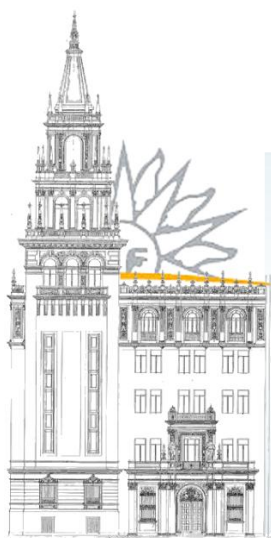


Noviembre 2011

**USO DEL SORAFENIB EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA
AVANZADO**



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
URUGUAY

EVALUACIÓN
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS

Informe Público

IP 11-011-003



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de decidir la incorporación de de **Sorafenib (Nexavar®)** para el tratamiento del Hepatocarcinoma avanzado Terapéutico de Medicamentos.

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor: Alejandra Croci

Supervisión Científica: Alicia Alemán

Revisión Clínica: Lucía Delgado¹

Coordinación General: Ana Pérez

Edición del documento: Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre que sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¹Profesora titular de la Cátedra de Oncología de la Facultad de Medicina – Universidad de la República.



Tabla de contenido

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Objetivos.....	7
Metodología.....	7
<i>Estrategia y criterios de búsqueda</i>	7
<i>Criterios de inclusión de estudios</i>	7
<i>Selección de estudios</i>	7
<i>Evaluación de calidad</i>	7
<i>Extracción de datos</i>	7
Resultados.....	8
<i>Resultados de eficacia</i>	9
<i>Sobrevida global (SG)</i>	9
<i>Tiempo para la progresión de la enfermedad</i>	9
<i>Tasa de respuesta</i>	10
<i>Mediana de sobrevida (en meses)</i>	10
<i>Resultados de seguridad</i>	11
<i>Eventos adversos</i>	11
<i>Guías de manejo clínico e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías</i>	12
Discusión y conclusiones.....	13
Bibliografía.....	15



USO DEL SORAFENIB EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA AVANZADO

Resumen

Introducción. El carcinoma hepatocelular ocupa el séptimo lugar en frecuencia y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. La media de edad al momento del diagnóstico es de 50-60 años. En Uruguay la incidencia es de aproximadamente 100 nuevos casos por año. Es de pronóstico muy pobre ya que las tasas de supervivencia a largo plazo no superan el 3% a 5%.

Objetivos. Determinar la eficacia y seguridad de Sorafenib solo o asociado a otros fármacos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado. Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados en bases electrónicas Cochrane, Pubmed y Lilacs, que compararan ramas de tratamiento con y sin Sorafenib.

Resultados. Se seleccionó una revisión sistemática y tres Ensayos Clínicos Aleatorizados. La diferencia en la mediana de supervivencia entre el grupo tratado y control es de 2.3 a 7.2 meses en los estudios que muestran diferencias significativas en este parámetro. El tiempo a la progresión de la enfermedad fue mayor en el grupo tratado (HR 0.58, IC95% 0.49-0.69). También se observa un aumento de eventos adversos como el síndrome mano-pie (RR 10.60, IC95% 2.4-46.4), la fatiga y la diarrea.

Discusión. Los resultados analizados muestran un incremento en la Supervivencia Global y en el Tiempo para la Progresión de la Enfermedad, así como en la ocurrencia de eventos adversos como el Síndrome Mano-Pie.

Conclusiones. El Sorafenib ha demostrado ser un fármaco eficaz para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes en los que la cirugía o los tratamientos locorregionales han fallado o no están indicados. Considerando que la Supervivencia Global es la medida de eficacia más relevante en ensayos clínicos oncológicos (disminución en el riesgo de morir) y teniendo en cuenta los márgenes de superioridad en la mediana del tiempo de supervivencia consideramos que Sorafenib deberá ser evaluado desde un punto de vista fármaco económico antes de poder realizar alguna recomendación sobre su inclusión al FTM.



EFFICACY AND SAFETY OF SORAFENIB FOR THE TREATMENT OF ADVANCED HEPATOCARCINOMA

Abstract

Introduction. Hepatocellular carcinoma is the seventh most common cancer and the third leading cancer-related cause of death in the world. The patient's mean age at diagnosis is 50-60 years old. In Uruguay, there are approximately 100 new cases per year. Prognosis is very poor, long-term survival rates do not exceed 3% to 5%.

Objectives. To determine the efficacy and safety of sorafenib (alone or in combination with other drugs) for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.

Methodology. A scientific literature search was performed looking for systematic reviews and randomized clinical trials (RCTs) published in electronic databases such as: Cochrane, Pubmed and Lilacs, comparing treatments for advanced hepatocellular carcinoma with and without Sorafenib. All publications were studied and its quality assessed

Results. One systematic review and three RCTs were found. The difference in median survival between treated and control group was statistically significant: 2.3 to 7.2 months. Time to disease progression was also higher in the group treated with Sorafenib (HR 0.58, IC95% 0.49-0.69). Additionally, there was an increase in adverse events such as hand-foot syndrome (RR 10.60, IC95% 2.4-46.4), fatigue and diarrhea.

Discussion. Results support an increase in the overall survival rate of the Sorafenib patients and a decrease of the progression of the disease as well as more frequent adverse events such as the hand-foot syndrome.

Conclusions. Sorafenib has proven to be an effective drug for treating advanced hepatocellular carcinoma in patients for whom surgery or localized treatments have failed or are contraindicated. Considering that overall survival rate is the most relevant measure to assess the efficacy of a treatment in cancer clinical trials (decreased risk of death) and taking into account the small margin of superiority in the median survival time, Sorafenib should have an pharmaco-economic evaluation before deciding on its inclusion into the Uruguayan National Formulary.



Introducción

Características de la enfermedad y contexto epidemiológico

El carcinoma hepatocelular ocupa el séptimo puesto en incidencia y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo en el 2002 (Parkin DM y cols., 2005). Presenta una alta incidencia en países asiáticos como China y Corea. La media de edad al momento del diagnóstico es de 50-60 años y la relación hombre-mujer es de 7:1. En Uruguay la incidencia es de aproximadamente 100 nuevos casos por año (Barrios E y cols., 2008). Es de pronóstico muy pobre ya que las tasas de sobrevida no superan el 3% a 5%.

Se ha descrito una fuerte asociación con factores de riesgo como las hepatitis virales crónicas, las hepatopatías de origen genético, el consumo de alcohol, el tabaquismo y enfermedades metabólicas, entre otras.

Los principales tratamientos potencialmente curativos son la resección quirúrgica previa valoración de la operabilidad y resecabilidad y el trasplante hepático. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada y no son candidatos para el tratamiento quirúrgico, presentando una sobrevida mediana de pocos meses con el tratamiento sistémico.

Dentro de las opciones de tratamiento sistémico se encuentra el Sorafenib. Este fármaco, es un inhibidor multiquinasa de administración oral que bloquea la angiogénesis y la proliferación celular. Sus blancos terapéuticos incluyen varios receptores con actividad tirosina quinasa tales como los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2, y 3 (VEGFR 1, 2 y 3) y las quinasas de serina treonina B- Raf y Raf 1.

Descripción de las tecnologías en evaluación

Nombre comercial:	Nexavar®
Forma farmacéutica:	Comprimidos recubiertos
Vía de administración:	Oral
Laboratorio:	Bayer S.A.
Indicaciones terapéuticas:	Antineoplásico indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado y carcinoma hepatocelular no operable.



Objetivos

Determinar la eficacia y seguridad de Sorafenib solo o asociado a otros fármacos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Metodología

Estrategia y criterios de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas como Pubmed, Cochrane y Lilacs. Asimismo se realizó una búsqueda en las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías y financiadores de salud. La búsqueda se realizó sin restricción de idioma. Las palabras claves incluidas fueron “Sorafenib”, “hepatocelular” “metastatic” “advanced”, “unresectable” y se filtró por “Randomized Controlled Trial” y “review”, “metaanalysis”. Se revisaron adicionalmente referencias de los estudios encontrados. La última búsqueda fue realizada el 25/09/2011

Criterios de inclusión de estudios

Se tomaron como criterios de inclusión artículos de Estudios Clínicos Aleatorizados (ECAS) o revisiones sistemáticas (RS) de ECAS que comparen una rama conteniendo Sorafenib solo o combinado versus otra rama idéntica sin Sorafenib. También se incluyeron las Evaluaciones de Tecnologías encontradas en las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías y financiadores de salud.

Selección de estudios

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Evaluación de calidad

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration (Recommendations for Assessing Risk of Bias), considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins JP, 2008). Se utilizó además la Escala de Jadad.

Extracción de datos

Se realizó la elaboración de una tabla de evidencia incluyendo características de la población, intervención y resultados. Cuando fuera posible se plantea la realización de actualizaciones o elaboraciones a novo de meta-análisis.



Resultados

Como resultado de la búsqueda bibliográfica en las bases electrónicas anteriormente mencionadas, se obtuvieron 2 revisiones sistemáticas (RS) y 18 ECAS. Luego de aplicados los criterios de inclusión, se obtuvo 1 RS (Zhang T y cols., 2010) y 3 ECAS (Abou-Alfa GK y cols., 2010) (Cheng AL y cols., 2009) (Llovet JM y cols., 2008) incluidos ya en la revisión sistemática. No se encontraron ECAS posteriores a aquellas incluidas en la RS. Existe una cuarta ECA publicada recientemente que incluyó 458 pacientes asiáticas portadoras de Hepatocarcinoma irreseccable y que mostraron una necrosis tumoral igual o mayor al 25% luego de quimioembolización transarterial (población diferente a la de los estudios previos) (Kudo M y cols., 2011). Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con Sorafenib o placebo, no observándose beneficio con esta droga.

Se realizaron análisis críticos de los artículos por dos revisores independientes. La RS resultó de calidad metodológica aceptable pero fue necesario obtener los estudios aleatorizados incluidos en la misma a texto completo para evaluar algunos resultados de interés no reportados.

La calidad metodológica de la ECAS fue moderada en la mayoría de los casos.

Se tomaron como puntos finales de interés para la elaboración del meta-análisis:

- ✓ Sobrevida global
- ✓ Tiempo para la progresión de la enfermedad
- ✓ Tasa de respuesta
- ✓ Mediana de sobrevida
- ✓ Eventos adversos grado 3-4

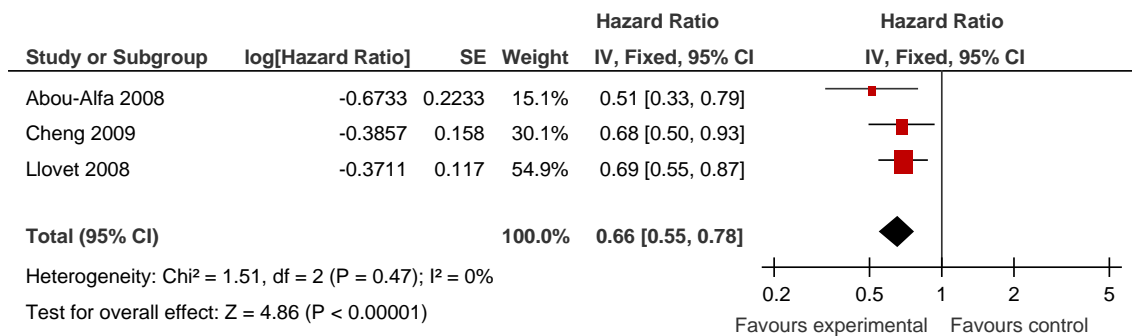
Los estudios encontrados realizaron las siguientes comparaciones: Sorafenib Vs placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no recibieron tratamiento previo (Llovet JM y cols., 2008), Sorafenib vs placebo en pacientes que habían sido previamente tratados con quimioterapia y que progresaron (Cheng 2009) y Doxorubicin mas Sorafenib o más placebo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo (Abou-Alfa GK y cols., 2010). El meta análisis analizado incluye estos tres estudios. Los 3 estudios incluyeron pacientes con PS 0-2 y función hepática Child Pugh Clase A.



Resultados de eficacia

Sobrevida global (SG)

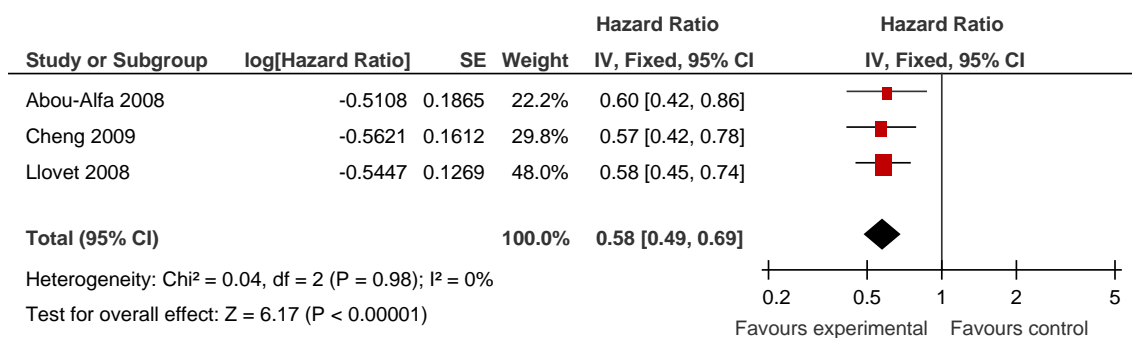
Tabla 1. Resultados del meta-análisis para la supervivencia global analizado por riesgo relativo



SE: Error Estándar, CI: Intervalo de confianza, df: grados de libertad.

El meta-análisis muestra que existe un aumento estadísticamente significativo de la Supervivencia Global en los pacientes tratados con Sorafenib.

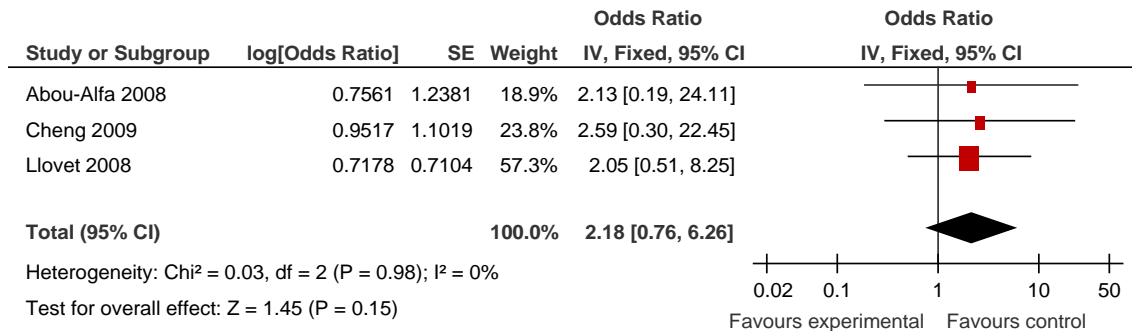
Tiempo para la progresión de la enfermedad



El meta-análisis muestra un incremento significativo del tiempo para la progresión de la enfermedad para la rama tratada con Sorafenib.



Tasa de respuesta



Los meta-análisis presentados muestra que existe una sobrevida global y una sobrevida libre de progresión mayor en los pacientes tratados con Sorafenib que en los que reciben tratamiento estándar (siendo el incremento estadísticamente significativo) En lo que refiere a la tasa de respuesta no hay diferencias estadísticamente significativas para los pacientes tratados con Sorafenib.

Es interesante analizar la mediana de sobrevida para estos pacientes que tienen un incremento de sobrevida global

Mediana de sobrevida (en meses)

	Mediana grupo Sorafenib*	IC 95%	Mediana grupo Control	IC 95%
Abou Alfay cols. 2008	13.7	8.9-no alcanzado	6.5	4.5-9.9
Cheng y cols. 2009	6.5	5.56-7.56	4.2	3.75-5.46
Llovet y cols. 2008	10.7	S/D	7.9	S/D

*en meses, S/D sin datos, IC 95% intervalo de confianza del 95%.

El incremento en la mediana de sobrevida es de 7.2, 2.3 y 2.9 meses siendo estadísticamente significativa (de acuerdo a los datos aportados) para el estudio de Cheng y col. y Abou Alfa. Y cols.

El estudio de Llovet y cols aporta los datos de IC 95% para el Hazard Ratio. El HR en el grupo Sorafenib fue 0.69; IC95% [0.55- 0.87]; P<0.001), es decir hay un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida correspondiente a una reducción del riesgo de morir del 31%.

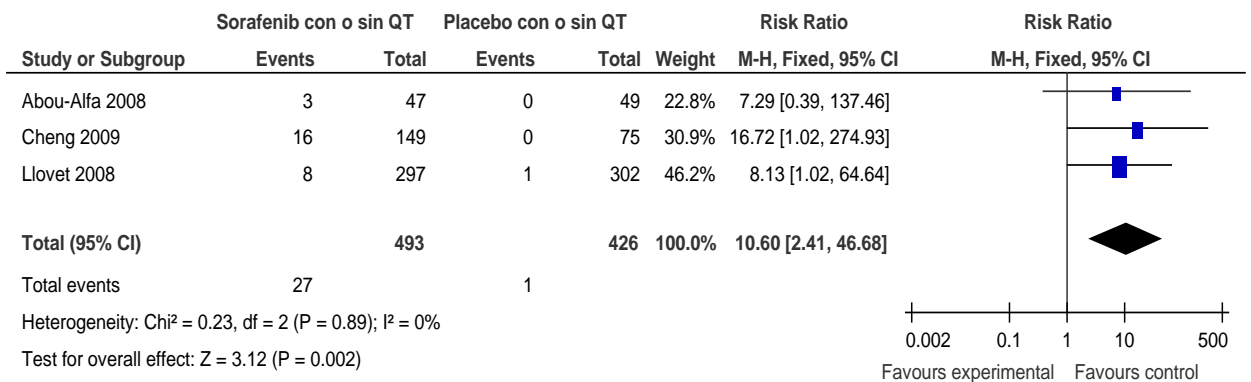


Resultados de seguridad

Eventos adversos

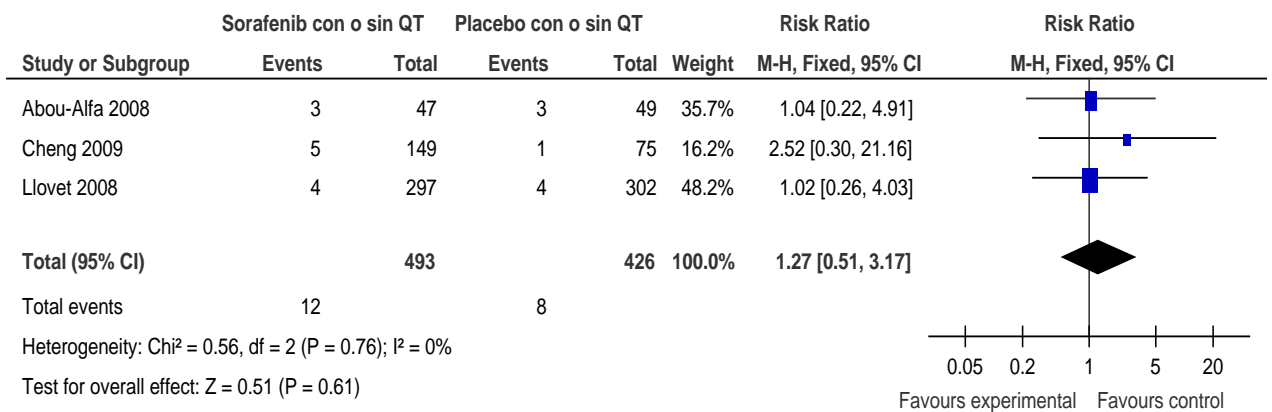
Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie es un efecto secundario (eritrodistesia palmoplantar) que se caracteriza como una dermatitis ulcerativa, dolor y cambios dermatológicos que pueden afectar la vida diaria dependiendo de su intensidad (grado 1 al 3).



El meta-análisis muestra un aumento significativo de la ocurrencia del Síndrome mano-pie en el grupo tratado con Sorafenib.

Fatiga



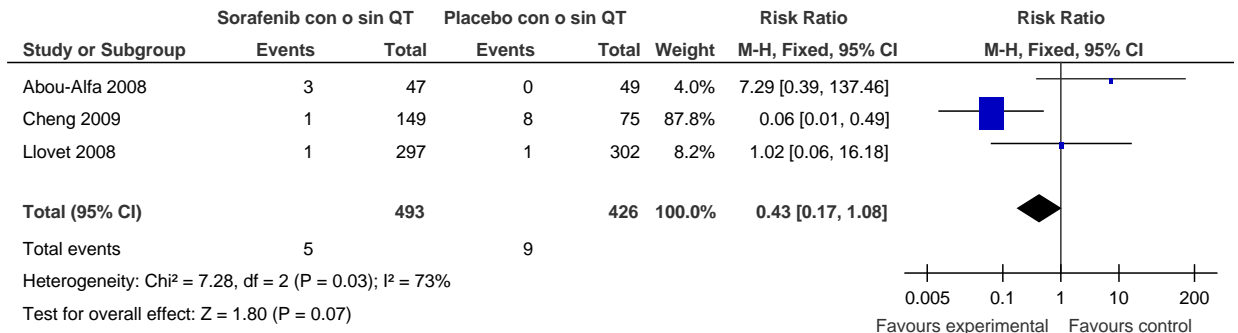


EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

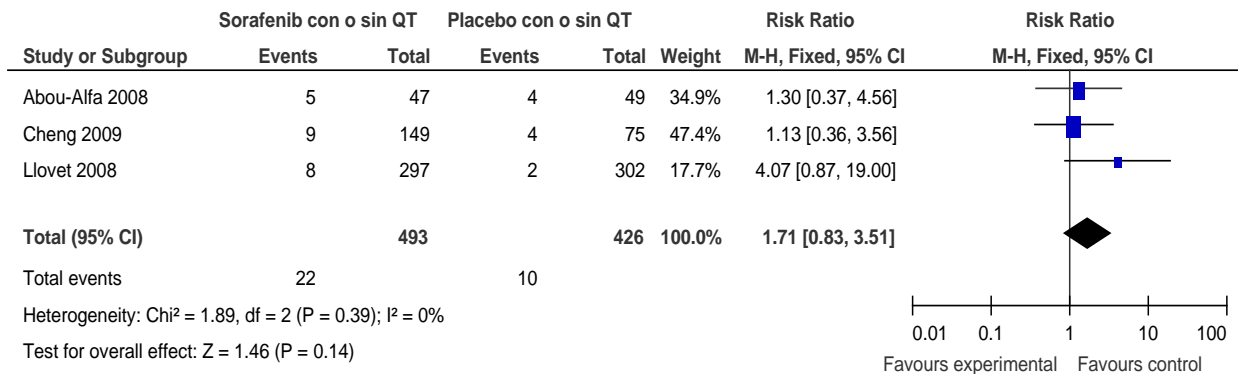
USO DEL SORAFENIB EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA AVANZADO

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Náuseas



Diarrea



Los meta-análisis presentados muestran que no existen cambios estadísticamente significativos para los eventos fatiga, náuseas y diarrea entre la rama con Sorafenib y la rama control. En cambio se observa un incremento significativo para el síndrome mano-pie en el grupo que recibió Sorafenib.

Guías de manejo clínico e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías

National Institute for Health and Clinical Excellence (guía de evaluación de tecnología 189)

Informe publicado en la página web del NICE (NICE, 2010):

Dicho informe concluye que el tratamiento con Sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma avanzado en quienes las terapias quirúrgicas o locorregionales han fallado no es un uso costo-efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud. Asimismo establece que los pacientes que actualmente estén recibiendo Sorafenib para el hepatocarcinoma avanzado deberían tener la oportunidad de continuar con el tratamiento hasta que su médico considere adecuado la interrupción de la medicación.



Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)

Informe publicado en la página web del Instituto, en el año 2008. (INESSS, 2008)

En términos farmacoeconómicos, el costo por año de vida ganado con Sorafenib en comparación con el mejor cuidado de apoyo, es muy alto.

Para las personas con carcinoma hepatocelular, el pronóstico es pobre. En la mayoría de los casos, el cáncer se diagnostica en una etapa avanzada de la enfermedad y la supervivencia mediana es de 6 meses a 20 meses aproximadamente. Aunque el Sorafenib prolonga la supervivencia global de estas personas, el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida es en cierta medida aún incierto. Por lo tanto, teniendo en cuenta todos los criterios de la Ley, el Consejo recomendó no incluir Sorafenib a las listas de medicamentos, ya que no cumple con los criterios económicos y farmacoeconómicos.

Discusión y conclusiones

Los resultados analizados muestran que la utilización de Sorafenib asociado o no a otros regímenes de quimioterapia incrementa la Sobrevida Global así como el Tiempo para la Progresión de la enfermedad.

El Síndrome mano-pie presenta un aumento significativo en pacientes tratados con Sorafenib. El resto de los eventos adversos analizados como fatiga, diarrea y náuseas no aumentan de forma estadísticamente significativa.

En las guías de la FDA (FDA, 2007) y EMA (EMA, 2005b) sobre los puntos finales utilizados en la evaluación de fármacos oncológicos en ensayos clínicos, se indican las fortalezas y debilidades de las distintas variables. La SG es el punto final más relevante en ensayos clínicos oncológicos, debido a su evidente relación con el impacto clínico que significa el aumento en el tiempo de vida del paciente. Debido a esto, es la variable preferida al momento de evaluar el beneficio que produce un nuevo fármaco para el tratamiento del cáncer, cuando sea posible determinarla. Sin embargo siempre es necesario considerar esta variable en relación a los efectos adversos y la calidad de vida.

Consideraciones farmacoeconómicas

Este fármaco incrementa la sobrevida global de los pacientes portadores de carcinoma hepatocelular avanzado de acuerdo a la evidencia analizada. No obstante eso, el aumento en la mediana de sobrevida con Sorafenib, en promedio, es de 4,1 meses.

El laboratorio aportó los datos económicos con una estimación del costo del tratamiento en [REDACTED] ([REDACTED]). A este costo se debe agregar los gastos generados por el tratamiento del síndrome mano-pie y otros costos asociados a la administración de la droga.

Una estimación global de costos (considerando sólo los gastos generados por el medicamento) resulta en [REDACTED] por año de vida ganado.



Conclusiones

De acuerdo a la evidencia analizada, el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado adicionando Sorafenib a la terapia estándar ha demostrado un aumento de la Sobrevida Global (rango de incremento de medianas entre 3 y 7 meses) y la Sobrevida libre de progresión. Se ha encontrado además un aumento en la ocurrencia de un efecto adverso, el síndrome mano-pie.

Considerando los beneficios de eficacia que aporta Sorafenib en relación a la terapéutica actual y las recomendaciones de las Agencias de Evaluación de Tecnologías, se recomienda realizar una evaluación económica para decidir su posible inclusión en el FTM. Se deberá estar atento a nuevas investigaciones en marcha y por publicarse que puedan aportar mayor evidencia en relación a la eficacia y seguridad de esta terapéutica.

El Sorafenib ha demostrado ser un fármaco eficaz para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes en los que la cirugía o los tratamientos locorregionales han fallado o no están indicados. Considerando que la Sobrevida Global es la medida de eficacia más relevante en ensayos clínicos oncológicos (disminución en el riesgo de morir) y teniendo en cuenta los márgenes de superioridad en la mediana del tiempo de sobrevida consideramos que Sorafenib deberá ser evaluado desde un punto de vista fármaco-económico antes de poder realizar alguna recomendación sobre su inclusión al FTM.



Bibliografía

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J. Doxorubicin plus Sorafenib vs Doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. [Journal] // JAMA. - Noviembre 17, 2010. - 19 : Vol. 304.

AHRQ Agencia de Investigación en Salud y Calidad [Online]. - 2005. - <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>.

Barrios E, Vassallo JA, Alonso R, Garau M, Musetti C. III Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay 2002-2006. http://www.urucan.org.uy/uilayer/ve/Atlas_Inc_2002_2006.pdf

ChengAL, Kang YK, ChenZ, Tsao CJ, Qin S, Kim JS y cols. 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 [Journal] // The Lancet. - Enero 2009. - Vol. 10. - pp. 25-34.

EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Online]. - 2005b. - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.

EMA Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [Online]. - Julio 27, 2005a. - Mayo 20, 2011. - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.

FDA Guidance for Industry CLinical Trial Endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [Online]. - mayo 2007. - Mayo 20, 2011. - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.

INESSS Carcinoma Hepatocelular, aspectos económicos y farmacoeconómicos [Report] : Avis au Ministre / Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). - 2008. - [http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&no_cache=1&L=0&user_inessscapsules_pi1\[uid\]=732&user_inessscapsules_pi1\[onglet\]=1&user_inessscapsules_pi1\[onglet\]=0](http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&no_cache=1&L=0&user_inessscapsules_pi1[uid]=732&user_inessscapsules_pi1[onglet]=1&user_inessscapsules_pi1[onglet]=0).

Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama Ty cols. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. [Eur J Cancer](http://www.eurjcan.com). 2011 Sep;47(14):2117-27.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JFy cols. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [Journal] // The New England Journal of Medicine. - Julio 24, 2008. - pp. 378-90.



NICE Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [Report] / National Institut for Health and Clinical Excellence. - 2010.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12991/48708/48708.pdf>

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cáncer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108

Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Wang D, Gao H. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. [Journal] // Anti-cancer Drugs. - 2010. - 3 : Vol. 21.