

SORAFENIB

en carcinoma hepatocelular

(Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)
25/Junio/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Sorafenib

Indicación clínica solicitada: Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular Avanzado

Autores / Revisores: M^a Ángeles Castro Vida / Begoña Muros / José Manuel Fernández Ovies
Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existen conflictos de intereses. -Ver declaración en anexo al final del informe-.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Sorafenib

Nombre comercial: Nexavar[®]

Laboratorio: Bayer

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la proteinkinasa. Código ATC: L01XE

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Medicamento DH (de Diagnóstico Hospitalario).

Vía de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMEA.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
NEXAVAR 200 mg, comprimidos recubiertos	112	6543641	33,38 €	32,96

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Inhibe el crecimiento tumoral y reduce la angiogénesis. 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 quinazas son quinazas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.¹

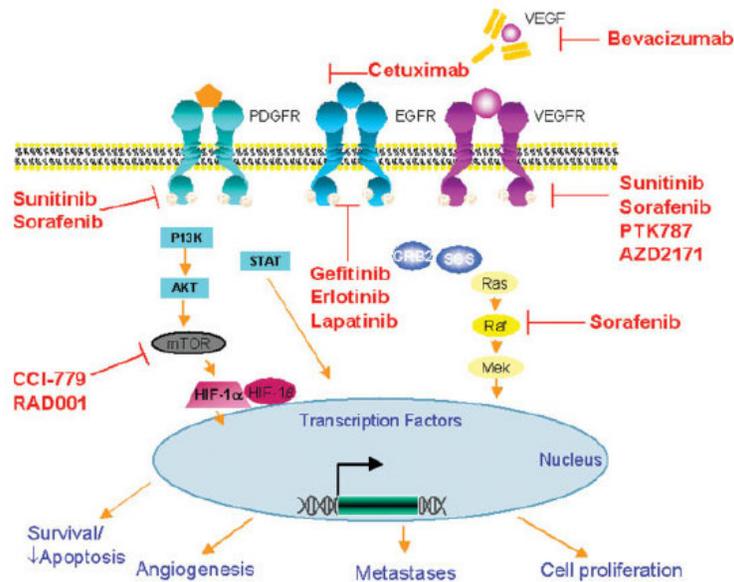


FIGURE 1. Key pathways in carcinogenesis and molecularly targeted agents under development in advanced hepatocellular carcinoma. VEGF indicates vascular endothelial growth factor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; PI3K, phosphoinositide-3 kinase; AKT, protein kinase B; STAT, signal transducer and activator of transcription; mTOR, mammalian target of rapamycin; HIF-1 α , hypoxia-inducible factor-1 α ; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; SOS, son of sevenless; Mek, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase.⁴

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS y EMEA:

Tratamiento de carcinoma de células renales avanzado en pacientes en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia (28/7/2006).¹

Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular (10/2007).¹

FDA: Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular irresecable (11/2007) y del Carcinoma Renal avanzado (20/12/2005).²

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Sorafenib en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar Sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas, con un vaso de agua.

El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

La aparición de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a 400 mg una vez al día.¹

4.4 Farmacocinética.

- **Absorción:** Después de la administración oral, Sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. La biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas.
- **Distribución:** La unión *in vitro* de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5 %. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días.
- **Metabolismo:** La semivida de eliminación es de 25-48 h. Se metaboliza principalmente en hígado por metabolismo oxidativo (por CYP3A4), así como por glucuronización mediada por UGT1A9. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, presenta una potencia *in vitro* similar a la del sorafenib.
- **Eliminación:** En su mayoría (77 % de la dosis) por heces y el 19 % por orina, como metabolitos glucuronizados. La excreción biliar del fármaco inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib.
- **Insuficiencia renal y hepática leve y moderada:** la exposición en estos pacientes fue similar a la de pacientes con función normal. No hay estudios en pacientes con alteración hepática o renal severa. No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Se puede considerar que en este momento no hay alternativas a Sorafenib con un beneficio / riesgo favorable documentado en CHC avanzado, dadas las características de la población a tratada. Por esa razón consideramos correcto el uso de placebo como comparador.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En febrero de 2008 se solicita una búsqueda bibliográfica a CADIME.

Se localizan tres ensayos clínicos en fase I en los que se estudia la farmacocinética, y se compara eficacia y seguridad de distintos esquemas posológicos de sorafenib, dos son en monoterapia^{5,9}, en distintos tipos de tumores. Uno de ellos en combinación con Doxorrubicina⁶. También aporta un estudio preclínico *in VITRO/ in VIVO* en ratones⁷.

También se dispone del Ensayo 100554 (Estudio SHARP), en el que se basa, como ensayo pivotal, la aprobación de la indicación por las agencias evaluadoras: estudio fase III (Lovet et al, 2007), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Sorafenib en pacientes con CHC avanzado.

No se dispone del informe EPAR de la EMEA, ya que el actualmente disponible sólo incluye la indicación de Carcinoma Células Renales (2006), pero sí del *Scientific discusión*¹² que incluye el ensayo pivotal entre otros, que decidió ampliar las indicaciones de sorafenib a CHC.

Tampoco disponemos del informe CDER de la FDA, aunque sí de información de Noviembre de 2007 que resume los aspectos más destacados del ensayo pivotal utilizado para la aprobación de la indicación².

Entre los ensayos clínicos estudiados para realizar la evaluación de la eficacia de sorafenib en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular se ha considerado también un multicéntrico fase II

en CHC (Abou Alfa GK et al)¹⁴. El resto de ensayos no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación de Eficacia.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

LLovet B, Ricci V, Mazzaferro P et al. Randomized phase III trial of Sorafenib vs placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25 (Suppl:18S); Jun 2007 // Scientific Discussion EMEA (Septiembre 2007) and FDA (Nov 2007).

Breve descripción del ensayo:

-**Nº de pacientes:** 602 aleatorizados en el momento del análisis por ITT (299 en el grupo de sorafenib y 303 en el Grupo Control).

-**Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes del grupo activo recibían sorafenib 400 mg/12h y los del grupo control, placebo, diariamente en régimen continuo. No se considera la opción de reducción de dosis en los pacientes que reciben placebo.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes con CHC, histológica o citológicamente diagnosticado (Biopsia), no candidatos a tratamiento quirúrgico (resección o trasplante), ablación o tratamiento loco-regional, de acuerdo a los criterios de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Función hepática preservada **Chil-Pugh A** (el 3%, n=21, va a ser Chil-Pugh B). Expectativa vital >12 semanas y estado funcional en la escala ECOG ≤ 2.

Parámetros Bioquímicos: plaquetas ≤60x10⁹/L, HB ≥8.5g/dl, BR≤3mg/dl, ALT y AST≤5xvalor normal, amilasa y lipasa ≤1.5xvalor normal, Cr séricas≤1.5xvalor normal, PT-INR≤2.3 o PT≤6 seg. sobre el control.

-**Criterios de exclusión:** Insuficiencia cardíaca >NYHA clase 2. Enfermedad coronaria o patología isquémica que contraindique el uso de medicación antiangiogénica. Arritmia cardíaca tratada con fármacos diferentes a digoxina o betabloqueantes. Hipertensión arterial no controlada. Hemorragia digestiva en los últimos 30 días, (si ha habido sangrado por varices esofágicas previas debería establecerse tratamiento preventivo de recidiva). Embarazadas y Cirugía mayor en los 30 días anteriores.

-**Pérdidas:** No reciben tratamiento en el grupo de Sorafenib 2 pacientes y en el de placebo 1. No se detallan motivos.

-**Tipo de análisis:** por Intención de Tratar (ITT).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Sorafenib (n=299)**	Placebo (n=303)**	Diferencias		
			Diferencia de medianas	HR (IC 95%)	p
Resultado principal -Supervivencia Global (Mediana de supervivencia)	46,3 sem. (10,7 meses)	34,4 sem. (7,9 meses)	11,9 semanas (2,8 meses)	0,69 (0,55-0,87)	0,00058
nº eventos (hasta el análisis)	143	178			
Resultados secundarios (Valoración Radiológica Independiente)					
Tiempo hasta la progresión (TTP), mediana (IC 95% de la mediana)	24,0 semanas (5,5 meses) (18,0-30,0)	12,3 semanas (2,8 meses) (11,7-17,0)	11,6 semanas (2,7 meses)	0,58 (0,44-0,74)	0,000007
nº eventos (hasta el análisis)	107	156			
Tasa de Respuesta					
-Respuesta completa	0 (0%)	0 (0%)			
-Respuesta parcial	7 (2.3%)	2 (0.7%)			
-Enfermedad estable	211 (71%)	204 (67%)			
-Progresión de la enfermedad	54 (18%)	73 (24%)			

RAR y NNT

Variable evaluada	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Diferencias	
			RAR	NNT
Resultado principal -Supervivencia Global -(Mediana de supervivencia)	46,3 sem. (10,7 meses)	34,4 semanas (7,9 meses)		

nº eventos (hasta el análisis)	143	178	10,9% (3% a 18%)	10 (6 a 34)
Variable evaluada	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Diferencias	
Resultados secundarios (Valoración Radiológica Independiente)				
Tiempo hasta la progresión (TTP), mediana (IC 95% de la mediana)	24,0 sem. (5,5 meses) (18,0-30,0)	12,3 sem. (2,8 meses) (11,7-17,0)	15,7% (8% a 23,5%)	7 (5 a 13)
nº de eventos (en el momento del análisis)	107	156		
HR y RRR				
Variable evaluada	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Diferencias	
			HR/RR	RRR
Resultados secundarios				
-Respuesta parcial	7 (2.3%)	2 (0.7%)	3,6 (0,94 a 16,94)	254,7%
-Enfermedad estable	211 (71%)	204 (67%)	1,15 (0,94 a 1,17)	4,8% (-5,8% a 16,7%)
-Progresión de la enfermedad	54 (18%)	73 (24%)	0,75 (0,55 a 1,03)	-25% (-45,2% a 2,6%)
RAR y NNT				
Variable evaluada	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Diferencias	
			RAR	NNT
Resultados secundarios				
-Respuesta parcial	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1,7% (-0,3% a 3,6%)	60 (28 a -334)
-Enfermedad estable	211 (71%)	204 (67%)	3,2% (-4,1 a 10,6%)	31 (10 a -25)
-Progresión de la enfermedad	54 (18%)	73 (24%)	-6% (-12,5% a 0,5%)	-17 (201 a -8)

El estudio se detuvo después de que un análisis intermedio (segundo) planeado de supervivencia global superase el límite de eficacia preespecificado. Este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa de Sorafenib frente a placebo para supervivencia global (HR: 0,69, p = 0,00058), con una diferencia de medianas de supervivencia de 11,9 semanas a favor de Sorafenib. En los factores de estratificación preespecificados (estado ECOG, presencia o ausencia de invasión macroscópica vascular y/o diseminación extrahepática del tumor) la razón de riesgo favoreció sistemáticamente a Sorafenib frente a placebo.

El análisis descriptivo de subgrupos sugirió un efecto del tratamiento potencialmente menos pronunciado para los subgrupos de pacientes menores de 65 años de edad y aquellos con afectación extrahepática.

En un análisis de subgrupos del ensayo pivotal (SHARP) presentado en el Simposium de Cáncer Gastrointestinal de 2008, se muestran mejores resultados en el estrato de pacientes VHC positivos que en los resultados globales. La mediana de supervivencia de Sorafenib vs Placebo es de 14.0 vs 7.9 meses (HR=0.58 (IC 95%:0.37-0.91)) y el tiempo hasta la progresión 7.59 vs 2.76 meses (HR=0.44 (IC 95%:0.25-0.76)).¹⁵

Abou-Alfa GK et al. Phase II study of Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 4293-4300.¹⁴

Breve descripción del ensayo:

- Nº de pacientes: 137 pacientes incluidos
- Diseño: Estudio fase II, multicéntrico.
- Tratamiento: Sorafenib
- Criterios de inclusión: CHC no operable y que no hayan recibido tratamiento sistémico previo, Chil-Pugh A (72%) o B (28%)
- Tipo de análisis: por Intención de Tratar (ITT).
- Variable principal: Tasa de Respuesta (valoración independiente)
- Variables Secundarias: Tiempo hasta Progresión, Supervivencia Global, Toxicidad y Farmacocinética.

Resultados

<i>Variable evaluada</i>	<i>Sorafenib (n=137)</i>
Resultado principal	
-Respuesta parcial	2,2% (n=3)
-Respuesta menor	5,8% (n=8)
-Enfermedad estable	33,6% (n=46)
Resultados secundarios	
-Tiempo hasta la progresión	4,2 meses
-Supervivencia Global	9,2 meses

Se dispone de datos limitados de este estudio en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y se incluía solo un paciente con Child Pugh C.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo pivotal se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en CHC, demostrado el diagnóstico mediante biopsia. Incluye 602 pacientes (303 pacientes en el grupo control y 299 en el grupo activo), estado funcional con valores entre 0 a 2 de la escala ECOG, y el 96,5% presentan función hepática preservada Chil-Pugh clase A. El 70% presentaban invasión vascular y/o diseminación extrahepática. Las características basales de los dos grupos fueron bastante similares en cuanto a edad (sobre el 60% >65 años), raza y sexo, la mayoría hombres (87% en ambos grupos). También en cuanto a la presencia de invasión macroscópica vascular y/o diseminación extrahepática, estado funcional ECOG, Clasificación del grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) de Hepatocarcinoma, etiología (Hepatitis C, Hepatitis B, Alcohol u otros), cirrosis hepática, y terapias previas recibidas (Resección quirúrgica, terapia locoregional, radioterapia y terapias sistémicas). Los pacientes que presentaron hepatitis B / C como el único factor etiológico probable fueron alrededor del 45%.

Una diferencia entre este estudio y el que se realizó con el mismo fármaco en el C. Renal, favorable para la interpretación de los resultados, es el hecho de no haber roto el ciego, ya que permite valorar los resultados de Supervivencia Global de manera más madura. El ensayo pivotal se ha presentado en ASCO¹⁶, pero no se encuentra publicado completo. Se han obtenido los datos del ensayo pivotal incluido en las agencias evaluadoras.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

El ensayo pivotal evalúa la eficacia de sorafenib respecto a placebo, comparación que parece correcta en una situación de enfermedad avanzada. No obstante se realiza una selección de pacientes importante. Destacamos, como criterios de inclusión empleados, que los pacientes debían presentar función hepática preservada Chil-Pugh A (aunque finalmente 3% (n=21) fueron Chil-Pugh B), una expectativa vital > 12 semanas y estado funcional ECOG ≤ 2.

Los resultados no se pueden extrapolar a otros grupos de enfermos diferentes, como aquellos con función hepática alterada, que podrían ser los pacientes de nuestro medio. Entre los criterios de inclusión también se encuentra no haber recibido tratamiento sistémico previo.

Los tratamientos previos del total de pacientes (n=602) incluyeron resección quirúrgica (20%), terapia locoregional (40%, que incluye ablación por radiofrecuencia, inyección de etanol percutáneo y quimioembolización transarterial), radioterapia (5%) y terapias sistémicas (4%).

-Relevancia clínica de los resultados:

Los datos del estudio SHARP en los que se basa la indicación de sorafenib en CHC, muestran que éste es efectivo en el tratamiento de CHC avanzado y es el primer estudio que muestra una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia.

La mediana de supervivencia de sorafenib frente a placebo en este ensayo fase III aumenta de 34,4 a 46,3 semanas (7,9 meses a 10,7) obteniéndose una diferencia de 11,9 semanas (2,8 meses) en el brazo activo respecto a placebo, y el tiempo hasta la progresión pasa de 12,3 a 24 semanas con una diferencia a favor de sorafenib de 11,6 semanas (2,7 meses).

Como analizaremos más adelante, las molestias por efectos adversos resultaron desfavorables al fármaco y son similares a las halladas para Carcinoma Renal, aunque destaca la presencia de más eventos de pérdida de peso, y la menor incidencia de otros efectos adversos (como rash...) que puede ser reflejo del bajo número de mujeres incluidas en el estudio.

No hay resultados de calidad de vida de los pacientes.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentarán en forma de **anexo**, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad.
- Cuestionario de aplicabilidad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica.

La NCCN Practice Guidelines in Oncology sobre CHC sitúa al sorafenib como opción de tratamiento, al mismo nivel que la quimioembolización, en pacientes con CHC irreseccable, no candidatos a trasplante o en estadíos avanzados, o bien CHC inoperable por el propio estado de la enfermedad o presencia de co-morbilidades, y en CHC metastásico, siempre que sean Child-Pugh A o B.¹¹

-Opiniones de expertos.

La Revisión más reciente analizada ha sido la publicada en *Drugs 2008*³, sobre la Farmacocinética y Farmacodinamia de Sorafenib, y realiza un análisis de la Eficacia y Seguridad en monoterapia haciendo referencia al ensayo pivotal Fase III y al Ensayo fase II de Abou-Alfa, y también en combinación con doxorubicina en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fase II en CHC (n=96), que aporta resultados favorables en el brazo de estudio, presentando la terapia combinada como futura indicación (Sorafenib + Doxorubicina vs Doxorubicina sola, Supervivencia global 13.7 vs 6.5 meses).

Otra revisión del 2008 (publicada en *Cancer 2008*)⁴ de agentes moleculares en el tratamiento del CHC hace referencia también al ensayo pivotal y al ensayo fase II en monoterapia de *Abou-Alfa*.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Ficha técnica:

- Entre las reacciones más comunes: reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y erupciones exantemáticas. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento. Puede presentarse hipertensión de leve a moderada, al principio del tratamiento y controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar.
- Digestivas: diarrea (38%), náuseas (16%), vómitos (10%) y estreñimiento (6%).
- Cardiovascular: hipertensión arterial (12%), ruborización (6%).
- Dermatológicas/Alérgicas: erupciones exantemáticas (28%), alopecia (25%), síndrome mano-pie (19%), prurito (17%), eritema (15%), ictiosis (11%).
- Psicológicas/Neurológicas: cefalea (6%).
- Músculo-esqueléticas: artralgia (6%).
- Generales: astenia (15%).

Además de los anteriores destacan la fatiga y pérdida de peso, además de la hipofosfatemia. En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de los más destacados efectos adversos en CHC. Los datos descritos reflejan la exposición del Sorafenib en 602 pacientes para CHC.

Respecto a la *Hipofosfatemia*, se observó un aumento en la incidencia en pacientes tratados con Sorafenib: 96 (34.9%) frente a 30 (11.2%) pacientes en el grupo que recibió placebo (RAR=22.2%, IC95%:15.9% a 28.5%). Grado 2 ocurrió en 67 pacientes con sorafenib comparado con 23 pacientes que reciben placebo y Grado 3 en 29 vs 6 pacientes. No se presentaron eventos de grado 4.

La duración media de tratamiento para el grupo placebo fue 22.6 semanas (158 días) y 25.3 semanas (177 días) para los pacientes que recibieron sorafenib.

Table 2 Adverse Reactions Reported in at Least 10% of Patients and at a Higher Rate in NEXAVAR Arm than the Placebo Arm – HCC Study ²

Adverse Reaction NCI- CTCAE v3 Category/Term	NEXAVAR N=297			Placebo N=302		
	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Any Adverse Reaction	98	39	6	96	24	8
Constitutional symptoms						
Fatigue	46	9	1	45	12	2
Weight loss	30	2	0	10	1	0
Dermatology/Skin						
Rash/ desquamation	19	1	0	14	0	0
Pruritus	14	<1	0	11	<1	0
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0
Dry skin	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	55	10	<1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	<1
Nausea	24	1	0	20	3	0
Vomiting	15	2	0	11	2	0
Constipation	14	0	0	10	0	0
Hepatobiliary/ pancreas						
Liver dysfunction	11	2	1	8	2	1
Pain						
Pain, abdomen	31	9	0	26	5	1

LLovet B, Ricci V, Mazzaferro P et al. Randomized phase III trial of Sorafenib us placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). JCO, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 (Suppl:18S); Jun 2007 // Scientific Discussion EMEA (Septiembre 2007) and FDA (Nov 2007).

-**Nº de pacientes:** 602 aleatorizados en el momento del análisis por ITT (299 en el grupo de sorafenib y 303 en el Grupo Control)

-**Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes del grupo activo recibían sorafenib 400 mg/12h y los del grupo control, placebo, diariamente en régimen continuo. No se considera la opción de reducción de dosis en los pacientes que reciben placebo.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes con CHC, histológica o citológicamente diagnosticado (Biopsia), no candidatos a tratamiento quirúrgico (resección o trasplante), ablación o tratamiento loco-regional, de acuerdo a los criterios de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Función hepática preservada **Chil-Pugh A** (el 3%, n=21, va a ser Chil-Pugh B). Expectativa vital >12 semanas y estado funcional en la escala ECOG ≤ 2. Parámetros Bioquímicos: plaquetas ≤ 60x10⁹/L, HB ≥8.5g/dl, ALT y AST≤ 5 x valor normal, amilasa y lipasa ≤ 1.5x valor normal, Cr sérica≤1.5x valor normal, PT-INR ≤2.3 o PT≤6 segundos sobre el control.

-**Criterios de exclusión:** Insuficiencia cardíaca >NYHA clase 2. Enfermedad coronaria o patología isquémica que contraindique el uso de medicación antiangiogénica. Arritmia cardíaca tratada con fármacos diferentes a digoxina o betabloqueantes. Hipertensión arterial no controlada. Hemorragia digestiva en los últimos 30 días, (si ha habido sangrado por varices esofágicas previas debería establecerse tratamiento preventivo de recidiva). Embarazadas y Cirugía mayor en los 30 días anteriores.

-**Pérdidas:** No reciben tratamiento en el grupo de Sorafenib 2 pacientes y en el de placebo 1. No se detallan motivos.

-**Tipo de análisis:** por Intención de Tratar (ITT).

Resultados de seguridad

<i>Variable de seguridad evaluada en el estudio</i>	<i>Sorafenib (n=299)</i>	<i>Placebo (n=303)</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</i>	<i>NNH ó NND (IC 95%)</i>
-Acontecimientos Adversos Graves*	52,0 %	54,0 %	-2,0% (-10,0% a 6,00%)	50 (6 a 10)
-Diarreas Grados III y IV	11,0 %	2,0 %	9,0% (5,0% a 12,7%)	11 (8 a 20)
-Reacción cutánea mano-pie G III y IV	8,0 %	1,0 %	7,0% (3,6% a 10,1%)	14 (10 a 28)
-Hemorragias grado III y IV	6,0 %	9,0 % ??	7,0% (3,6% a 10,1%)	31 (13 a 100)
-Infarto agudo de miocardio	2,9 %	0,4 %	-3,2% (-1,0% a -7,4%)	40 (22 a 250)
			2,5% (0,4% a 4,5%)	

- El porcentaje de *Acontecimientos Adversos Graves agrupados* se ha obtenido de los datos presentados en ASCO.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Datos consignados en el apartado anterior

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No consultadas

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-PRECAUCIONES DE EMPLEO:

- No se han realizado estudios específicos de seguridad y eficacia en niños y adolescentes (< 18 años).
- No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática o renal leve a moderada. No se dispone de datos en caso de alteración grave.
- No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas, aunque los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva y malformaciones. No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche.

-INTERACCIONES:

- Fármacos antiácidos: la solubilidad de sorafenib disminuye a pH elevado, aunque el efecto de antiácidos, antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones no ha sido estudiado. Si es posible el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con Sorafenib.
- Rifampicina, Hipéricum perforatum, fenitoina, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona (inductores de CYP3A4 y de UGT1A9): pueden aumentar el metabolismo de sorafenib y producir por tanto una disminución de los niveles plasmáticos.
- Warfarina, fenprocumona, bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona, paclitaxel, amodiaquina, repaglinida y digoxina: sorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.
- Docetaxel y Doxorubicina, interacciones incluidas recientemente en la última actualización de la FDA: Sorafenib puede incrementar sus concentraciones plasmáticas (aumenta en un 21% el AUC de Doxorubicina).

-CONTRAINDICACIONES:

- En pacientes con hipersensibilidad severa a Sorafenib o a cualquier otro componente del fármaco.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Pueden producirse a distintos niveles:

- Administración: si se administra junto con una comida rica en grasas (Interacción a nivel de Absorción)
- La administración de la dosis completa obliga a la ingestión de 2 comprimidos de 200 mg dos veces al día y en algunos pacientes puede aparecer intolerancia.
- Es necesario evitar su uso concomitante con algunos medicamentos: Antiácidos.
- Es necesario tener precauciones especiales o ajustar dosis si se usa concomitantemente con algunos medicamentos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

	Sorafenib Nexavar®
Precio unitario (PVL+IVA)	Sorafenib 200 mg PVL+iva: 32,96 € PVP+iva: 33,38 €
Posología	400 mg/12h
Coste día	131,84 €
Coste global o Coste global tratamiento año	48.122 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	48.122
Coste tratamiento hasta progresión (calculado para 24 semanas)	131,84 € x 168 días = 22.150€
Costes asociados	Monitorización INR (No se considera)
Coste incremental (diferencial) Sorafenib vs Placebo	22.150 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
LLovet B et al.	Principal	Supervivencia Global	No hay alternativa	<i>10 (6 a 34)</i>	48.122 €	481.220 € (288.732 € a 1.636.148 €)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo SHARP y el coste estimado del tratamiento, por cada paciente adicional que viva, es de 481.220 €, aunque también es compatible con un CEI de 288.732 € y 1.636.148 €.

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Sorafenib	Placebo	Diferencia de Eficacia	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
LLovet B et al.	Secundaria	Tiempo mediano de supervivencia libre de progresión	24 Semanas	12,3 semanas	11,7 semanas	22.150 €uros	1.894 € por cada semana adicional libre de progresión

Interpretación: según los datos de eficacia del ensayo y el coste del tratamiento, por cada semana adicional libre de progresión ganada, el coste adicional estimado es de 1.894 €.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se han encontrado publicados estudios farmacoeconómicos de Sorafenib en esta indicación.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
10	48.122 €	10	481.122 €	1

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 10 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 481.122 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1.

Coste anual adicional para el hospital:

Coste anual adicional para el hospital será menor ya que este medicamento es de uso ambulatorio.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA				
Medicamento	PVP envase	Dosis día (DDD)	Coste ANUAL	
Sorafenib	3.738.56 €	400 mg / 12 h	48.121,6 €	
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B durante año: 10		Diferencia de coste por DDD: 48.121.6 €		
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 481.121,6 €				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: (Nxd) x 5 %: 24.056 €				

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Eficacia.

Sorafenib ha demostrado eficacia frente a placebo para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes con función hepática preservada (Chil-Pugh A). Los pacientes deben presentar una expectativa de vida > 12 semanas y estado funcional ECOG ≤ 2. No hay datos de seguridad disponibles en fallo hepático severo, ni en el ensayo clínico pivotal ni en otros estudios. En un estudio exploratorio fase II de un solo brazo (sorafenib) en CHC avanzado los resultados de los pacientes con estadio Chil-Pugh A fueron más favorables que los que presentaban Chil-Pugh B.

En un estudio fase I de pacientes japoneses con CHC (n=27) lo que se observó es que no hubo diferencias en el metabolismo de sorafenib según el estadio Chil-Pugh.⁵

Un problema actual es el no disponer de factores predictivos. Se han encontrado algunos datos de Factores predictivos relacionados con un mayor beneficio clínico: en este mismo estudio se plantea un objetivo secundario, evaluación de kinasas fosforiladas relacionadas con la señal extracelular: pERK, en biopsias del tumor antes del tratamiento con sorafenib, y explorar su relación con el beneficio clínico. Como resultado, tumores con alto contenido en pERK podrían ser más sensibles a los inhibidores de raf-kinasas que aquellos con menos niveles de pERK. Puede ser interesante para tener en cuenta en estudios futuros.

Otro resultado interesante es el que se ha visto en el subgrupo de pacientes VHC positivos, en el que se obtienen mejores resultados.¹⁵

-Seguridad:

La administración de Sorafenib en pacientes con CHC avanzado se asocia con la aparición de diarreas (hasta grados III y IV), síndrome mano-pie (grados III y IV), fatiga, pérdida de peso, anorexia, náuseas, alopecia, hemorragias grado III y IV e -Infarto agudo de miocardio. En el ensayo pivotal se presentan las reacciones en la piel como un débil marcador de mejor pronóstico. El patrón de seguridad es bastante similar al del Sorafenib en carcinoma renal y a otros fármacos que actúan en la vía de inhibición del VEGF, diferentes de la quimioterapia convencional. La ganancia en calidad de vida está disminuida por el perfil de efectos adversos, aunque no se dispone de datos de calidad de vida de los pacientes tratados con sorafenib vs placebo en CHC en los ensayos clínicos.

-Coste: El coste incremental por paciente es 482.122 € y el coste adicional estimado por cada semana adicional libre de progresión ganada es de 1.894 €.

-Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio riesgo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada.

No hay disponibles alternativas eficaces a sorafenib en CHC avanzado. Existe un ensayo clínico fase III de doxorubicina vs nolatrexed en CHC irreseccable que demostró una supervivencia mayor (mediana de supervivencia de 5,6 meses) en el grupo de doxorubicina sistémica. La supervivencia demostrada es interesante para futuros estudios de doxorubicina en primera línea en CHC avanzado, pero hoy no podemos compararlo con Sorafenib, para lo que deberían existir estudios comparativos, ni situarla como terapia estándar de referencia ya

que no existe evidencia científica para ello. Si hay disponible un ensayo clínico de doxorrubicina vs doxorrubicina más sorafenib.¹³

Los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento con sorafenib deben no ser candidatos a tratamiento quirúrgico (resección o trasplante), ablación o a tratamiento loco-regional.

Un punto a destacar es que habría que investigar nuevos escenarios de Sorafenib, por ejemplo en adyuvancia tras tratamiento potencialmente curativo o tras quimio-embolización... y también nuevos tratamientos.

-Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital

La decisión de tratamiento y la discusión y seguimiento de cada caso debe realizarse de manera multidisciplinar en unidades/comités donde participen oncólogos y hepatólogos además de cirujanos y patólogos.

La utilización de sorafenib en esta indicación debe ajustarse exclusivamente a los pacientes que sigan los criterios de inclusión del ensayo pivotal (SHARP): **CHC avanzado**, histológica o citológicamente diagnosticado (Biopsia), **función hepática preservada Chil-Pugh A**, Expectativa vital **>12 semanas** y estado funcional en la escala **ECOG ≤ 2**.

-Evaluación de la relación coste/efectividad:

El coste es difícil de asumir en un contexto de recursos limitados. Se requieren estudios farmacoeconómicos bien diseñados y con todos los factores incluidos para tener mayor control sobre las decisiones.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: Junio/2008

Decisión adoptada por el Comité : **D-2. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.**

- **Se incluye con recomendaciones específicas (D-1): Tratamiento del CHC avanzado histológica o citológicamente diagnosticado, con expectativa vital >12 semanas y estado funcional en la escala ECOG < 2. Sólo si la función hepática es preservada (Chil-Pugh A) y no es posible la quimioembolización. El Comité considera que el tratamiento es ineficiente, al suponer un coste estimado superior a los 200.000€/año de vida ajustado por calidad (QALY).**

- La decisión de tratamiento y la discusión y seguimiento de cada caso debe realizarse de manera multidisciplinar (como se comenta en el apartado anterior).

Destacamos tres puntos importantes para una utilización más adecuada del fármaco

- Pendiente de datos en pacientes Chil-Pugh B.
- Necesidad de Factores predictivos.

-Coste elevado para un aumento de Supervivencia Global que en términos relativos es del 44% pero en términos absolutos es de 2,8 meses.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio en el que se aprueba su utilización: Oncología/Digestivo

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No se propone la retirada de ningún medicamento ya incluido.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No se produce ningún cambio en el PIT.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha Técnica Sorafenib EMEA.
- 2- Ficha Técnica Sorafenib FDA.
- 3- Simpson D et al. Sorafenib: In hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2008; 68(2): 251-8.
- 4- Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2008; 112(2): 250-9.
- 5- Furuse J et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99(1): 159-65.
- 6- Richly H et al. Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2006; 17(5): 866-73.
- 7- Liu L et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66(24): 11851-8.
- 8- Thomas MB et al. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 8093-108.
- 9- Strumberg D et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(5): 965-72.
- 10- Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 2004; 127(s1): s218-24.
- 11- NCCN http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf
- 12- SCIENTIFIC DISCUSSION. EMEA/H/C/690/II/05, London, 20 September 2007.
- 13- Gish RG, Porta C, Lazar L et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3069-75.
- 14- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4293-300. Epub 2006 Aug 14.
- 15- L. Bolondi, W. Caspary, J. Bennouna et al. Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium.
- 16- J. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. et al. For the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1.

ANEXO I

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, **M^a Ángeles Castro Vida, Begoña Muros y Jose Manuel Fernández Ovies**, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO II

Referencia del ensayo evaluado: Llovet et al.

a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	4
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Se dispone del Ensayo pivotal obtenido de la EMEA Y FDA. No se encuentra su publicación completa.