

# SORAFENIB

## Tractament del carcinoma hepatocel.lular

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 22/10/2007

*Complementari a l'informe de sorafenib (Acta 2007\_03).*

*Es presenta l'avaluació de sorafenib en carcinoma hepatocel.lular avançat, utilitzat actualment en règim d'Ús Compassiu.*

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Sorafenib

**Nom comercial:** Nexavar®

**Laboratori:** Bayer

**Grup terapèutic:** Denominació: inhibidors protein kinasa; Codi ATC: L01XE

**Via d'administració:** oral

**Tipus de dispensació:** Medicament DH (Diagnòstic Hospitalari). El Servei Català de la Salut estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Nexavar® s'ha d'efectuar des dels Serveis de Farmàcia dels hospitals de la XHUP (data aprovació: 21 febrer 2007).

**Via de registre:** centralitzada (EMEA)

#### Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Nexavar® 200 mg comprimits coberta pel.licular	112 comprimits	6543641	32,96 €

### 3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades.

- AEMyPS i EMEA: Tractament del carcinoma renal avançat quan ha fracassat la teràpia prèvia basada en interferó- $\alpha$  (INF) o interleukina-2 (IL-2) o quan el seu ús es considera inadequat [1].

Però amb data 20/09/07 el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMEA 18/07/07 va adoptar la opinió positiva per incloure la indicació de CHC i ja amb data 18/7/07 havia rebut la consideració de la EMEA de fàrmac orfe en CHC.

- FDA: Tractament del carcinoma renal avançat [2].

Però amb data 26/04/06 va rebre la consideració de la FDA de fàrmac orfe en CHC.

#### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital/mercat

Es pot considerar que en aquest moments no hi ha cap alternativa a sorafenib en CHC avançat i que el comparador amb placebo és el correcte.

#### 4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

##### 4.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

###### Tractament estàndard

El tractament del CHC, d'acord amb el grau d'afectació, va des de la resecció quirúrgica, el trasplantament de fetge i el tractament de quimioembolització. Segons el sistema de estadificació BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) (4) (figura annexa) els malalts no candidats a aquestes terapèutiques, estadi avançat amb un ECOG 0-2 i Child-Pugh A-B amb invasió portal i N1M1 són els malalts candidats als assajos amb nous agents com el sorafenib.

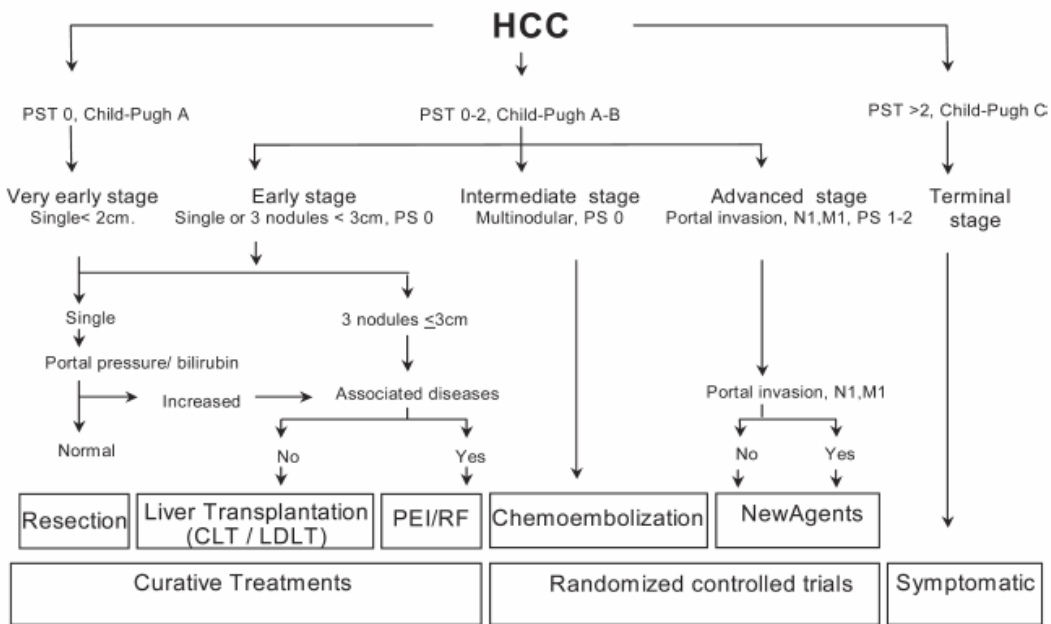


Fig. 2. Strategy for staging and treatment assignment in patients diagnosed with HCC according to the BCLC proposal.

###### Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en un sol assaig que és el que es presenta a les agències avaluadores per la seva utilització com pivotal: un estudi Fase III (Llovet et al., 2007, estudi SHARP)(5), randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, de sorafenib en pacients amb CHC avançat.
- També es disposa d'un assig clínic fase II en aquesta indicació (Abou Alfa GK et al, 6)

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics.

**Llovet B, Ricci V, Mazzaferro P et al. Randomized phase III trial of Sorafenib vs placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). JCO, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25 (Suppl: 18S); Jun 2007 (5)**

**Disseny:** estudi fase III, multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, amb avaluació independent.

**Núm de pacients:** 602 randomitzats en el moment de l'anàlisi per ITT (299 pacients en el grup sorafenib i 303 en el grup control).

**Tractament grup actiu i tractament grup control:** el grup actiu rebé sorafenib 400 mg/12h respecte el tractament amb placebo del grup control, diàriament en règim continuat. No es considera la opció de creuament de branca als malalts que reben placebo.

**Criteris d'inclusió:**

- Pacients amb CHC no candidats a tractament quirúrgic (ressecció o trasplantament), ablació o quimioembolització arterial d'acord amb els criteris de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)
- Funció hepàtica preservada: Child-Pugh A. (encara que finalment el 3%, n=21, van ser Chil-Pugh B)
- Expectativa vital > 12 setmanes.
- ECOG ≤ 2.
- Paràmetres bioquímics: plaquetes ≥ 60 x 10<sup>9</sup>/L, hemoglobina ≥ 8.5 g/dl, bilirrubina ≤ 3 mg/dl, ALT and AST ≤ 5 x valor normal, amilasa i lipasa ≤ 1,5 x valor normal, creatinina sèrica ≤ 1,5 valor normal, PT-INR ≤ 2,3 or PT ≤ 6 segons per sobre control

**Criteris d'exclusió:**

- Insuficiència cardíaca >NYHA classe 2
- Malaltia coronària o patologia isquèmica que contraindiqui medicació antiangiogènica
- Arrítmia cardíaca tractada amb qualsevol fàrmac diferents a betabloquejants o digoxina
- Hipertensió arterial no controlada
- Hemorràgia digestiva en els darrers 30 dies. Si ha existit sagnat per varius esofàgiques, cal establir tractament preventiu de recidiva
- Embaràs
- Cirurgia major en els darrers 30 dies

**Pèrdues:** 300 pacients inclosos no randomitzats en l'anàlisi per: violacions del protocol (83%), no conformitat amb el consentiment informat (8%), efectes adversos (5%) i mort (4%).

**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)

**Variable principal:** supervivència global i temps a la progressió simptomàtica

**Variable secundària:** temps a la progressió

Característiques dels malats segons grups:

**Característiques dels malats segons grups**

	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)
Estadiatge BCLC (%)		
B intermig	18%	17%
C avançat	82%	83%
Child-Pugh A/B (%)	95/5	98/2
Etiologia		
Hepatitis viral (VHC/VHB)	29/19	27/18
Alcohol/altres	26/26	26/29

**Resultats**

Variable avaluada	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Diferències		
			HR/RR/OR	p	NNT

<b>Resultat principal</b>					
Supervivència global - Supervivència actuarial mediana	46,3 setmanes (10,7 mesos)	34,4 setmanes (7,9 mesos)	0.69 (0.55,0.88)	0.00058	
<b>Resultats secundaris</b>					
Temps a la progressió - Setmanes (IC 95% de la mediana)	24,0 (18,0,30,0)	12,3 (11,7, 17,0)	0.58 (0.44,0.74)	0,000007	
Taxa de respost - Resposta completa (CR) - Resposta parcial (PR) - Malaltia estable (SD) - Progressió de la malaltia (PD)	0 (0%) 7 (2.3%) 211 (71%) 54 (18%)	0 (0%) 2 (0,7%) 204 (67%) 73 (24%)			

L'anàlisi de subgrups indiquen que tots els subgrups per ECOG, funció hepàtica o per extensió tumoral es beneficien del tractament, encara que s'observa una tendència en el subgrup amb afectació extrahepàtica de menor benefici.

**Abou Alfa GK et al . Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300 [6].**

**Disseny:** estudi fase II, multicèntric.  
**Núm de pacients:** 137 pacients inclosos  
**Tractament grup actiu i tractament grup control:**  
**Criteris d'inclusió:** pacients amb CHC no operable i que no havien rebut tractament previ sistèmic i Chil-Pugh A (72%) o B (28%).  
**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)  
**Variable principal:** taxa de resposta (valoració independent)  
**Variable secundària:** Temps a progressió, supervivència global, toxicitat, farmacocinètica

**Resultats**

Variable avaluada	Sorafenib (n=137)
<b>Resultat principal</b>	
Resposta parcial	2,2% (n=3)
Resposta menor	5,8% (n=8)
Malaltia estable	33,6% (n=46)
<b>Resultats secundaris</b>	
Temps a progressió	4,2 mesos
Supervivència global	9,2 mesos

**4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats – Assaig pivotal**

➤ Validesa externa de l'assaig pivotal

L'assaig pivotal avalua l'eficàcia de sorafenib respecte cap placebo, comparació que sembla correcte en una situació de malaltia avançada. Però sempre respectan també que a part de malaltia avançada, els criteris de inclusió eren: funció hepàtica preservada: Child-Pugh A. (encara que finalment el 3%, n=21, van ser Chil-Pugh B), expectativa vital > 12 setmanes i ECOG ≤ 2. Es dir que els resultats no es poden extrapolar a altres grups de malalts, com malalts amb funció hepàtica alterada. Es desconeix en el nostre entorn, amb l'epidemiologia diferent de causalitat del CHC respectet a EUA o Asia, si aquest grup de malalts és molt gran, però està clar que no són tots els malalts amb malaltia avançada.

➤ Validesa interna de l'assaig pivotal

A diferència de l'estudi d'aquets fàrmac en c. Renal, és favorable per la interpretació de resultats que el fet de no haver trencat el cec, ja que permet valorar els resultats de supervivència global de manera més madura.

És difícil l'avaluació de les dades només partint de les dades inmadures subministrades en la presentació de la ASCO, ja siguin les dades brutes o ja sigui l'anàlisi de subgrups o els efectes adversos.

➤ **Rellevància clínica dels resultats**

Les dades de l'estudi SHARP de la presentació a ASCO mostren que sorafenib és efectiu en el tractament de CHC avançat i és el primer estudi que mostra una diferència estadísticament significativa en supervivència, diferència de 11,9 setmanes entre les dos branques.

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 5.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada dels efectes adversos d'aquest estudi:

**Llovet B, Ricci V, Mazzaferro P et al. Randomized phase III trial of Sorafenib vs placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). JCO, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25 (Suppl: 18S); Jun 2007 (5)**

#### Resultats de seguretat

<i>Variable de seguretat avaluada en l'estudi<sup>1</sup></i>	<b>Sorafenib (299)</b>	<b>Placebo (303)</b>
<i>Esdeveniments adversos greus</i>	52%	54%
<i>Diarrees g III-IV</i>	11%	2%
<i>Reacció cutània ma-peu g III-IV</i>	8%	1%
<i>Hemorràgies g III-IV</i>	6%	9%
<i>Infart agut miocardi</i>	2,9%	0,4%

## 6. ÀREA ECONÒMICA

### 6.1. Cost tractament. Cost incremental.

<b>Fàrmacs</b>	<b>Sorafenib</b>
<b>Posologia</b>	400mg/12h
<b>Preu (PVL+IVA)</b>	3.692 € (112 comp 200mg)
<b>Cost tractament fins progressió</b> Calculat per 24 setmanes	(32,96 € / comp x 168 comp) = 22.152 €
<b>Cost incremental Sorafenib vs placebo</b>	<b>22.152€</b>

Costos de tractament calculats per 24 setmanes que és el temps a progressió de la branca amb sorafenib.

	<b>Sorafenib</b>	<b>Placebo</b>
Preu/cicle* (PVL)	5.538€	0€
Temps progressió (setmanes)	24	12,3
Cost fins a progressió	22.152 €	0€
Cost incremental vs placebo	22.152€	
Cost/mes addicional lliure de progressió vs placebo	1.893€	

\*Cicle = 6 setmanes de tractament

No estan publicats estudis farmacoeconòmics de sorafenib en aquesta indicació.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2006
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Nexavar® (sorafenib). Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Nexavar®
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma, AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
5. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, J. Raoul, S. Zeuzem, M. Poulin-Costello, M. Moscovici, D. Voliotis, J. Bruix, and for the SHARP Investigators Study Group. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *JCO*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 (Suppl: 18S); Jun 2007.
6. Abou Alfa GK et al . Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300.
7. Force T, Krause DS and Van Etten Richard. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature*. 2007; 7: 332-344