



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 012-2022

**Sorafenib en el tratamiento del
Carcinoma Hepatocelular no
operable o metastásico, sin
tratamiento sistémico previo, en
CHILD-PUGH Clase A**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, mayo 2022



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Dr. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 012-2021. Sorafenib como monoterapia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A. Lima, mayo 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteesvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	18
VII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	18
VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	19
IX. DISCUSIÓN	19
X. CONCLUSIONES	21



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Hepatocarcinoma es la neoplasia con la séptima incidencia más frecuente y la cuarta mayor mortalidad a nivel mundial, según Globocan 2020. El carcinoma hepatocelular es altamente letal, con opciones de tratamiento limitadas. La edad promedio tiene un rango etario entre 60-70 años, pero varía según la distribución geográfica. Es más frecuente en países en vías de desarrollo y es causado principalmente por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica y alcoholismo.
- El 80-90% de pacientes con hepatocarcinoma tiene cirrosis hepática. Los criterios Child-Turcotte-Pugh permiten evaluar el grado de severidad de la cirrosis. La supervivencia alcanzada al año en los pacientes con Child-Pugh A, B y C es del 95%, 80% y 45%, respectivamente. El tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis hepática significa un reto médico, debido a las comorbilidades de fondo, insuficiencia hepática y mayor riesgo de infecciones.
- Sorafenib es un inhibidor oral multiquinasa que actúa a nivel de las células endoteliales e inhibe la proliferación celular a través de la inhibición del RAF quinasa serina/treonina. Ha sido empleado en el tratamiento de neoplasias malignas, incluido hepatocarcinoma.
- Se plantea la pregunta PICO: “¿En los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, con CHILD-PUGH Clase A, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de sorafenib en comparación con Placebo?”. Se tomaron como objetivos de estudio la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidad.
- En base a la pregunta PICO, se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA y TRIP DATABASE.
- Las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ESMO, Canadá, NICE, ASCO) recomiendan el uso de sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma avanzado con Child-Pugh A.
- Dos revisiones sistemáticas/metaanálisis reportaron que sorafenib fue eficaz en la población de interés. Shen reportó que sorafenib mejoró la tasa de control de enfermedad (RR 1.85, IC 95% 1.55-2.20, $p < 0.001$), disminuyó el riesgo de progresión tumoral (HR 0.61, IC 95% 0.51-0.73), $p < 0.001$, y la mortalidad (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.89, $p < 0.001$). Sonbol reportó que Sorafenib mejoró la SG en comparación con placebo (HR 0.69, IC 95% 0.61-0.78), en pacientes con hepatocarcinoma.
- Dos estudios fase III que comparan Sorafenib versus Placebo en pacientes con hepatocarcinoma. El estudio SHARP demostró que Sorafenib mejoró la mSG (10.7 vs 7.9 meses; HR 0.69, IC 95% 0.55-0.87, $p < 0.001$) y la mSLP (5.5 vs 2.8 m; $p < 0.001$). De la misma forma, el estudio Asia-Pacific reportó que Sorafenib



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

mejoró la mSG (6.5 vs 4.2 m; HR 0.68, IC 95% 0.50-0.93, $p < 0.014$) y la mSLP (2.8 vs 1.4 meses; HR 0.57, 0.42-0.79, $p = 0.0005$). La toxicidad fue similar en ambos ensayos. Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron: Diarrea (6%), fatiga (3.4%) y síndrome mano-pie (10.7%) en el estudio SHARP; y diarrea (8%) y síndrome mano-pie (8%) y fatiga (3%) en el estudio Asia-Pacific, respectivamente.

- La experiencia en el INEN reporta que 20 pacientes con HCH recibieron sorafenib durante el año 2021. Todos los pacientes tenían diagnóstico de hepatocarcinoma irresecable-metastásico, Child Pugh A, durante el año 2021. El 25% eran mujeres, con edad media de 53.5 años (40% eran menores de 40 años). Cuatro pacientes descontinuaron tratamiento por toxicidad. La media de tiempo de tratamiento fue 6.15 meses. El 25% recibió entre 11-13 cursos de sorafenib. Con respecto a la toxicidad grado 3-4, se reportaron: reacciones dérmicas, anemia e hipertransaminasemia. Un paciente descontinuo terapia por toxicidad dérmica grado 3, cuatro pacientes descontinuaron terapia por descompensación de cirrosis hepática. Un paciente descontinuo terapia por perderse de vista tras pandemia por covid-19. El 80% (16) descontinuo por progresión de enfermedad.
- Ante lo presentado y discutido en reunión de la UFETS, se decide aprobar el empleo de Sorafenib en los pacientes con hepatocarcinoma avanzado/irresecable, con buena condición clínica (ECOG 0-1) y Child-Pugh A.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Sorafenib
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, con CHILD-PUGH Clase A.
Población	20 casos al año*

*Proyectado por el área de Medicina oncológica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma no operable o metastásico, sin



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

tratamiento sistémico previo, con CHILD-PUGH Clase A, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de sorafenib en comparación con Placebo?

P	Pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, con CHILD-PUGH Clase A.
I	Sorafenib
C	Placebo
O	- Sobrevida libre de progression (SLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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 y se consideró los siguientes estudios:

- 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: Medline (A través DE Pubmed), Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda:

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta abril del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
COCHRANE	Search: ((Hepatocarcinoma:ti,ab OR "hepatocellular carcinoma":ti,ab OR [mh "Carcinoma, hepatocellular"] OR "liver cancer":ti,ab) AND ("child-pugh A" OR "Child Pugh A") AND (Advance*:ti,ab OR unresec*:ti,ab OR metasta*:ti,ab OR metastasis:ti,ab)) AND (sorafenib:ti,ab OR	07 estudios



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.		Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

	[mh Sorafenib] OR sorafenib:ti,ab) Fecha de búsqueda: Abril 2022	
PUBMED	Search: (("Hepatocarcinoma"[Tiab] OR "hepatocellular carcinoma"[Tiab] OR "Carcinoma, hepatocellular"[Mesh] OR "liver cancer"[Tiab]) AND ("child-pugh A" OR "Child Pugh A") AND (Advance*[Tiab] OR unresec*[Tiab] OR metasta*[Tiab] OR "metastasis"[Tiab])) AND ("sorafenib"[Tiab] OR Sorafenib[Mesh] OR "sorafenib"[Tiab]) Fecha de búsqueda: Abril 2022	156 estudios

Posteriormente, se utilizaron 02 bases de datos para la búsqueda de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Guías de Práctica Clínica (GPC). Considerando la pregunta PICO, se seleccionaron términos de búsqueda generales para la obtención de la mayor cantidad de resultados. Los términos de búsqueda son detallados a continuación.

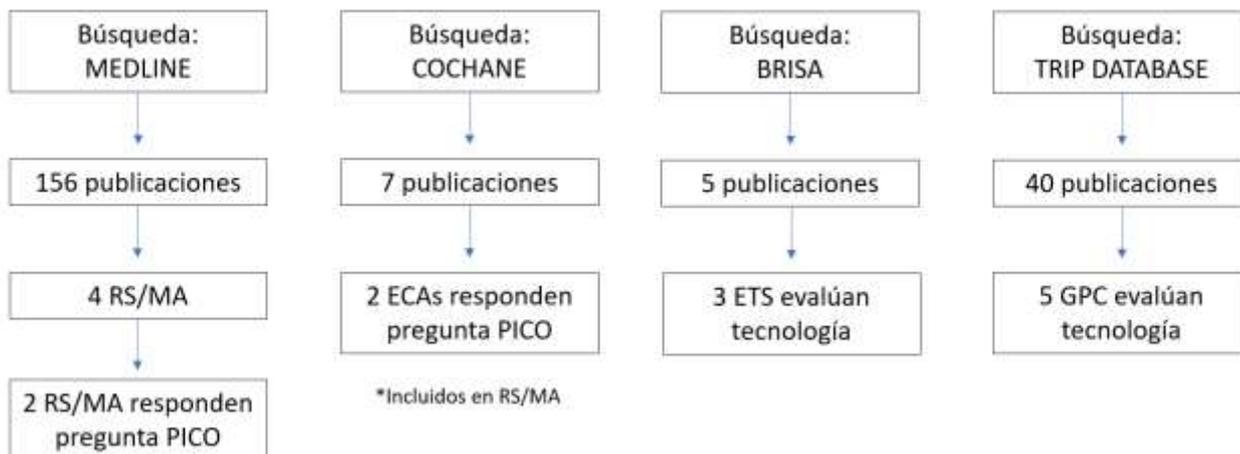
Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
BRISA	Search: "Sorafenib" "Hepatocarcinoma" "Carcinoma hepatocelular" Fecha de búsqueda: Abril 2022	05 estudios
TRIP DATABASE	Search: "Sorafenib" "Hepatocarcinoma" "Hepatocellular carcinoma" Fecha de búsqueda: Abril 2022	40 estudios

Selección de estudios y/o publicaciones:

- Con respecto a la búsqueda en MEDLINE, se seleccionaron las 02 RS/MAs más actuales que responden la pregunta PICO planteada. Dos ECAs fueron seleccionados, los cuales responden también la pregunta PICO y además están incluidos en el análisis de las RS/MAs seleccionadas.
- Una búsqueda en BRISA encontró 05 evaluaciones de tecnologías sanitarias con respecto a la tecnología de interés, sin embargo, sólo 03 de ellas se encargaban de evaluar sorafenib en la población indicada.
- Una búsqueda en TRIP DATABASE encontró 40 publicaciones, las cuales fueron revisadas, decidiéndose finalmente adoptar las 05 más actuales que evalúan la tecnología sanitaria en la población de interés, según la pregunta PICO planteada.



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01



V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Hepatocarcinoma es la séptima neoplasia con mayor incidencia y la cuarta con mayor mortalidad a nivel mundial, según Globocan 2020. Aproximadamente 905,677 casos nuevos diagnosticados y 830,180 pacientes fallecidos por hepatocarcinoma, correspondiendo al 4.7% y 8.3% de casos nuevos y muertes por cáncer, durante el año 2020, respectivamente.¹ El carcinoma hepatocelular es altamente letal, con opciones de tratamiento limitadas hasta la actualidad. La edad promedio tiene un rango entre 60-70 años, pero el rango varía según la distribución geográfica. Países africanos, como Egipto, reportaron rangos de edad menor a los 50 años. El sexo masculino es más frecuentemente diagnosticado con hepatocarcinoma que el sexo femenino (2-3:1). Es más frecuente en países en vías de desarrollo y es causado principalmente por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica y alcoholismo. Se necesita décadas de exposición a los factores causales para el desarrollo de hepatocarcinoma.²⁻³⁻⁴⁻⁵ El 80-90% de pacientes con hepatocarcinoma tiene cirrosis

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.

² Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jan 21;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.

³ Meredith S. Shiels and Thomas R. O'Brien. Recent Decline in Hepatocellular Carcinoma Rates in the United States. *Infections and Immunoepidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, Maryland.*

⁴ Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, Taguri M, Tanaka K. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019 Mar;8(3):1054-1065. doi: 10.1002/cam4.1998. Epub 2019 Feb 21.

⁵ McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32319693; PMCID: PMC7577946.



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

hepática. La incidencia anual de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis es del 3.23% mientras que los pacientes sin cirrosis hepática tienen una incidencia del 0.37%. Los pacientes con cirrosis hepática tienen 8.73 veces más riesgo de presentar hepatocarcinoma. Los criterios Child-Turcotte-Pugh permiten evaluar el grado de severidad de la cirrosis. La supervivencia alcanzada al año en los pacientes con Child-Pugh A, B y C es del 95%, 80% y 45%, respectivamente. La supervivencia disminuye



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

marcadamente en los pacientes Child-Pugh B y C a los 2 años de seguimiento, alcanzando valores del 79% y 38%, respectivamente.⁶⁻⁷

El tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis hepática significa un reto médico. Es una población propensa a infecciones y complicaciones secundarias de la insuficiencia hepática crónica de fondo. El agente de elección a utilizar es aquel tratamiento que cuenta con eficacia y no conduce a un deterioro significativo de la función hepática. Sorafenib es un inhibidor oral multiquinasa que actúa a nivel de las células endoteliales e inhibe la proliferación celular a través de la inhibición del RAF quinasa serina/treonina. Además, demostró también inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; finalmente inhibiendo la angiogénesis.⁸⁻⁹

El motivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria es definir la seguridad y eficacia de sorafenib en el tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma celular, irresecable o metastásico, no tratados previamente. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
Ministerio de Salud Pública Uruguay ¹⁰ (2011)	Sorafenib	Sorafenib prolonga sobrevida global, pero deberá ser evaluado desde un punto de vista fármaco-económico	-
IETSI Perú ¹¹ (2016)	Sorafenib	Sorafenib en Hepatocarcinoma irresecable/avanzado, BCLC-B, Child-Pugh A, ECOG 01, análisis bioquímico normal, sin tratamiento sistémico previo, no tributario de quimio embolización.	Si
Ministerio de Salud Chile ¹²	Sorafenib	Sorafenib en Hepatocarcinoma Child-Pugh A-B y ECOG 1-2,	Si

⁶ McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32319693; PMCID: PMC7577946.

⁷ Evaluation and Prognosis of Persons with Cirrhosis. *Hepatitis C online*. Disponible en: [Evaluation and Prognosis of Persons with Cirrhosis - Core Concepts \(uw.edu\)](#)

¹⁰ Ministerio de Salud Pública Uruguay. División Evaluación Sanitaria. Dirección General de la Salud. Noviembre, 2011. Uso del sorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado.

¹¹ Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación – IETSI. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. “Seguridad y Eficacia de Sorafenib como tratamiento de Primera Línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.		Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

(2018)			
--------	--	--	--

- El Ministerio de Salud Pública¹⁰ (Uruguay, 2011) considera que la mediana de supervivencia global es la medida de eficacia más relevante en ensayos clínicos oncológicos (disminución de mortalidad). Teniendo en cuenta los márgenes de superioridad en la mediana de SG, se consideró que Sorafenib deberá ser evaluado desde un punto de vista fármaco-económico antes de realizar alguna recomendación sobre su inclusión como tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI¹¹ (Perú, 2016) aprueba el uso de sorafenib en Hepatocarcinoma irresecable/avanzado, BCLC-B, Child-Pugh A, ECOG 01, con análisis bioquímico normal, sin tratamiento sistémico previo, no tributario de quimio embolización. IETSI tomó esta decisión basada en la mejora en SG con respecto a placebo. Considera que, a pesar de la evidencia limitada, es la única opción que mejora SG en primera línea de pacientes con hepatocarcinoma.
- Ministerio de Salud¹² (Chile, 2018) aprueba el uso de Sorafenib según los estadios de clasificación Barcelona (BCLC), la etapa en el cual se diagnostica el cáncer y el Child-Pugh presentado por el paciente. Si el paciente se encuentra en una etapa avanzada, con invasión a nivel de la vena portal, metástasis a nivel extrahepático, Child-Pugh A-B y un Performance Status 1-2, se considera tratamiento con Sorafenib.

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de Prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)¹³:**
Las guías NCCN “Hepatobiliary Cancer” (Versión 1. 2022) recomiendan Sorafenib como opción en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular irresecable/avanzado, Child-Pugh A, no tratados previamente (**Categoría 1**).
- **“Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma” (AGA por sus siglas en inglés)¹⁴:**

metastásica”.

¹⁰ Ministerio de Salud Pública Uruguay. División Evaluación Sanitaria. Dirección General de la Salud. Noviembre, 2011. Uso del sorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado.

¹¹ Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitarias en Salud e Investigación – IETSI. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. “Seguridad y Eficacia de Sorafenib como tratamiento de Primera Línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica”.

¹² Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Hepatocarcinoma Santiago, MINSAL 2018.

¹³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁴ American Gastroenterology Association (AGA) “Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

La guía AGA (2022) recomienda el uso de sorafenib o lenvatinib en los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) con función hepática preservada y no elegibles para terapia locoregional o resección o enfermedad metastásica que no son candidatos para el tratamiento con atezolizumab/bevacizumab (**Nivel de Evidencia Bajo**).

- **Guías de Práctica Clínica del Centro Oncológico de Alberta GI-007-Version 8. “Hepatocellular carcinoma”¹⁵:**

La guía canadiense (2021) recomienda el uso de sorafenib en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, metastásico, Child-Pugh A, no tratados previamente (**Categoría I**).

- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica “Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (ESMO por sus siglas en inglés)¹⁶:**

La guía ESMO (2018) recomienda el empleo de sorafenib en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, BCLC-C o BCLC-B que progresaron a un método locoregional, Child-Pugh A, no tratados previamente (**Categoría I-A**).

- **Guía británica “National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma”¹⁷:**

La guía NICE (2017) recomienda el uso de sorafenib se recomienda como una opción de tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, solo para aquellos pacientes con Child-Pugh A.

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis se obtuvo 2 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Metodología: Revision sistemática/metaanálisis. - Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes con 	Moderada

Hepatocellular Carcinoma”. (2022).

¹⁵ Cancer Care Alberta. Clinical Practice Guideline GI-007-Version 8. “Hepatocellular carcinoma”. (2021).

¹⁶ <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

¹⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines. “Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma”. (2017).

¹⁸ Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, Liu R, Wei X, Zhu Y, Zhang H, Wu Z. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

J Clin Gastroenterol. Nov, 2013	<p>hepatocarcinoma irresecable Child-Pugh A.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cinco ensayos clínicos aleatorizados incluidos (1462 pacientes), 02 evaluaron sorafenib versus placebo y 03 sorafenib versus otro ITK. - Sorafenib mejoro la tasa de control de enfermedad (RR 1.85, IC 95% 1.55-2.20, $p < 0.001$), disminuyo el riesgo de progresión tumoral (HR 0.61, IC 95% 0.51-0.73), $p < 0.001$, y la mortalidad (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.89, $p < 0.001$), en comparación con placebo. - Sorafenib produjo mayor toxicidad general: fatiga (21.4%), alopecia (24.5%), reacción mano-pie (33.2%), rash o descamación (23%), diarrea (29.8%), nauseas (11.8%) e hipertensión (14.9%). Sorafenib produjo mayor toxicidad grado 3-4: reacciones dérmicas mano-pie (RR 16.76, $p < 0.001$), rash o descamación (RR 7.83, $p = 0.002$), diarrea (RR 3.49, $p < 0.001$) e hipertension (RR 5.27, $p = 0.042$). 	
Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis ¹⁹ JAMA Oncol. Dec, 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Metodología: Revisión Sistemática/Metaanálisis en Red. - Objetivo: Evaluar efectividad entre diferentes tratamientos sistémicos en 1era línea y escenario refractario en hepatocarcinoma avanzado. - En primera línea de tratamiento se incluyó 08 ensayos clínicos aleatorizados (6290 pacientes); de los cuales 02 ECAs compararon sorafenib vs placebo y 06 ECAs que comparó sorafenib vs otros ITKs o Nivo o Atezolizumab/Bevacizumab. - Sorafenib, así como el resto de terapias, mejoraron SG en comparación con placebo (HR 0.69, IC 95% 0.61- 	Moderada

Gastroenterol. 2013 Nov-Dec;47(10):871-80. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182a87cfd. PMID: 24100749.

¹⁹ Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, Shah S, Almader-Douglas D, Uson Junior PLS, Mahipal A, Ma WW, Jin Z, Mody K, Starr J, Borad MJ, Ahn DH, Murad MH, Bekaii-Saab T. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2020 Dec 1;6(12):e204930. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4930. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33090186; PMCID: PMC7582230.



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	0.78), excepto sunitinib (HR 0.89, IC 95%, 0.74-1.08).	
--	--	--

Análisis de la evidencia

Shen¹⁸ publicó una revisión sistemática/metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma irresecable, Child-Pugh A. La revisión sistemática fue realizada en MEDLINE, Embase y Cochrane library; hasta julio del año 2012. Se incluyeron 1462 pacientes, de 05 ensayos clínicos aleatorizados diferentes. De estos ECAs, 02 evaluaron sorafenib versus placebo y 03 sorafenib versus otro ITK. Sorafenib mejoro la tasa de control de enfermedad (RR 1.85, IC 95% 1.55-2.20, $p < 0.001$), disminuyo significativamente el riesgo de progresión tumoral (HR 0.61, IC 95% 0.51-0.73, $p < 0.001$) y la mortalidad (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.89, $p < 0.001$), en comparación con placebo. Todos los subgrupos fueron beneficiados: etiología, ECOG, BCLC, TGO/TGP, bilirrubina y AFP (excepto pacientes que previamente recibieron terapia local). Sorafenib produjo mayor toxicidad general: fatiga (21.4%), alopecia (24.5%), reacción mano-pie (33.2%), rash o descamación (23%), diarrea (29.8%), nauseas (11.8%) e hipertensión (14.9%). Sorafenib produjo mayor toxicidad grado 3-4: reacciones dérmicas mano-pie (RR 16.76, $p < 0.001$), rash o descamación (RR 7.83, $p = 0.002$), diarrea (RR 3.49, $p < 0.001$) e hipertensión (RR 5.27, $p = 0.042$). Todos los eventos adversos (EA) se resolvieron con tratamiento adecuado. Con respecto a la calidad de la evidencia, 03 ECAs de los incluidos presentaron sesgo de detección. De la misma forma, 03 ECAs presentaron sesgo de reporte. Por lo expuesto, según GRADE, la calidad de los resultados de este metaanálisis es moderado.

Sonbol¹⁹ publicó un estudio cuyo objetivo fue evaluar la efectividad entre diferentes tratamientos sistémicos en primera línea y el escenario refractario de hepatocarcinoma avanzado. Primero, se realizó una búsqueda sistemática de ECAs fase III (hasta marzo del 2020) en MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science y Cochrane Central Register of Control Trials. Posteriormente, se hizo un metaanálisis en red en cada escenario de interés. Con respecto a los pacientes que recibieron primera línea de terapia, se incluyeron 08 ECAs (6290 pacientes); de los cuales 02 ECAs compararon Sorafenib vs Placebo y 06 compararon Sorafenib vs otros ITKs o Nivolumab o Atezolizumab/Bevacizumab. El metaanálisis en red reportó que Sorafenib, así como todas las terapias mejoraron SG comparado con Placebo (HR 0.69, IC 95% 0.61-0.78), excepto Sunitinib (HR 0.89, IC 95%, 0.74-1.08). Vale la pena mencionar que la combinación Atezolizumab/Bevacizumab mejoro SG en comparación con las otras terapias; incluyendo sorafenib (HR 0.58, IC 95%, 0.42-0.80), lenvatinib (HR 0.63, IC 95%, 0.44-0.89) y nivolumab (HR 0.68, IC 95%, 0.48-0.98).

Con respecto al análisis de la calidad de la evidencia, se aplicó la herramienta ARMSTAR II, con la cual la revisión sistemática obtuvo 15 puntos, ya que no cuenta con explicación del por qué algunos estudios fueron excluidos del análisis final y si contaron con financiamiento para su desarrollo. Con este resultado se concluye que el nivel de confianza reportado de la revisión sistemática es moderado (Gráfico N°1). La herramienta GRADE concluyó que el metaanálisis alcanzó una calidad moderada para los desenlaces del metanálisis. Los estudios individuales presentaron sesgo de detección por no cegamiento del personal y/o participantes, disminuyendo la calidad de evidencia del estimado global (Gráfico N°2).



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Gráfico N°1: Aplicación de ARMSTAR II del “Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma”

Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	Si Parcial	Otro
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X			
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X			
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X			
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X			
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X			
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X			
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación		X		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X			
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X			
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos		X		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X			
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del	X			
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los	X			
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X			
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X			
16. Declaración de conflicto de intereses	X			
Puntaje	15			
Confianza General	Moderada			



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.		Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

Gráfico N°2: Análisis de Calidad de Evidencia según GRADE

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sorafenib	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida libre de progresión

2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	299 participantes	303 participantes	HR 0.69 (0.61 a 0.78) [Sobrevida libre de progresión]	30 menos por 1000 (de 38 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
							-	10.0%		30 menos por 1000 (de 38 menos a 21 menos)		

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Se encontró 3 ensayos clínicos aleatorizados que responden a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación. No se encontró Evaluaciones económicas:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (SHARP trial) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de Estudio: Fase 3, doble ciego, placebo controlado. Brazo experimental: Sorafenib. Brazo control: Placebo. - Población: 602 pacientes con diagnóstico de HCC, Child-Pugh A, no tratados previamente, procedentes de América, Centro América, Sudamérica, Europa, Australia - Objetivo primario: Sobrevida global y Tiempo de progresión clínica. - Resultados: <ul style="list-style-type: none"> - La mediana de sobrevida global para el brazo sorafenib fue 10.7 meses, mientras que el brazo placebo alcanzó 7.9 meses (HR 0.69, IC 95% 0.55-0.87, p < 0.001). 	Moderada

²⁰ Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2009 Jun;9(6):739-45. doi: 10.1586/era.09.41. PMID: 19496710.



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	<ul style="list-style-type: none"> - La mediana de progresión clínica para el brazo sorafenib fue 4.1 meses, mientras que el brazo placebo alcanzó 4.9 meses. - La mediana de progresión radiológica para el grupo sorafenib fue 5.5 meses, mientras que el grupo placebo obtuvo 2.8 m ($p < 0.001$). - La toxicidad más frecuente reportada fue: Diarrea, pérdida de peso, síndrome mano-pie, hipofosfatemia. - La toxicidad más frecuente grado ≥ 3: Diarrea (8%) y síndrome mano-pie (8%) y fatiga (3%). 	
Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Asia-Pacif trial) ²¹	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de Estudio: Fase 3, doble ciego, placebo controlado. Brazo Experimental: Sorafenib. Brazo control: Placebo. - Población: 226 pacientes con HCC, Child-Pugh A, no tratados previamente procedentes de China, Corea del Sur y Taiwan. - Objetivo primario: Sobrevida global, tiempo de progresión clínica, tiempo de progresión radiológica. - Resultados: <ul style="list-style-type: none"> - La mediana de sobrevida global para el grupo Sorafenib fue 6.5 meses, mientras que en el grupo Placebo fue 4.2 m (HR 0.68, IC 95% 0.50-0.93, $p < 0.014$). - La mediana de tiempo de progresión para el grupo Sorafenib fue 2.8 meses, mientras que en el grupo Placebo fue 1.4 meses (HR 0.57, 0.42-0.79, $p = 0.0005$). - La toxicidad grado ≥ 3 más frecuente fue: Diarrea (6%), fatiga (3.4%) y síndrome mano-pie (10.7%). 	Moderada

a. Análisis de la evidencia

El estudio SHARP²⁰, ensayo fase 3, comparó sorafenib con placebo en pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma, Child-Pugh A, no tratados previamente. La

²¹ Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

población estudiada provenía de América, Centro América, Sudamérica, Europa y Australia. El objetivo primario fue sobrevida global y tiempo de progresión clínica. Sorafenib mejoró la mediana de sobrevida global (10.7 versus 7.9 meses; HR 0.69, IC 95% 0.55-0.87; $p < 0.001$), la mediana de progresión clínica (4.1 versus 4.9 meses) y la mediana de progresión radiológica (5.5 versus 2.8 m; $p < 0.001$). La toxicidad más frecuente reportada fue: Diarrea, pérdida de peso, síndrome mano-pie e hipofosfatemia. La toxicidad más frecuente grado ≥ 3 fue: Diarrea (8%), síndrome mano-pie (8%) y fatiga (3%).

El estudio Asia-Pacific²¹ comparó sorafenib con placebo en 226 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma, Child-Pugh A, sin terapia previa. En este ensayo clínico, los pacientes procedían de 23 centros de China, Corea del Sur y Taiwan. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1. Sorafenib fue administrado por vía oral (400 mg). No hubo objetivos primarios predefinidos; se evaluó la sobrevida global, tiempo de progresión clínica, tiempo de progresión radiológica y seguridad. Sorafenib mejoró la mediana de sobrevida global (6.5 versus 4.2 meses; HR = 0.68, IC 95% 0.50-0.93; $p < 0.014$) y la mediana de tiempo de progresión (2.8 versus 1.4 meses; HR = 0.57, IC 95% 0.42-0.79; $p = 0.0005$). La toxicidad grado ≥ 3 más frecuente fue: Diarrea (6%), fatiga (3.4%) y síndrome mano-pie (10.7%).

VI. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Sorafenib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID). Sorafenib 200 mg cápsula, el titular del producto es BAYER (PERU) S.A. Su registro sanitario es EE03299 el cual se encuentra vigente en la actualidad, hasta el 23 de noviembre del 2026.²²

VII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Para la evaluación de costos, se revisó la página del Observatorio Nacional de Medicamentos del Perú y el Registro en Farmacia del INEN.²³ Posteriormente, se calculó el costo de la terapia con sorafenib (VO 200 mg BID) en un paciente, teniendo en cuenta el tiempo la duración de tratamiento reportada en el estudio SHARP. Los resultados son detallados en la siguiente tabla:

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo total del Tratamiento en un paciente
Sorafenib	Tableta	100 mg (S/. 163,32)	VO	400 mg BID	S/. 1,306.56	6 meses	S/. 235,180.80

²² Disponible: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

²³ Disponible: [:::Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos::: \(dirislimaeste.gob.pe\)](http://ObservatorioPeruano.de.Productos.Farmacuticos.:.(dirislimaeste.gob.pe))



Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Aproximadamente, 20 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma cumplirían con los criterios diagnósticos necesarios para recibir sorafenib anualmente en el INEN. Por lo cual, el costo total estimado de la adquisición de sorafenib es de aproximadamente S/. 4,703,616 anualmente.

VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ²⁴	EMA ²⁵
Sorafenib	FDA aprueba Sorafenib como terapia de primera línea en pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico, previamente no tratado, Child-Pugh A.	EMA aprueba Sorafenib como terapia de primera línea en pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico, previamente no tratado, Child-Pugh A.

IX. DISCUSIÓN

Hepatocarcinoma es la séptima neoplasia con mayor incidencia y la cuarta con mayor mortalidad a nivel mundial, según Globocan 2020. El carcinoma hepatocelular es altamente letal, con opciones de tratamiento limitadas. La edad promedio tiene un rango etario entre 60-70 años, pero varía según la distribución geográfica. Es más frecuente en países en vías de desarrollo y es causado principalmente por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica y alcoholismo. El 80-90% de pacientes con hepatocarcinoma tiene cirrosis hepática. Los criterios Child-Turcotte-Pugh permiten evaluar el grado de severidad de la cirrosis. La supervivencia alcanzada al año en los pacientes con Child-Pugh A, B y C es del 95%, 80% y 45%, respectivamente. El tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis hepática significa un reto médico. Sorafenib es un inhibidor oral multiquinasa que actúa a nivel de las células endoteliales e inhibe la proliferación celular a través de la inhibición del RAF quinasa serina/treonina.

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA y TRIP DATABASE. Las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ESMO, Canadá, NICE, ASCO) recomiendan el uso de sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma avanzado Child-Pugh A. Dos revisiones sistemáticas/metaanálisis reportaron que sorafenib fue eficaz en la población de interés. Shen reportó que sorafenib mejoró la tasa de control de enfermedad (RR 1.85, IC 95% 1.55-2.20, $p < 0.001$), disminuyó el riesgo de progresión tumoral (HR 0.61, IC 95% 0.51-0.73, $p < 0.001$), y la mortalidad (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.89, $p < 0.001$). Sonbol reportó que Sorafenib mejoró la SG en comparación con placebo (HR 0.69, IC 95% 0.61-0.78), en pacientes con

²⁴ Disponible en: Adcetris (Sorafenib) FDA Approval History - Drugs.com

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>

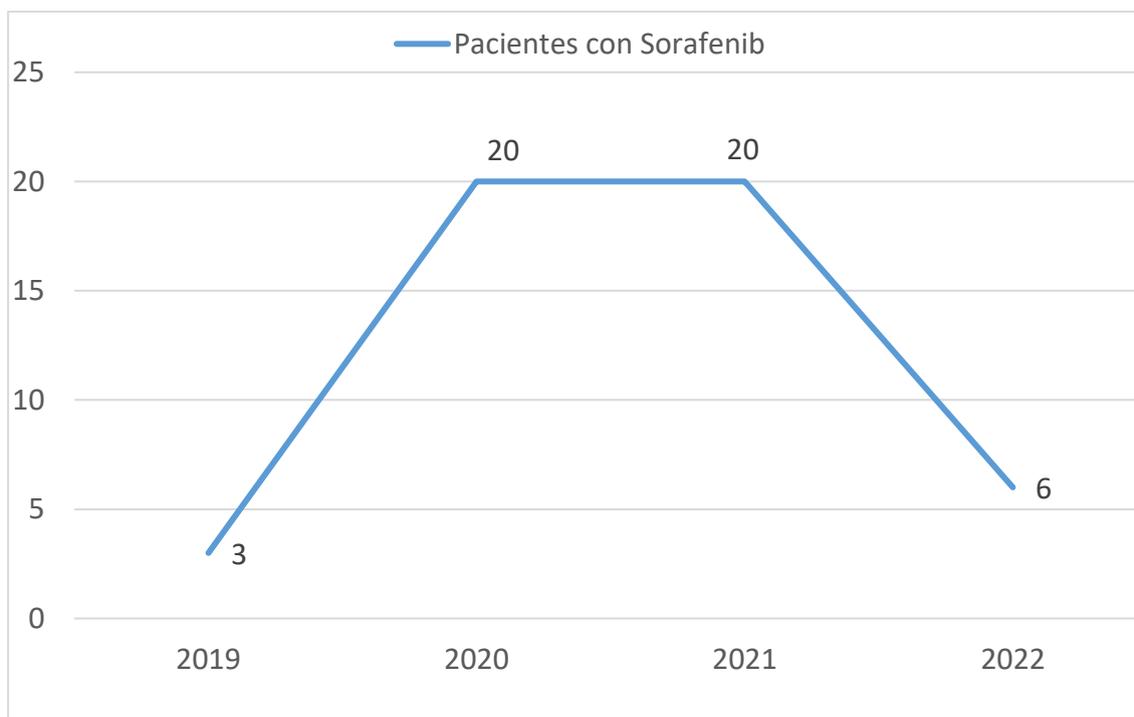


Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

hepatocarcinoma. Existen 02 estudios fase III que comparan Sorafenib versus Placebo en pacientes con hepatocarcinoma. El estudio SHARP demostró que Sorafenib mejoró la mSG (10.7 vs 7.9 meses; HR 0.69, IC 95% 0.55-0.87, $p < 0.001$) y la mSLP (5.5 vs 2.8 m; $p < 0.001$). De la misma forma, el estudio Asia-Pacific reportó que Sorafenib mejoró la mSG (6.5 vs 4.2 m; HR 0.68, IC 95% 0.50-0.93, $p < 0.014$) y la mSLP (2.8 vs 1.4 meses; HR 0.57, 0.42-0.79, $p = 0.0005$). La toxicidad fue similar en ambos ensayos. Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron: Diarrea (6%), fatiga (3.4%) y síndrome mano-pie (10.7%) en el estudio SHARP; y diarrea (8%) y síndrome mano-pie (8%) y fatiga (3%) en el estudio Asia-Pacific, respectivamente.

La experiencia en el INEN apunta que Sorafenib fue empleado en 03 pacientes durante el año 2019, 20 pacientes en el 2020, 20 pacientes en el 2021 y 03 paciente durante lo que va del año 2022 (Gráfico N°3). Veinte pacientes con CHC recibieron sorafenib durante el año 2021. Todos los pacientes tenían diagnóstico CHC irreseccable-metastásico, Child Pugh A, durante el año 2021. El 25% eran mujeres, con edad media de 53.5 años (40% eran menores de 40 años). La media de tiempo de tratamiento fue 6.15 meses, similar al obtenido en el estudio SHARP. El 25% recibió entre 11-13 cursos de sorafenib. El 16% continúan sorafenib hasta la fecha. Con respecto a la toxicidad; se reportaron: astenia, dolor abdominal, descamación, anemia, plaquetopenia, mucositis, síndrome mano-pie, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, diarrea y náuseas. La toxicidad grado 3-4 reportada fue: dérmica, anemia e hipertransaminasemia. Un paciente discontinuó terapia por toxicidad dérmica grado 3, cuatro pacientes discontinuaron terapia por descompensación de cirrosis hepática. Un paciente discontinuó terapia por perderse de vista tras pandemia por covid-19. El 80% (16) discontinuó por progresión de enfermedad.

Gráfico N°3: Pacientes con hepatocarcinoma tratados con Sorafenib





Revisión Rápida N° 012-2022. Sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular, no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A.	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Se discutió la presente evaluación de tecnología sanitaria en reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS), decidiéndose que Sorafenib debe emplearse en los pacientes con hepatocarcinoma avanzado/irresecable, con buena condición clínica (ECOG 0-1) y Child-Pugh A.

X. CONCLUSIONES

1. El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias con mayor mortalidad en nuestro país.
2. Las opciones de tratamiento para carcinoma hepatocelular irresecable/metastásico son limitadas o inaccesibles en nuestro país.
3. Evaluaciones de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica internacionales recomiendan el empleo de sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico/irresecable, Child Pugh A, ECOG 0-2.
4. 02 RS/MA es seguro y eficaz (mejora estadísticamente la SLP y SG) con sorafenib en comparación con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico/irresecable, Child Pugh A, previamente no tratados, ECOG 0-2.
5. 02 ECAs reporta que sorafenib es seguro y eficaz en carcinoma hepatocelular metastásico/irresecable, Child Pugh A, previamente no tratados, ECOG 0-2.
6. Agencias regulatorias internacionales (FDA. EMA) recomiendan el empleo de sorafenib en la población de interés.
7. La experiencia de terapia en el INEN sugiere que el tratamiento con sorafenib es seguro y eficaz en la población de interés.
8. Ante lo presentado y discutido en reunión de la UFETS, se decide aprobar el empleo de Sorafenib en los pacientes con hepatocarcinoma avanzado/irresecable, con buena condición clínica (ECOG 0-1) y Child-Pugh A.