup>a</sup>	51	52	59	59	60	61
Gender								
Male	260 (87)	264 (87)	127 (85)	66 (87)	459 (84)	436 (82)	484 (84)	483 (84)
Female	39 (13)	39 (13)	23 (15)	10 (13)	85 (16)	94 (18)	94 (16)	94 (16)
ECOG PS								
0	161 (54)	164 (54)	38 (25)	21 (28)	288 (53)	278 (53)	352 (61)	361 (64)
1	114 (38)	117 (39)	104 (69)	51 (67)	254 (47)	248 (47)	226 (39)	216 (36)
2	24 (8)	22 (7)	8 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
BCLC stage								
A	0 (0)	0 (0)	7 (5)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	30 (5)	37 (6)
B	54 (18)	51 (17)			89 (16)	67 (13)	97 (17)	96 (17)
C	244 (82)	252 (83)	143 (95)	73 (96)	454 (84)	462 (87)	449 (78)	444 (77)
D	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)
Child-Pugh class								
A	284 (95)	297 (98)	146 (97)	74 (97)	541 (99)	529 (100)	531 (92)	531 (92)
B or C	14 (5)	6 (2)	4 (3)	2 (3)	1 (0)	0 (0)	47 (8)	46 (8)
C	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Etiology								
HCV	86 (29)	81 (27)	16 (11)	3 (4)	119 (22)	113 (21)	119 (21)	116 (20)
Non-HCV	213 (71)	222 (73)	134 (89)	73 (96)	425 (78)	417 (79)	459 (79)	461 (80)
HBV	32 (11)	28 (9)	106 (71)	59 (78)	288 (53)	290 (55)	258 (45)	254 (44)
Alcohol	79 (26)	80 (26)	NA	NA	82 (15)	91 (17)	83 (14)	106 (18)
MVI or EHS	209 (70)	212 (70)	118 (79)	61 (80)	415 (76)	418 (79)	361 (62)	361 (63)
Region								
Asia	0 (0)	0 (0)	150 (100)	76 (100)	410 (75)	402 (76)	372 (64)	346 (60)
Non-Asia	299 (100)	303 (100)	0 (0)	0 (0)	134 (25)	128 (24)	206 (36)	231 (40)
Europe and Australasia	263 (88)	263 (87)			NA	NA	135 (23)	134 (23)
Americas	36 (12)	40 (13)			NA	NA	65 (11)	87 (15)
Others	0 (0)	0 (0)			NA	NA	6 (1)	10 (2)



**Fig. 1.** HRs of all-cause deaths for Asian patients (a), non-Asian patients (b), patients with ECOG PS 0 (c), patients with ECOG PS 1 or 2 (d), patients with macrovascular invasion (MVI) or extrahepatic spread (EHS) (e), and patients without MVI or EHS (f). Sor = Sorafenib; W = weight of individual studies.

Figures are numbers with percentages in parentheses. BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer; MVI = macrovascular invasion; EHS = extrahepatic spread; NA = not available. <sup>a</sup> Mean.



**Fig. 3.** Synthesized HRs of all-cause deaths of HCV+ patients and HBV+ patients from the results of 4 published randomized clinical trials.

Basado en la información:

- Revisión sistemática de 4 ensayos aleatorios con 3.057 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que compararon el tratamiento de primera línea con sorafenib frente a otros tratamientos
- Otros tratamientos incluyeron placebo en 2 ensayos (incluyendo 1 ensayo de alta calidad), sunitinib en 1 ensayo y brivanib en 1 ensayo
- Sorafenib muestra un incremento de la sobrevida global en comparación con otros tratamientos (hazard ratio para la muerte 0.81, IC del 95%: 0.74-0.89) en el análisis de todos los ensayos
- Sorafenib muestra un incremento en la sobrevida global en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en comparación con los pacientes sin infección por el virus de la hepatitis C o los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B en los análisis de subgrupos.

**Zhang X et al.** Sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado: una revisión sistemática<sup>17</sup>.

Sorafenib se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (HCC). El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes con HCC avanzados y explorar su verdadero valor para los subgrupos específicos.

Se realizó una búsqueda sistemática por computadora de enero 2005 a junio de 2011 con "sorafenib" y "carcinoma hepatocelular avanzado" como términos de búsqueda se llevó a cabo para posibles ensayos clínicos. Las razones de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC) para la sobrevida global (OS) y el tiempo hasta la progresión (TTP), tasas de respuesta parcial (PR), se extrajeron las tasas de efectos de toxicidad, y detalles de análisis de subgrupos. El metanálisis se realizó utilizando el software Review Manager (versión 5.0).

Los resultados, se incluyeron seis ensayos con 1164 pacientes. Basado en tres ensayos controlados aleatorios, el HR agrupado (sorafenib/placebo) fue de 0,66 para OS (IC del

<sup>17</sup> Zhang X et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012 Oct; 11(5):458-66.



95%: 0,56 hasta 0,78;  $P < 0.00001$ ) y 0,57 para TTP (IC del 95%: 0,47-0,68;  $P < 0.00001$ ). El odds ratio agrupado (OR) para PR era 2,96 (IC del 95%: 0,96-9,15;  $P = 0,06$ ). Para tres ensayos de un solo brazo, la HR agrupado fue de 0,69 para OS (IC del 95%: 0,56-0,84,  $P = 0,0002$ ) y 0,64 para TTP (IC del 95%: 0,52-0,78;  $P < 0,00001$ ). El OR agrupado para PR en tres ensayos de un solo brazo fue de 3,56 (IC 95%: 1,22-10,39,  $P = 0,02$ ). El análisis de subgrupos indicó que el sorafenib era menos eficaz en pacientes con diseminación extrahepática (con  $P = 0,13$  vs sin:  $P < 0,0001$ ), con nivel de alfa-fetoproteína normal ( $P = 0,15$  vs elevado:  $P = 0,0006$ ) y con Nivel elevado de bilirrubina sérica ( $P = 0,06$  vs normal:  $P = 0,0009$ ).

Los autores concluyeron que la terapia basada en sorafenib beneficia a pacientes con HCC avanzaron. Mientras que, sorafenib es menos eficaz para los pacientes con diseminación extrahepática, con nivel normal de AFP y con niveles elevados de bilirrubina.

**Table 1.** The patients' characteristics of included clinical trials

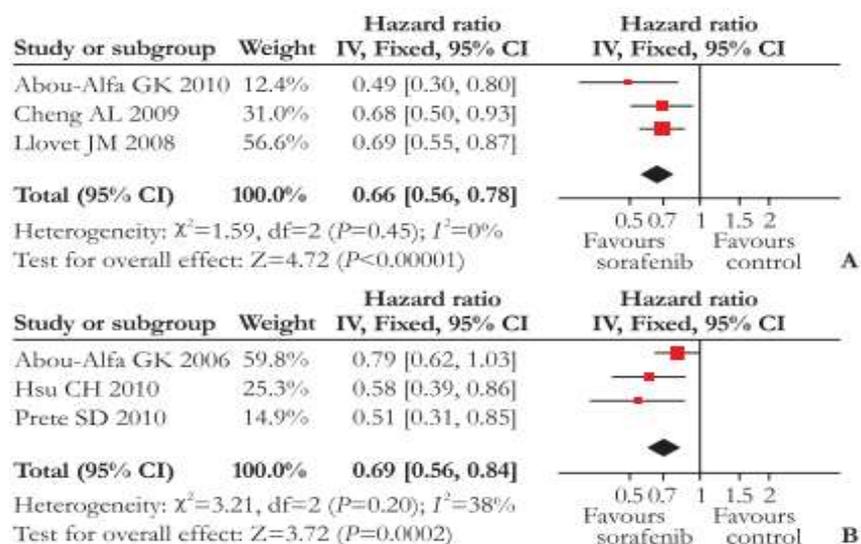
Study	Groups	n	Median age (yr)	Child-Pugh A (%)	ECOG 0-1 (%)	MVI (%)	Extrahepatic spread (%)
Abou-Alfa GK (2010) <sup>[13]</sup>	Research	47	66	100	85.1	27.8	51.1
	Control	49	65	95.9	83.7	32.4	79.6
Cheng AL (2009) <sup>[12]</sup>	Research	150	51	97.3	94.6	36	68.7
	Control	76	52	97.4	94.7	26	68.4
Llovet JM (2008) <sup>[11]</sup>	Research	299	64.9	95	92	36	53
	Control	303	66.3	98	93	41	50
Abou-Alfa GK (2006) <sup>[16]</sup>	Research	137	69	72	100	NA	NA
Prete SD (2010) <sup>[17]</sup>	Research	50	67.5	78	92	NA	32
Hsu CH (2010) <sup>[15]</sup>	Research	53	57	100	96	57	64

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MVI: macroscopic vascular invasion; NA: not available.

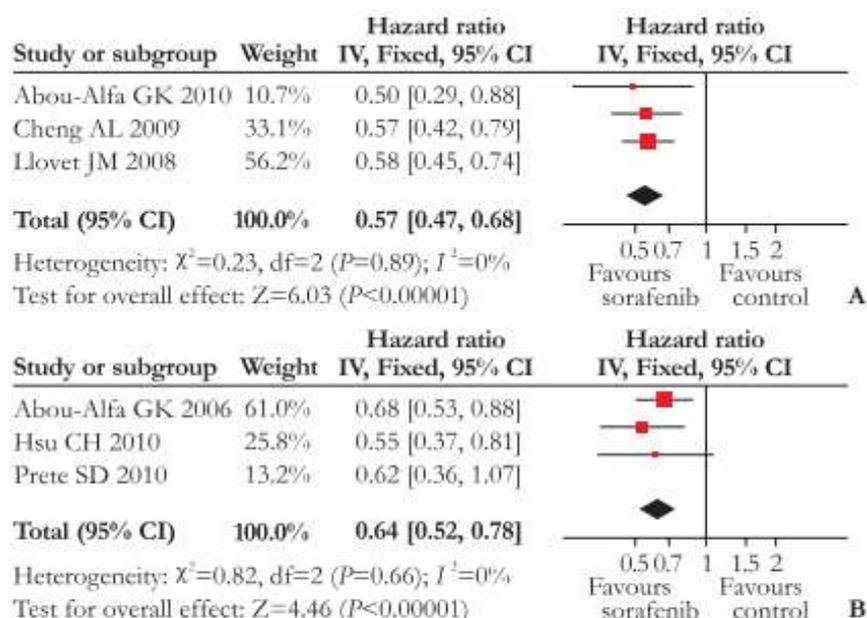
**Table 2.** The quality assessment of three included randomized controlled trials

Study selected	n	Therapy design		Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias*
		Research	Control						
Abou-Alfa GK (2010) <sup>[13]</sup>	96	Sorafenib 400 mg and doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup>	Doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> and placebo	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Cheng AL (2009) <sup>[12]</sup>	226	Sorafenib 400 mg	Placebo	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Llovet JM (2008) <sup>[11]</sup>	602	Sorafenib 400 mg	Placebo	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

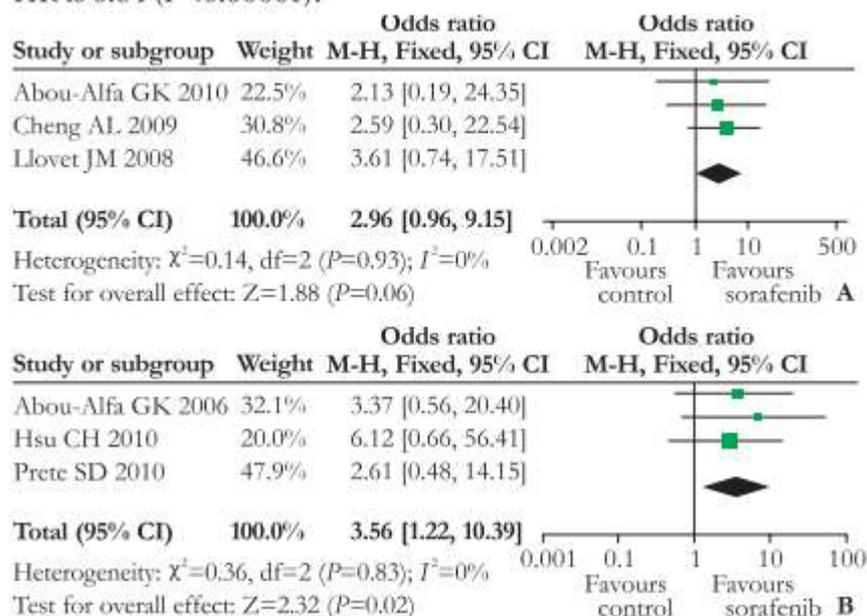
\*: Other bias refers to selective bias and measurement bias.



**Fig. 2. A:** Forest plot of hazard ratio (HR) for overall survival (OS) from three randomized controlled trials (RCTs). Compared with placebo group, sorafenib significantly prolong the overall survival (HR=0.66,  $P<0.0001$ ). It includes combined HR calculated using general inverse variance fixed effects as well as the evaluation for heterogeneity ( $I^2$ ). Horizontal lines represent 95% confidence interval (95% CI). Red boxes indicate the HR point estimate, and their areas are proportional to the weight of the studies. The black diamond represents the summary estimate. The unbroken vertical line is at the null value (HR=1.0); **B:** Forest plot of HR for OS from three combined single-arm trials. The pooled HR is 0.69 ( $P=0.0002$ ).



**Fig. 3. A:** Forest plot of HR for time to progression (TTP) from three RCTs. The pooled HR is 0.57 ( $P<0.00001$ ) which indicates a 43% reduction in the risk of disease progression in patients treated with sorafenib or sorafenib contained therapy; **B:** Forest plot of HR for TTP from three combined single-arm trials. The pooled HR is 0.64 ( $P<0.00001$ ).



**Fig. 4. A:** Forest plot of odds ratio (OR) for partial response (PR) from three RCTs. It includes combined OR calculated using Mantel-Haenszel fixed effects as well as the evaluation for heterogeneity ( $I^2$ ). Horizontal lines represent 95% CI. Blue boxes indicate the OR point estimate, and their areas are proportional to the weight of the studies. The black diamond represents the summary estimate. The unbroken vertical line is at the null value (OR=1.0). The pooled OR based on three RCTs is 2.96 ( $P=0.06$ ). This result yielded no statistical significance; **B:** Forest plot of OR for PR from three combined single-arm trials. The pooled OR is 3.56 ( $P=0.02$ ).



## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

**Cheng AL, Kang YK et al.** Eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes de la región de Asia-Pacífico con carcinoma hepatocelular avanzado: fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo<sup>18</sup>.

La mayoría de los casos de carcinoma hepatocelular se producen en la región de Asia-Pacífico, donde la infección por hepatitis B crónica es un factor etiológico importante. La evaluación de la eficacia y la seguridad de las nuevas opciones terapéuticas en una población de Asia-Pacífico es por lo tanto importante. Se realizó 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 de Asia-Pacífico, con carcinoma hepatocelular avanzado (irresecable o metastásico).

Entre el 20 de Septiembre 2005 y el 31 de Enero de 2007, a pacientes con carcinoma hepatocelular que no habían recibido terapia sistémica anteriormente y tenían la función hepática Child-Pugh clase A, fueron asignados al azar para recibir sorafenib oral (400 mg) o placebo dos veces al día en ciclos de 6 semanas, con la eficacia medida al final de cada período de 6 semanas. Los pacientes elegibles fueron estratificados por la presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica o diseminación extrahepática (o ambos), el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group, y la región geográfica. La aleatorización se llevó a cabo en el centro y en una proporción de 2:1 por medio de un sistema interactivo de respuesta de voz. No había un punto final primario predefinido; Se evaluaron la sobrevida global, el tiempo hasta la progresión (TTP), el tiempo hasta la progresión sintomática (TTSP), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la seguridad. Los análisis de eficacia se realizaron por intención a tratar.

Los resultados, 271 pacientes procedentes de 23 centros en China, Corea del Sur y Taiwán fueron incluidos en el estudio. De estos, 226 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental (n = 150) o con el grupo placebo (n = 76). La mediana de la sobrevida global fue de 6,5 meses (IC del 95%: 5,56-7,56) en los pacientes tratados con sorafenib, en comparación con 4,2 meses (3,75-5,46) en los que recibieron placebo (hazard ratio [HR] 0,68 [IC 95% 0,50-0,93]; P = 0,014). La mediana de TTP fue de 2,8 meses (2,63-3,58) en el grupo sorafenib en comparación con 1,4 meses (1,35-1,55) en el grupo placebo (HR 0,57 [0,42 a 0,79]; p = 0,0005).

Los eventos adversos raramente llevaron a la discontinuación.

Sorafenib es eficaz para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes de la región de Asia y el Pacífico, y es bien tolerado. Tomados en conjunto con los datos del ensayo: Protocolo de Evaluación Aleatorizado de Sorafenib en Carcinoma Hepatocelular (SHARP), sorafenib parece ser una opción adecuada para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado.

<sup>18</sup> Cheng AL, Kang YK 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 ENE; 10 (1): 25-34. Doi: 10.1016 / S1470-2045 (08) 70285-7. Epub 2008 16 de Dic.

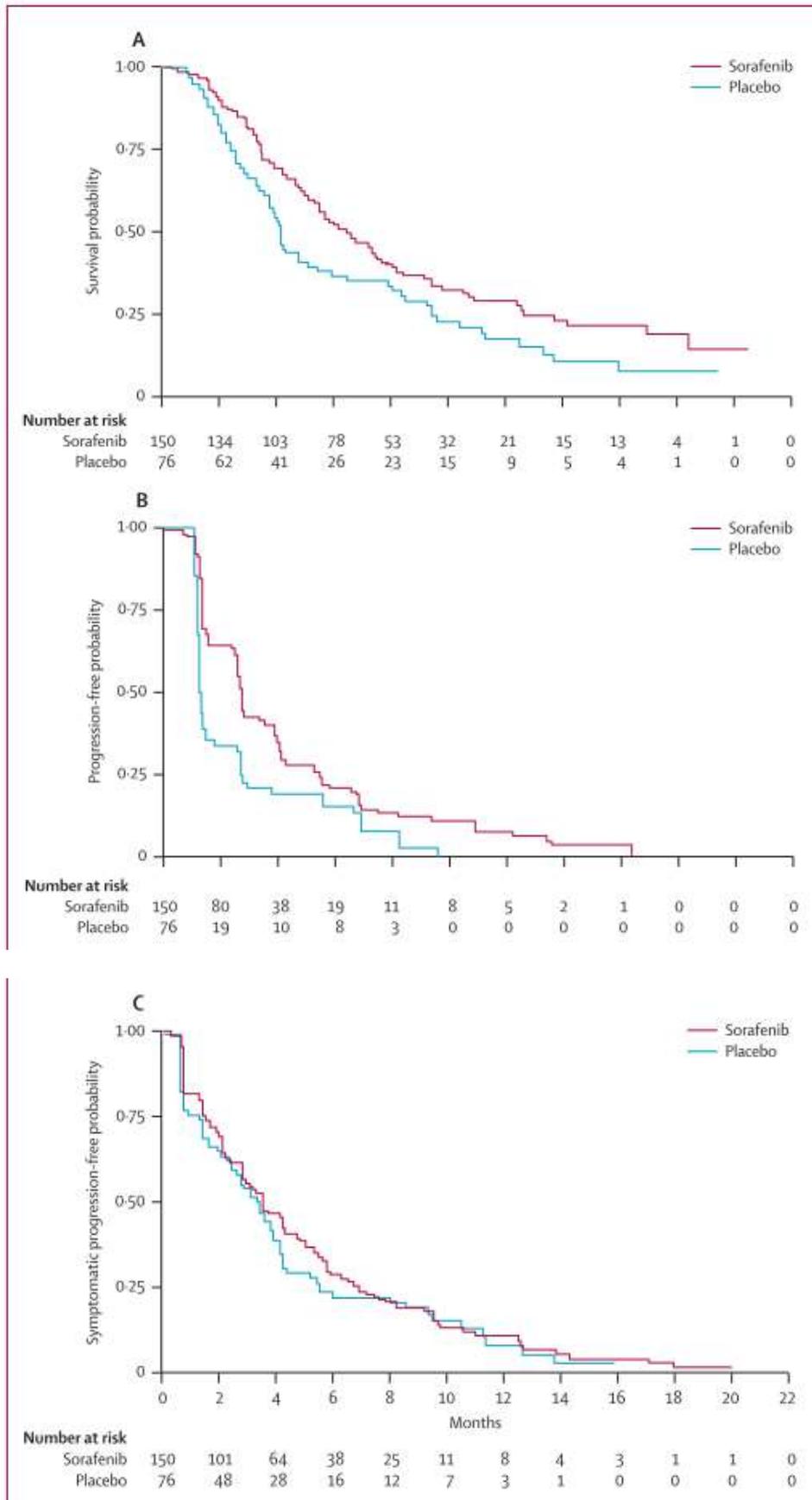


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival (A), time to progression (B), and time to symptomatic progression (C)



	Sorafenib group (n=150)	Placebo group (n=76)
Complete response	0 (0)	0 (0)
Partial response	5 (3.3)	1 (1.3)
Stable disease	81 (54.0)	21 (27.6)
Progressive disease	46 (30.7)	41 (54.0)
Not assessable	18 (12.0)	13 (17.1)
DCR, n (%; 95% CI)	53 (35.3; 27.7-43.6)	12 (15.8; 8.4-26.0)

DCR=disease control rate, defined as the proportion of patients who had a best response rating of complete response, partial response, or stable disease, which was maintained  $\geq 4$  weeks from the first manifestation of that rating.

**Table 2: Response rates by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors**

#### Comparando sorafenib vs. Placebo

- Mediana de la sobrevida global 6,5 meses frente a 4,2 meses ( $p = 0,014$ )
- 6 meses de sobrevida global en 53,3% frente a 36,7% ( $p = 0,014$ )
- Mediana de tiempo hasta la progresión radiológica 2,8 meses frente a 1,4 meses ( $p = 0,0005$ )
- Mediana de tiempo hasta progresión sintomática 3,5 meses frente a 3,4 meses (no significativo)
- Control de la enfermedad (mejor respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable mantenida durante  $\geq 4$  semanas), en el 35,3% frente al 15,8% ( $p = 0,0019$ , NNT=6)

#### Llovet JM, Ricci S et al. Sorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado<sup>19</sup>.

No existe terapia sistémica efectiva para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. Un estudio preliminar sugirió que el sorafenib, un inhibidor oral de multiquinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y Raf puede ser eficaz en el carcinoma hepatocelular. El método, en este ensayo multicéntrico, de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, se asignaron al azar 602 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no habían recibido tratamiento sistémico previo para recibir sorafenib (dosis de 400 mg dos veces al día) o placebo. Los resultados primarios fueron la sobrevida global y el tiempo hasta la progresión sintomática. Los resultados secundarios incluyeron el tiempo hasta la progresión radiológica y la seguridad.

Resultados, en el segundo análisis intermedio planificado, 321 muertes habían ocurrido, y el estudio se detuvo. La mediana de sobrevida global fue de 10,7 meses en el grupo con sorafenib y de 7,9 meses en el grupo placebo (proporción de riesgo en el grupo con sorafenib 0,69; intervalo de confianza del 95%: 0,55 a 0,87;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en el tiempo mediano a la progresión sintomática (4,1 meses frente a 4,9 meses, respectivamente,  $P = 0,77$ ). El tiempo mediano hasta la progresión radiológica fue de 5,5 meses en el grupo sorafenib y de 2,8 meses en el grupo placebo ( $P < 0,001$ ). Siete pacientes del grupo con sorafenib (2%) y dos pacientes del grupo placebo (1%) tuvieron una respuesta parcial y ningún paciente tuvo una respuesta completa.

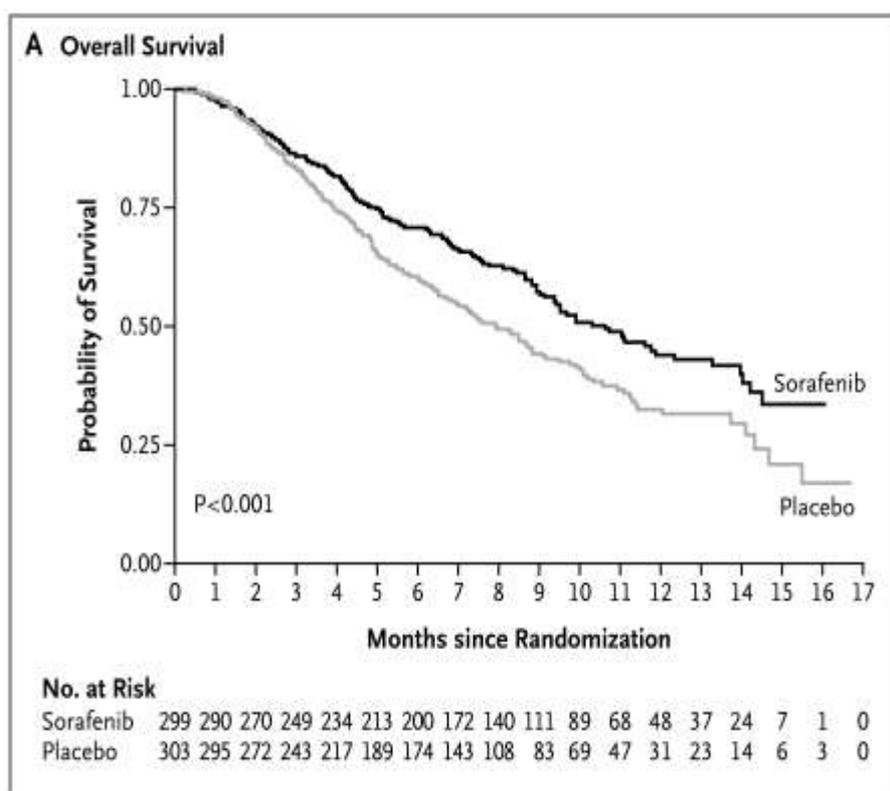
<sup>19</sup> Llovet JM, Ricci S et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 Jul 24; 359 (4): 378-90. doi: 10.1056 / NEJMoa0708857.

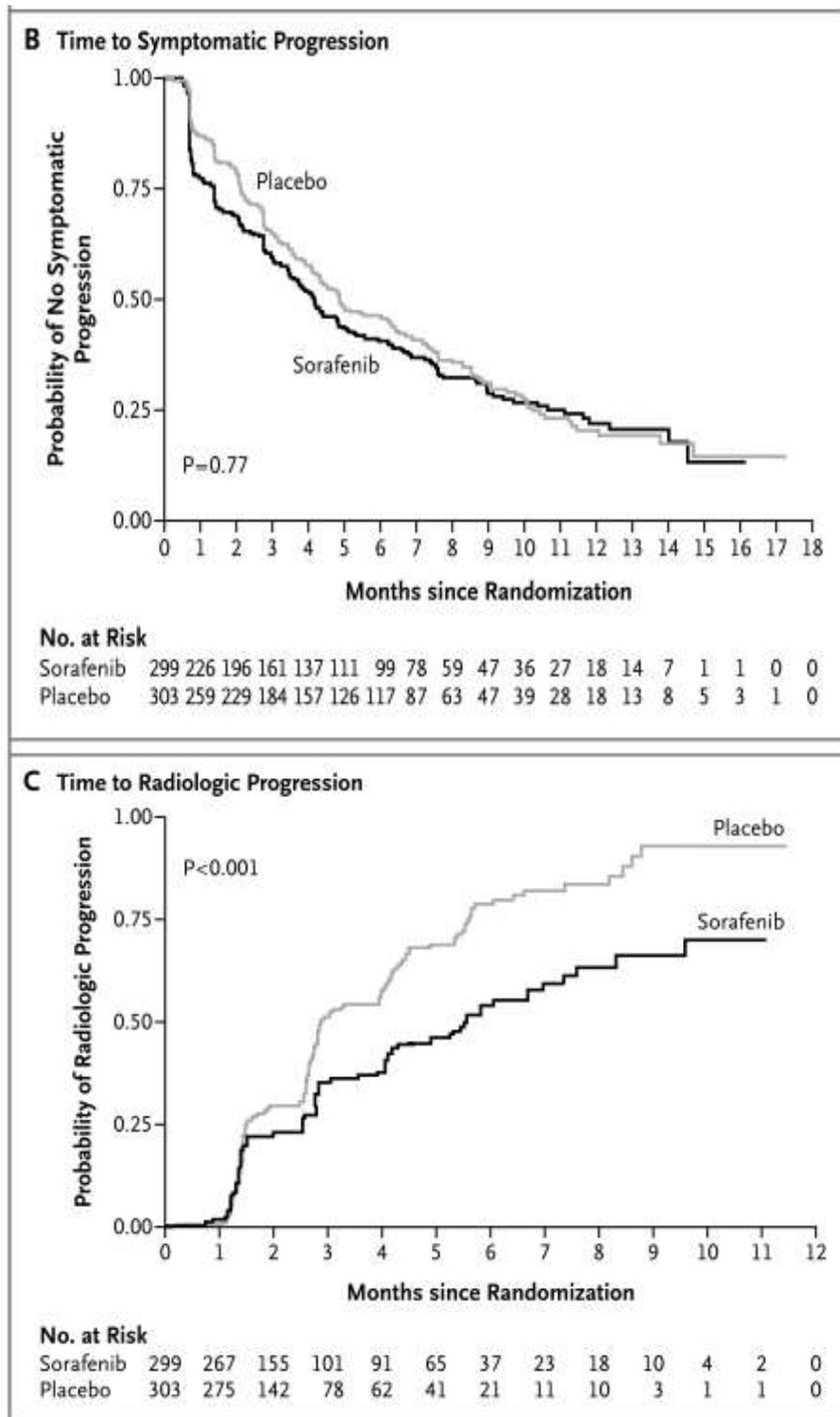


Los autores concluyeron que en los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, la mediana de sobrevida y el tiempo hasta la progresión radiológica fueron casi 3 meses más largos para los pacientes tratados con sorafenib que para los que recibieron placebo.

**Table 2. Summary of Efficacy Measures.\***

Outcome	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall survival (mo)			0.69 (0.55–0.87)	<0.001
Median	10.7	7.9		
95% CI	9.4–13.3	6.8–9.1		
1-yr survival rate (%)	44	33		0.009
Time to symptomatic progression (mo)†			1.08 (0.88–1.31)	0.77
Median	4.1	4.9		
95% CI	3.5–4.8	4.2–6.3		
Time to radiologic progression (mo)			0.58 (0.45–0.74)	<0.001
Median	5.5	2.8		
95% CI	4.1–6.9	2.7–3.9		
Level of response (%)‡				
Complete	0	0		NA
Partial	2	1		0.05
Stable disease	71	67		0.17
Disease-control rate (%)§	43	32		0.002





En base al ensayo clínico:

- El ocultamiento de la asignación no se indica
- 321 (53,3%) pacientes habían fallecido en el segundo punto de análisis planificado y el estudio terminó debido a una mejora en la supervivencia con sorafenib
- Comparando sorafenib vs. Placebo
  - Mediana de supervivencia global 10,7 frente a 7,9 meses ( $p < 0,001$ )
  - Mediana de tiempo hasta la progresión radiológica 5,5 meses frente a 2,8 meses ( $p < 0,001$ )



- Mediana de tiempo hasta progresión sintomática 4,1 meses frente a 4,9 meses (no significativo)
- Respuesta parcial en el 2% frente al 1% ( $p = 0,05$ )
- Ningún paciente tuvo respuesta completa

### VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

**Zhang X et al.** Sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado: una revisión sistemática<sup>20</sup>.

La terapia basada en sorafenib aumentó significativamente el riesgo de grado 3/4 de reacciones cutáneas en manos-pies, diarrea, fatiga y erupción/descamación.

Table 5. The toxicity effects of sorafenib in advanced HCC patients

Adverse events	No. of trials included	Sorafenib group		Placebo group		Pooled RR and 95% CI	P value
		Total events	Total patients	Total events	Total patients		
Grades 3 and 4							
HFSR	4	50	630	0	728	25.32 (6.15-104.09)	<0.0001
Diarrhea	4	49	630	16	728	3.56 (2.03-6.26)	<0.0001
Fatigue	4	33	630	22	728	1.93 (1.15-3.27)	0.01
Rash/desquamation	4	10	630	0	728	6.22 (1.44-26.89)	0.01
Hypertension	2	9	446	3	337	2.31 (0.66-8.05)	0.19
Nausea	4	5	630	7	728	0.85 (0.28-2.56)	0.77
Anorexia	2	3	434	6	604	0.78 (0.21-2.89)	0.71
Bleeding	2	5	344	4	351	1.25 (0.36-4.30)	0.72
All grades							
Alopecia	3	90	583	13	679	7.56 (4.05-14.11)	<0.0001
Rash/desquamation	3	100	583	71	679	1.65 (1.22-2.23)	0.001
Nausea	3	71	583	56	679	1.50 (1.07-2.09)	0.02
Hypertension	3	50	493	7	426	5.35 (2.41-11.88)	<0.0001
HFSR	3	171	583	20	679	9.60 (5.97-15.43)	<0.0001
Fatigue	3	136	583	102	679	1.66 (1.31-2.11)	<0.0001
Diarrhea	3	212	583	70	679	3.80 (2.95-4.89)	<0.0001
Anorexia	3	79	583	20	679	4.66 (2.84-7.65)	<0.0001
Vomiting	2	28	434	18	604	2.30 (1.30-4.05)	0.004
Liver dysfunction	2	2	446	2	377	0.69 (0.14-3.45)	0.65

HFSR: hand-foot skin reaction; RR: risk ratio.

**Peng S, Zhao Y et al.** Metanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto de Sorafenib en Carcinoma Hepatocelular avanzado<sup>21</sup>

Table 3. Summary of the risk ratio (RR) of adverse events in patients with HCC.

Adverse events	Risk ratio (RR)	95% CI	P value
Diarrhea	1.45	1.21-2.34	0.003
Hand-foot syndrome	5.40	1.8-16.2	0.003
Rash	3.21	1.65-6.26	0.001
Fatigue	1.70	1.30-2.23	0.000
Hypertension	0.67	0.32-1.42	0.299
Nausea	0.73	0.22-2.38	0.595
Vomiting	0.57	0.19-1.68	0.308
Neutropenia	0.28	0.02-3.60	0.328
Leukopenia	0.82	0.004-164.09	0.942

These pooled results were calculated from the included studies of reference of 30-34.

<sup>20</sup> Zhang X et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012 Oct; 11(5):458-66.

<sup>21</sup> Peng S, Zhao Y et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2014 Dec 2; nine (12):e112530. Doi: 10.1371/journal.pone.0112530. eCollection 2014.



**Cheng AL, Kang YK et al.** Eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes de la región de Asia-Pacífico con carcinoma hepatocelular avanzado: fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo<sup>22</sup>.

Los eventos adversos relacionados con el fármaco de grado 3/4 más frecuentemente notificados en los 149 pacientes evaluables tratados con sorafenib fueron la reacción cutánea mano-pie (HFSR, 16 pacientes [10,7%]), diarrea (nueve pacientes [6,0%]), y la fatiga (cinco pacientes [3,4%]). Los eventos adversos más comunes que resultan en reducciones de la dosis fueron HFSR (17 pacientes [11,4%]) y diarrea (11 pacientes [7,4%]); estos eventos adversos raramente llevaron a la discontinuación.

	Sorafenib group (n=149)		Placebo group (n=75)	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Drug-related, n (%)*				
HFSR	67 (45.0)	16 (10.7)	2 (2.7)	0 (0)
Diarrhoea	38 (25.5)	9 (6.0)	4 (5.3)	0 (0)
Alopecia	37 (24.8)	..	1 (1.3)	..
Fatigue	30 (20.1)	5 (3.4)	6 (8.0)	1 (1.3)
Rash/desquamation	30 (20.1)	1 (0.7)	5 (6.7)	0 (0)
Hypertension	28 (18.8)	3 (2.0)	1 (1.3)	0 (0)
Anorexia	19 (12.8)	0 (0)	2 (2.7)	0 (0)
Nausea	17 (11.4)	1 (0.7)	8 (10.7)	1 (1.3)
Dose reduction, n (%)†	46 (30.9)		2 (2.7)	
HFSR	17 (11.4)	..	0 (0)	..
Diarrhoea	11 (7.4)	..	0 (0)	..
Discontinuation, n (%)‡	29 (19.5)		10 (13.3)	
Haemorrhage, upper GI	4 (2.7)	..	3 (4.0)	..
Ascites	4 (2.7)	..	2 (2.7)	..
Fatigue	4 (2.7)	..	0 (0)	..
Liver dysfunction	1 (0.7)	..	2 (2.7)	..

HFSR=hand-foot skin reaction; GI=gastrointestinal tract. \*Drug-related adverse events in ≥10% of patients in any study group. †Adverse events causing dose reduction ≥5% of patients in any study group. ‡Adverse events causing discontinuation ≥2.5% of patients in any study group.

**Table 3: Drug-related adverse events, dose reductions, and discontinuations**

**Llovet JM, Ricci S et al.** Sorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado<sup>23</sup>.

La diarrea, la pérdida de peso, la reacción cutánea mano-pie y la hipofosfatemia fueron más frecuentes en el grupo con sorafenib.

<sup>22</sup> Cheng AL, Kang YK 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 ENE; 10 (1): 25-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 16 de Dic.

<sup>23</sup> Llovet JM, Ricci S et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24; 359 (4): 378-90. Doi: 10.1056/NEJMoa0708857.



**Table 3. Incidence of Drug-Related Adverse Events (Safety Population).\***

Adverse Event	Sorafenib (N = 297)			Placebo (N = 302)			P Value	
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Overall incidence	80			52				
Constitutional symptoms								
Fatigue	22	3	1	16	3	<1	0.07	1.00
Weight loss	9	2	0	1	0	0	<0.001	0.03
Dermatologic events								
Alopecia	14	0	0	2	0	0	<0.001	NA
Dry skin	8	0	0	4	0	0	0.04	NA
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0	<0.001	<0.001
Pruritus	8	0	0	7	<1	0	0.65	1.0
Rash or desquamation	16	1	0	11	0	0	0.12	0.12
Other	5	1	0	1	0	0	<0.001	0.12
Gastrointestinal events								
Anorexia	14	<1	0	3	1	0	<0.001	1.00
Diarrhea	39	8	0	11	2	0	<0.001	<0.001
Nausea	11	<1	0	8	1	0	0.16	0.62
Vomiting	5	1	0	3	1	0	0.14	0.68
Voice changes	6	0	0	1	0	0	<0.001	NA
Hypertension	5	2	0	2	1	0	0.05	0.28
Liver dysfunction	<1	<1	0	0	0	0	0.50	0.50
Abdominal pain not otherwise specified	8	2	0	3	1	0	0.007	0.17
Bleeding	7	1	0	4	1	<1	0.07	1.00

## AEMPS<sup>24</sup>

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva/hipertensión.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

**Tabla 1: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección	foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	angioedema	

<sup>24</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Sorafenib. Fecha de acceso abril 2017.



Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia	deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		depresión			
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía°
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos		insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales*		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	hepatitis inducida por fármacos *	

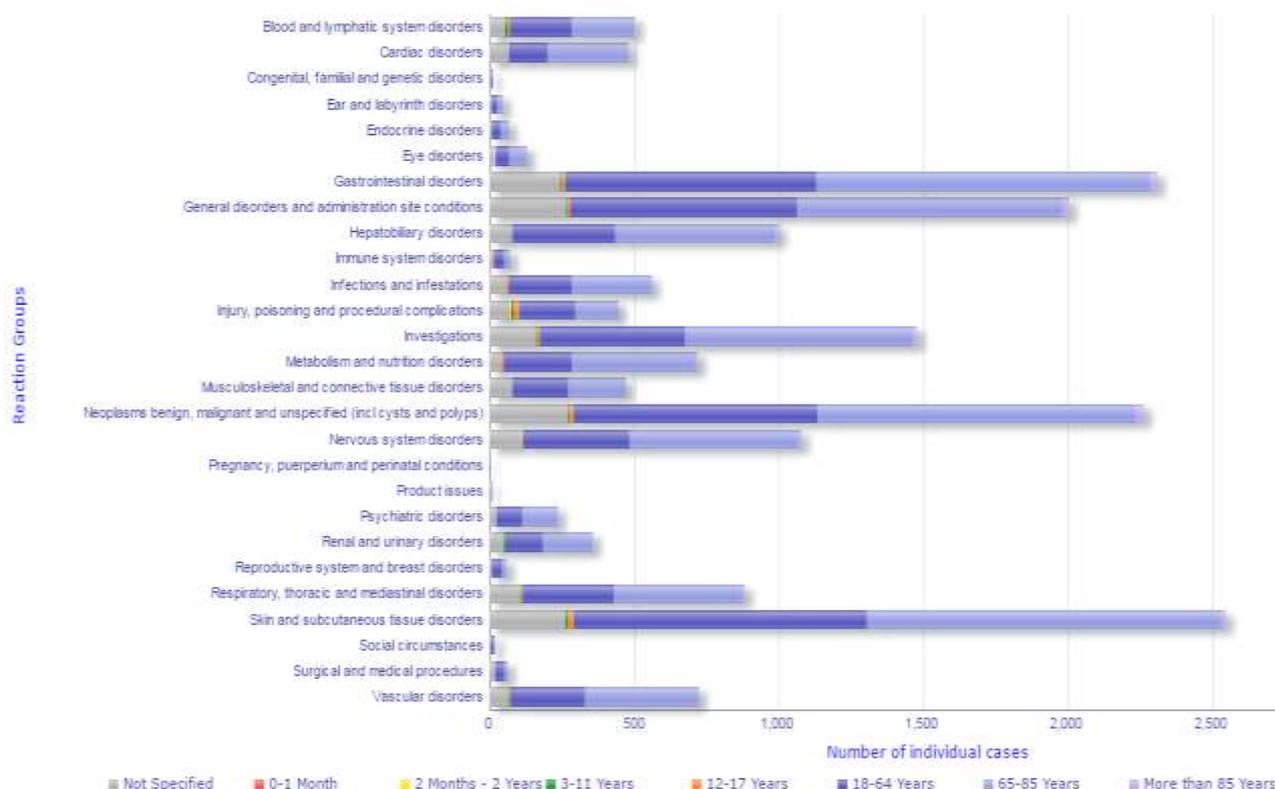


Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pic** eritema prurito	queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	eccema eritema multiforme	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal proteinuria		síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

**EMA<sup>25</sup>**

La Agencia Europea de Medicamentos menciona las presuntas reacciones adversas mediante el número de casos individuales identificados en el EudraVigilance para Sorafenib:

<sup>25</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Fecha de acceso abril 2017. Disponible en <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>



## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

### 9.1 Costo

- Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de Hepatocarcinoma en el Perú<sup>26</sup> y proyección de población INEI – 2018<sup>27</sup>, siendo 2058 casos anuales estimados para el país para el año 2018

Teniendo en cuenta el estadio clínico al diagnóstico<sup>28</sup> y afiliación al Seguro Integral de Salud<sup>29</sup> (SIS) a junio del 2017, se obtendría 1115 casos al año

- Estimación del costo anual con Sorafenib:

Medicamento	N° Casos	Costo/unidad (S/)	Costo (S/) Día*	Costo (S/) Mensual	Costo (S/) 9 meses	Costo (S/) Anual
Sorafenib 200mg tableta	1	166.65 <sup>30</sup>	666.6	19,998	179,982	239,976
Sorafenib 200mg tableta	1115	166.65 <sup>31</sup>	743,259	22 297,770	<b>200 679,930</b>	<b>267 573,240</b>
					Diferencia Δ de tres meses	<b>66 893,310</b>

\* Sorafenib 400mg dos veces al día

<sup>26</sup> Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS).

<sup>27</sup> Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

<sup>28</sup> Información de Cáncer por estadio clínico. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. INEN 2010.

<sup>29</sup> Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

<sup>30</sup> SEACE. Precio Sorafenib (12/2016) EsSalud. Fecha de acceso mayo 2017

<sup>31</sup> SEACE. Precio Sorafenib (12/2016) EsSalud. Fecha de acceso mayo 2017



## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. Agencia Regulatorias:

FDA<sup>32</sup>. Sorafenib:

- Carcinoma de hígado, irresecable
- Tumor maligno de la glándula tiroides, metastásico o localmente avanzado, refractario al yodo radiactivo
- Carcinoma de células renales, avanzado

AEMPS<sup>33</sup>. Sorafenib:

- Está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.
- En el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

**b. Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos<sup>34</sup>** En la 20ª Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra Sorafenib.

### c. PNUME

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>35</sup> no se encuentra incluido el medicamento Sorafenib 200mg tableta.

## XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica el Equipo Técnico acuerda no incluir al medicamento Sorafenib 200mg tableta para tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásico en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por el escaso margen en la ganancia de supervivencia global de 2.8 meses y por el impacto presupuestal que podría comprometer la sostenibilidad financiera del sistema público de salud.

<sup>32</sup> Food and Drug Administration (FDA). Sorafenib. Fecha de acceso abril 2017.

<sup>33</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Sorafenib. Fecha de acceso abril 2017.

<sup>34</sup> WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. Junio 2017.

<sup>35</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: abril 2017