Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado

Proyecto de Cooperación Técnica
BID ATN/OC-13546-RG
Generación de información para el mejoramiento de la eficiencia en la gestión de medicamentos de alto impacto financiero

Julio de 2015

Tabla de contenido

1. Información general de la evaluación 5
1.1. Título de la evaluación 5
1.2. Número de identificación del informe 5
1.3. Tipo de evaluación 5
1.4. Entidad gubernamental que solicitó la evaluación de tecnología 5
1.5. País que lideró la evaluación 5
1.6. Autores 5
1.7. Equipo colaborador 6
1.8. Dirección técnica del proyecto 7
1.9. Declaración de conflictos de interés 7

2. Resumen para el tomador de decisiones 8
2.1. Título: Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. 8
2.2. ¿Para qué sirve este resumen? 8
2.3. Pregunta que orientó esta evaluación de tecnología 8
2.4. Antecedentes 9
2.5. ¿Cómo fue elaborada esta evaluación? 9
2.6. Marco de trabajo DECIDE EtD (evidencia para las decisiones) 10

3. Cuerpo principal del informe 23
3.1. Lista de abreviaciones 23
3.2. Alcance 24
3.3. Diferencias entre el protocolo y la evaluación 25
3.4 Metodología 25
3.5 El problema de salud y uso actual de la tecnología 26
3.5.1 Fuentes de información utilizadas 26
3.5.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada. 26
3.5.3 Hallazgos del problema de salud y uso actual de la tecnología 27
3.6 La tecnología y sus características 31
3.6.1 Fuentes de información utilizadas 31
3.6.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada 31
3.6.3 Hallazgos de la tecnología y sus características 31
3.7 Efectividad del uso de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado 34
3.7.1 Calificación de desenlaces 34
3.7.2 Fuentes de información utilizadas y selección de la evidencia 35

3.7.3 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada. ... 36
3.7.3.1 Métodos de búsqueda complementarios ... 36
3.7.3.2 Gestión documental ... 36
3.7.3.3 Selección de la evidencia ... 36
3.7.3.4 Evaluación de la calidad de los estudios ... 38
3.7.3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia ... 38
3.7.3.6 Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia ... 39
3.7.3.7 Búsqueda, tamización y selección de evidencia ... 39
3.7.3.8 Calidad de los estudios ... 40
3.7.4 Hallazgos sobre la efectividad de sorafenib ... 40
3.7.4.1 Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado ... 41
3.7.4.2 Características de los estudios ... 46
3.7.4.3 Calidad del cuerpo de la evidencia ... 46
3.7.5 Conclusiones ... 46
3.8 Seguridad del uso de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado ... 47
3.8.1 Calificación de desenlaces ... 47
3.8.2 Fuentes de información utilizadas y selección de la evidencia ... 47
3.8.3 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada. ... 48
3.8.3.1 Métodos de búsqueda complementarios ... 48
3.8.3.2 Gestión documental ... 49
3.8.3.3 Selección de la evidencia ... 49
3.8.3.4 Evaluación de la calidad de los estudios ... 50
3.8.3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia ... 51
3.8.3.6 Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia ... 51
3.8.3.7 Búsqueda, tamización y selección de evidencia ... 51
3.8.3.8 Calidad de los estudios ... 52
3.8.4 Hallazgos sobre la seguridad del uso de Sorafenib ... 52
3.8.4.1 Perfil de evidencia GRADE sobre la seguridad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado ... 53
3.8.4.2 Características de los estudios ... 56
3.8.4.3 Calidad del cuerpo de la evidencia ... 56
3.8.5 Conclusiones ... 56
3.9 Discusión de los hallazgos de efectividad y seguridad ... 57
3.4 Conclusiones del informe ... 58

4. Referencias bibliográficas ... 59

5. Anexos ... 64
Anexo 1 Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas ... 64

Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia..... 68
Anexo 3. Listado de estudios incluidos..... 69
Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión..... 70
Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR)..... 72
Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia. 77
Anexo 7. Resumen del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de Peng y cols. 78
Anexo 8. Reporte de vigilancia postcomercialización para sorafenib. 79

1. Información general de la evaluación

1.1. Título de la evaluación

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

1.2. Número de identificación del informe

Col 08.

1.3. Tipo de evaluación

Informe rápido de evaluación de efectividad y seguridad de medicamentos.

1.4. Entidad gubernamental que solicitó la evaluación de tecnología

Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG, a través del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia.

1.5. País que lideró la evaluación

Colombia.

1.6. Autores

- Arlene Everth (AE). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
  Función en el proyecto: búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica, síntesis de la evidencia y elaboración del reporte final.
- Miguel Díaz (MD). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
  Función en el proyecto: acompañamiento metodológico, formulación de la pregunta de evaluación, formulación del protocolo, elaboración de tablas de evidencia, participación en el marco de trabajo EtD y revisión crítica del reporte final.
- Esperanza Peña (EP). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
  Función en el proyecto: elaboración de tablas de evidencia y participación en el marco de trabajo EtD.
- Egdda Vanegas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
  Función en el proyecto: formulación del protocolo, descripción de las tecnologías y participación en el marco de trabajo EtD.
- Aurelio Mejía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Función en el proyecto: supervisión general, formulación de la pregunta de evaluación, revisión crítica del protocolo y del reporte final, y participación en el marco de trabajo EtD.

- Joaquín Guerra. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO.
  Función en el proyecto: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final.
- Carlos Castro. Liga Colombiana Contra el Cáncer.
  Función en el proyecto: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final.
- Patricia Tamayo. Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).
  Función en el proyecto: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final.

1.7. Equipo colaborador

Ecuador

- Xavier Sánchez. Coordinador técnico de Ecuador. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias.
  Función en el proyecto: recolección y verificación datos
- Ruth Jimbo Sotomayor. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias.
  Función en el proyecto: recolección de datos de agencia regulatoria y precios referenciales.
- Rodrigo Henríquez. Apoyo técnico logístico, consultor evaluaciones económicas.
  Función en el proyecto: entrega de información referente a los diferentes dominios de la evaluación.

México

- Mtra. Rosa María Galindo Suarez. Institución: Consejo de Salubridad General.
  Función en el proyecto: Líder de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.
- Dra. Fabiola Melchor Martínez. Institución: Consejo de Salubridad General.
  Función en el proyecto: Revisora de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.
- Lic. Mauricio Rodríguez Mendoza. Institución: Consejo de Salubridad General.
  Función en el proyecto: Revisor de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.
- Lic. Brenda Botello Estrada. Institución: Consejo de Salubridad General.
  Función en el proyecto: Revisora de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.

- Dr. Francisco Bañuelos Téllez.
  Función en el proyecto: Revisor de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.
- Mtro. Herman Soto Molina.
  Función en el proyecto: Revisor de la ET, validación y revisión del protocolo e informe rápido.
- Dra. Yazmin Escobar Juárez.
  Función en el proyecto: responsable de la revisión sistemática, validación y revisión del protocolo y del informe rápido.
- Mtra. Maribel Márquez Cruz.
  Función en el proyecto: responsable de la elaboración del protocolo y del informe rápido de la ET, búsqueda de la información, de la revisión sistemática y de la evaluación de efectividad y seguridad.

1.8. Dirección técnica del proyecto

- Hernando Gaitán Duarte, MD, MSc Profesor titular Departamento de Obstetricia y Ginecología - Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia.
- María Ximena Rojas Reyes, RN, MSc, PhD Profesora Asociada Departamento de Epidemiologia y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana.

1.9. Declaración de conflictos de interés

Los miembros del grupo desarrollador declaran bajo la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

2. Resumen para el tomador de decisiones

A continuación, se presenta el marco de trabajo EtD (*Evidence to Decision*) Coverage para informar al tomador de decisiones los resultados de la evaluación

2.1. **Título:** Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

GRADE DECIDE *Interactive Evidence to Decision Framework*

2.2. ¿Para qué sirve este resumen?

Este resumen se preparó para informar la toma de decisiones relacionadas con la cobertura de tecnologías en salud, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

2.3. Pregunta que orientó esta evaluación de tecnología

La presente evaluación tecnológica por tratarse de un informe rápido, tuvo como alcance examinar la efectividad y seguridad comparativa de la tecnología de interés. La pregunta que orientó esta evaluación fue:

Problema: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de sorafenib en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado?

Población	Pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado
Intervención	Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea
Comparación	▪ Placebo ▪ Sunitinib ▪ Brivanib ▪ Capecitabina
Resultados	<u>Efectividad</u> Desenlaces primarios: ▪ Supervivencia global Desenlaces secundarios: ▪ Tiempo a progresión del tumor <u>Seguridad</u> Desenlaces primarios: ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) Desenlaces secundarios: ▪ Ninguno

Perspectiva	Tercer pagador
Ámbito	Ambulatorio

2.4. Antecedentes

Mundialmente el cáncer hepático es la quinta malignidad más común y la segunda causa más frecuente de mortalidad relacionada por cáncer, mientras que en las mujeres es el séptimo cáncer más común y la sexta causa de muerte relacionada con cáncer. La incidencia estimada a nivel mundial para el año 2012 fue de 782,000 casos.

De los cánceres hepáticos el Carcinoma Hepatocelular (CHC) da cuenta del 70-85% de los cánceres hepáticos primarios; la infección por virus hepatotrópos y el desarrollo subsecuente de cirrosis es el factor de riesgo más importante. El CHC se desarrolla en varios pasos que involucran la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales, a través de alteraciones genéticas y epigenéticas que se desarrollan en pacientes con hepatitis crónica y cirrosis, que son los principales factores de riesgo.

Cuando la resección o el trasplante no son opciones apropiadas, en los pacientes con CHC confinado al hígado se puede optar por terapias locorregionales, categorizadas en ablación (radiofrecuencia, crioablación, inyección percutánea de alcohol y microondas) y terapias dirigidas arterialmente (embolización transarterial y quimioembolización transarterial).

El CHC diagnosticado en una etapa avanzada o con progresión después de una terapia locorregional se asocia con un mal pronóstico debido al tumor y a la enfermedad hepática subyacente. El tratamiento sistémico con sorafenib es una opción en estos casos.

La presente evaluación de tecnología se consideró prioritaria como un insumo para la toma de decisiones por los ministerios de salud de Colombia, Ecuador y México, considerando sorafenib como un medicamento de alto impacto financiero.

2.5. ¿Cómo fue elaborada esta evaluación?

Mediante un proceso sistemático y multidisciplinario se realizó un examen y reporte sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés frente a un grupo de comparadores para la condición de salud indicada por los tres países participantes del proyecto. Después de una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos electrónicas y otros recursos, se tamizó, seleccionó y resumió la evidencia a partir de aquellas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que resultaron de mejor calidad metodológica, de acuerdo con la herramienta "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" (AMSTAR). La síntesis de la evidencia y los juicios sobre su calidad se elaboraron con el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE).

2.6. Marco de trabajo DECIDE EtD (evidencia para las decisiones)

Los juicios que se presentan a continuación fueron elaborados mediante un consenso informal, empleando la herramienta iEtD (interactive Evidence to Decision tool) - formato decisiones de cobertura del proyecto DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence) Antes de emitir los juicios se informó a los participantes del consenso sobre la evidencia recopilada para cada dominio de la evaluación.

EVALUACIÓN

Problema

¿Es este problema una prioridad?

Juicio

☐ Desconocido	☐ Varía	☐ No	☐ Probablemente No	☐ Probablemente Si	☒ Si

Evidencia

Según Globocan, la incidencia de cáncer hepático en Colombia durante el 2012 fue de 2,95 por 100.000 personas-año, 613 casos de cáncer hepático en hombres (3,2/100.000 personas-año) y 681 casos en mujeres (2,8/100.000 personas-año). En cuanto a la mortalidad para ese año fue de 3,94 por 100.000 personas-año; 816 hombres (4,3/100.000 personas-año) y 912 en mujeres (3,7/100.000 personas-año).
En el año 2013 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC), la tasa cruda de incidencia (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 3.6. y la tasa cruda de mortalidad (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 4.0.
La mediana de sobrevida estimada está entre 6 y 20 meses después del diagnóstico y los tratamientos curativos benefician aproximadamente al 25% de los pacientes.

Efectos deseables

¿Qué tan substanciales son los efectos deseados anticipados*?*

Juicio

☐	☐	☒	☐	☐	☐
Desconocido	**Varía**	**Trivial**	**Pequeño**	**Moderado**	**Grande**

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado:

- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo en comparación con placebo para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo en comparación con placebo para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib es más efectivo en comparación con sunitinib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).
- Sorafenib es más efectivo en comparación con sunitinib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: ALTA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que capecitabina para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MUY BAJA).

Los detalles de la evidencia sobre la efectividad comparativa de sorafenib se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. Journal of hepatology. 2012 Oct;57(4):821-9. PubMed PMID: 22727733. Epub 2012/06/26. eng.

Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012 Jul;48(10):1452-65. PubMed PMID: 22240282. Epub 2012/01/14. eng.

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Jama. 2010 Nov 17;304(19):2154-60. PubMed PMID: 21081728. Epub 2010/11/18. eng.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008 Jul 24;359(4):378-90. PubMed PMID: 18650514. Epub 2008/07/25. eng.

			Evaluación de la calidad				Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Calidad	Importancia
Supervivencia global (evaluado con: no reportado)												
4	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio[2]	No es serio	No es serio	No detectado	-/793 [3]	-/729 [3]	HR oscilado de 0.49 a 0.69	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (evaluado con: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la evidencia radiológica o sintomática de la progresión)												
4	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio[4]	No es serio	No es serio	No detectado	-/793 [5]	-/729[5]	HR oscilado de 0.50 a 0.58	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MODERADA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que los estudios de Bruix y cols., Cheng y cols. 2012, Abou-Alfa y cols002E 2010 y Llovet y cols. 2008, tienen de forma global un riesgo de sesgo poco claro. A continuación se presenta la valoración del riesgo de sesgo de cada ensayo clínico: Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Cabe señalar que los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012, son publicaciones que presentan información concerniente al análisis de subgrupos. Abou-Alfa y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Llovet y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para los dominios de ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. Esta consideración se hace con base en la evaluación visual de las medidas de efecto y sus intervalos de confianza al 95%, de los cuatro estudios que comparan sorafenib contra placebo en el gráfico de bosque de la revisión de Peng y cols. Esta revisión presenta para los siete estudios un resultado para la prueba I^2 de 77% para el desenlace de supervivencia global.
3. No hay información del número de eventos (muertes) en los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012. El estudio de Abou-Alfa 2010 reporta la muerte de 63 pacientes: 25 en el brazo de sorafenib +doxorubicina y 38 en el brazo de doxorubicina+placebo. El estudio de Llovet 2008, en octubre de 2006, realizó el segundo análisis interino y reportó la muerte de 321 pacientes: 143 en el brazo de sorafenib y 178 en el grupo de placebo. Después de este segundo análisis interino, el estudio fue terminado.
4. Esta consideración se hace con base en la evaluación visual de las medidas de efecto y sus intervalos de confianza al 95%, de los cuatro estudios que comparan sorafenib contra placebo en el gráfico de bosque de la revisión de Peng y cols. Esta revisión presenta para los seis estudios un resultado para la prueba I^2 de 84.4% para el desenlace de tiempo hasta la progresión.
5. No hay información del número de pacientes con progresión de la enfermedad en los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols 2012. El estudio de Abou-Alfa 2010 reporta que la progresión de la enfermedad en 51 pacientes: 24 en el brazo de sorafenib+ doxorubicina y 27 en el brazo de doxorubicina más placebo. El estudio de Llovet 2008, para la fecha de corte del segundo análisis interino, octubre de 2006, tuvo evidencia de progresión de la enfermedad en 263 pacientes: 107 en el grupo de sorafenib y 156 en el grupo de placebo.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con sunitinib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Nov 10;31(32):4067-75. PubMed PMID: 24081937. Epub 2013/10/02. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib	Sunitinib	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Calidad	Importancia
Supervivencia global (SG) (seguimiento promedio 7.8 meses; evaluado con: número de muertes por cualquier causa durante el estudio o 28 días después de haber administrado la última dosis del medicamento)												
1	Ensayo clínico	Serio [1]	No es serio [2]	No es serio	Serio[3]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 10.2 meses, murieron 92 pacientes de un total de 542.	En una mediana de seguimiento de 7.9 meses, murieron 83 pacientes de un total de 526.	HR 0.77 (0.67 a 0.88)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (seguimiento promedio 7.8 meses; evaluado con: tomografía, resonancia magnética nuclear y criterios RECIST)												
1	Ensayo clínico	Serio [1]	No es serio [2]	No es serio	No es serio[4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 3.8 meses, en 270 pacientes de un total de 544, hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	En una mediana de seguimiento de 4.1 meses, 277 pacientes de un total de 530 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	HR 0.85 (0.76 a 0.96)	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Cheng y cols. 2013 tiene de forma global un riesgo de sesgo poco claro: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria y otros sesgos; bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos y reporte selectivo de resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
3. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1068) no supera el tamaño óptimo de la información (n=1222). El tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 15,8%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1074) supera el tamaño óptimo de la información (n=780). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 52,4%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con brivanib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Oct 1;31(28):3517-24. PubMed PMID: 23980084. Epub 2013/08/28. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Sesgo de publicación**	**Sorafenib**	**Brivanib**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**	**Calidad**	**Importancia**
Supervivencia global (seguimiento promedio 9.9 meses; evaluado con: tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa)												
1	Ensayo clínico	No es serio [1]	No es serio [2]	No es serio	Serio [3]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 9.9 meses, murieron 411 pacientes, de un total de 578.	En una mediana de seguimiento de 9.5 meses, murieron 427 pacientes, de un total de 577	HR 1.07 (0.94 a 1.23)	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (seguimiento promedio 4.1 meses; evaluado con: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la evidencia imagenológica de la progresión)												
1	Ensayo clínico	No es serio [1]	No es serio [2]	No es serio	No es serio [4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 4.1 meses, en 305 pacientes de un total de 578 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	En una mediana de seguimiento de 4.2 meses, en 268 pacientes de un total de 577 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	HR 1.01 (0.88 a 1.16)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MODERADA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Johnson y cols. tiene de forma global un riesgo de sesgo poco claro: riesgo de sesgo poco claro para el dominio de generación de la secuencia aleatoria y bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Es poco probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
3. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1155) no supera el tamaño óptimo de la información (n=1246). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.76, riesgo en grupo control 74%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1155) supera el tamaño óptimo de la información (n=758). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 46%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®. La medida de confiabilidad en la estimación del efecto (IC 95%) incluye el punto de no diferencia en la efectividad de los tratamientos.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.
Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):655. PubMed PMID: 23824645. Epub 2013/07/05. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib	Capecitabina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Calidad	Importancia
Supervivencia global (seguimiento promedio 7.05 meses; evaluado con: número de muertes ocurridas desde el inicio del estudio septiembre 2010, hasta 17 de enero de 2012) [1]												
1	Ensayo clínico	Muy serio [2]	No es serio [3]	No es serio	Muy serio [4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 7.05 meses, murieron 25 pacientes, de un total de 26.	En una mediana de seguimiento de 5.07 meses, murieron 25 pacientes, de un total de 26 (96.2%)	HR 0.67 (0.29 a 1.54)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión[5]												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La fecha de corte fue establecida cuando 50 de los participantes habían muerto.
2. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Abdel-Rahman y cols. tiene de forma global un alto riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo para el dominio de generación de la secuencia aleatoria, riesgo de sesgo poco claro para el dominio de ocultamiento de la asignación y bajo riesgo de sesgo para los dominios de enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos.
3. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=52) no supera el tamaño óptimo de la información (n=6412). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 96.2%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®. La medida de confiabilidad en la estimación del efecto (IC 95%) incluye el punto de no diferencia en la efectividad de los tratamientos, El intervalo de confianza para la estimación del efecto incluye simultáneamente: la ausencia del efecto, beneficio apreciable y apreciable daño.
5. Este desenlace no fue considerado por los autores

Efectos indeseables

¿Qué tan substanciales son los efectos indeseados anticipados?

Juicio

☐	☐	☐	☐	☒	☐
Desconocido	**Varía**	**Trivial**	**Pequeño**	**Moderado**	**Grande**

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado:

- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina comparado contra placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina, muestra como principales eventos adversos: diarrea, síndrome mano-pie, rash cutáneo, fatiga, hipertensión, náuseas, vómito, neutropenia, leucopenia (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).
- A partir de la farmacovigilancia postcomercialización para sorafenib se reportan reacciones adversas como osteonecrosis de la mandíbula, angioedema, hepatitis, rabdomiolisis, enfermedad intersticial pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva como una reacción adversa medicamentosa común. Se incluyen además otras reacciones adversas observadas en ensayos clínicos como hipocalemia, proteinuria y síndrome nefrótico

Los detalles de la evidencia sobre la seguridad comparativa de sorafenib se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Perfil de evidencia GRADE sobre la seguridad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib solo o en combinación con doxorubicina comparado con placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):655. PubMed PMID: 23824645. Epub 2013/07/05. eng.

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Jama. 2010 Nov 17;304(19):2154-60. PubMed PMID: 21081728. Epub 2010/11/18. eng.

Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Nov 10;31(32):4067-75. PubMed PMID: 24081937. Epub 2013/10/02. eng.

Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Oct 1;31(28):3517-24. PubMed PMID: 23980084. Epub 2013/08/28. eng.
Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008 Jul 24;359(4):378-90. PubMed PMID: 18650514. Epub 2008/07/25. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina	Placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Eventos adversos - diarrea												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492[2]	-/1483[2]	RR 1.45 (1.21 a 2.34)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - síndrome mano-pie												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-1492[2]	-/1483[2]	RR 5.40 (1.80 a 16.29)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - rash cutáneo												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 3.21 (1.65 a 6.26)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - fatiga												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 1.70 (1.30 a 2.23)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - hipertensión												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.67 (0.32 a 1.42)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - náuseas												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.73 (0.22 a 2.38)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - vómito												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.57 (0.19 a 1.68)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - neutropenia												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina	Placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.28 (0.02 a 3.60)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - leucopenia												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.820 (0.004 a 164.090)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que los estudios de Abdel-Rahman y cols., Abou-Alfa y cols., Cheng y cols. 2013, Johnson y cols. y Llovet y cols. tienen de forma global un riesgo de sesgo poco claro. A continuación se presenta la valoración del riesgo de sesgo de cada ensayo clínico: Abou-Alfa y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Cheng y cols. 2013: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria y otros sesgos; bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos y reporte selectivo de resultados. Johnson y cols.: riesgo de sesgo poco claro para el dominio de generación de la secuencia aleatoria y bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Llovet y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para los dominios de ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. Los autores de la revisión reportaron el total de participantes en los estudios pero no el número de eventos.
3. El intervalo de confianza para la estimación del efecto incluye simultáneamente: la ausencia del efecto, apreciable beneficio y apreciable daño.

Confiabilidad de la evidencia

¿Cuál es la confiabilidad global de la evidencia de los efectos?

Juicio

☐	☐	☒	☐	☐
No se incluyen estudios	**Muy baja**	**Baja**	**Moderada**	**Alta**

La calidad global de la evidencia para cada comparación estuvo en un rango de MUY BAJA-ALTA. Considerando estos juicios, es limitada/muy baja la confianza que se puede tener en las estimaciones de los efectos comparativos de sorafenib presentadas en esta evaluación. Los verdaderos efectos relativos de sorafenib pueden ser/probablemente son sustancialmente diferentes de las estimaciones aquí reportadas.

Los detalles sobre la calidad de la evidencia se presentan en las Tablas 1 y 2.

Balance de los efectos

¿El balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece a la intervención o a la comparación?

Juicio

☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Desconocido	**Varía**	**Favorece a la comparación**	**Probablemente favorece a la comparación**	**No favorece a la intervención ni a la comparación**	**Probablemente favorece a la intervención**	**Favorece a la intervención**

CONCLUSIONES

Resumen de juicios

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado:

- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo en comparación con placebo para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo en comparación con placebo para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib es más efectivo en comparación con sunitinib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).
- Sorafenib es más efectivo en comparación con sunitinib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: ALTA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que capecitabina para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MUY BAJA).
- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina comparado contra placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina, muestra como principales eventos adversos: diarrea, síndrome mano-pie, rash cutáneo, fatiga, hipertensión, náuseas, vómito, neutropenia, leucopenia (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).
- A partir de la farmacovigilancia postcomercialización para sorafenib se reportan reacciones adversas como osteonecrosis de la mandíbula, angioedema, hepatitis, rabdomiolisis, enfermedad intersticial pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva como una reacción adversa medicamentosa común. Se incluyen además otras reacciones adversas observadas en ensayos clínicos como hipocalemia, proteinuria y síndrome nefrótico

Tipo de decisión

Juicio

☒	☐	☐	☐	☐
No cubrir	**Cubrir con generación de evidencia**	**Cubrir con negociación de precios**	**Restringir la cobertura**	**Cubrir**

Justificación

Considerando que el sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado presenta unos efectos deseados "triviales", unos efectos indeseados "moderados" y que el balance entre los efectos deseados e indeseados "probablemente favorece a la comparación", se sugiere no cubrir la tecnología para la indicación evaluada.

BIBLIOGRAFÍA

1 Ferlay J, Soerlomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. [Internet]. 2013 [02/02/2015]. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Disponible en: http://globocan.iarc.fr.

2 Egresos hospitalarios y defunciones. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador, 2013.

3 A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 1998;28(3):751-5.

4 Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359(9319):1734-9.

5 EUnetHTA Joint Action 2 WP. HTA Core Model® version 2.0. 2013

6 Méndez N, Ridruejo E, Alves A, Chávez N, Zapata R, Paraná R, et al. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) Guías Clínicas para el Manejo del Carcinoma Hepatocelular. Annals of Hepatology. 2014;13(S1):4-40.

7 National Comprehensive Cancer Network - NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. 2013.

8 Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los miembros del grupo desarrollador declaran bajo la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

3. Cuerpo principal del informe

3.1. Lista de abreviaciones

5 FU	5 Fluorouracilo
ACHO	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
AMSTAR	"A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews"
AVD	Actividades de la Vida Diaria
BCLC	Barcelona / Clinic Liver Cancer
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DECIDE	Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
Emtree	Elsevier Life Science Thesaurus
ET	Evaluación de Tecnología
EtD	Evidence to Decision
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
iEtD	Interactive Evidence to Decision tool
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MeSH	"Medical Subject Headings"
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	"Patient/Problem or Population, Intervention/Comparison & Outcome"
PRISMA	"Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses"
RR	Riesgo Relativo
SIMMONS	Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico
UE	Unión Europea

3.2. Alcance

La presente evaluación tecnológica por tratarse de un informe rápido tuvo como alcance examinar la efectividad y seguridad comparativa de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado.

La orientación de todos los pasos para el desarrollo de la presente evaluación estuvo en el marco de la siguiente pregunta, que se presenta desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICO (1):

Tabla 3. Alcance del informe de ET sanitarias según PICO.

Población: los pacientes elegibles para el uso de la tecnología.	Pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa avanzada. Liver Neoplasms (MeSH) Neoplasias Hepáticas (DeCS) 'liver tumor' (EMTREE) Código CIE-10 C22.0 Carcinoma de las células hepáticas Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro.
Intervención: la tecnología en salud de interés.	Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea. En ratones atímicos inhibe el crecimiento de varios xenoinjertos tumorales humanos, acompañado de angiogénesis tumoral. 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-ß) sorafenib (Supplementary Concept) 'sorafenib' (EMTREE) Código ATC: L01DB01
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés.	Comparador más importante ▪ Placebo Placebos (MeSH) Otros comparadores ▪ Sunitinib ▪ Brivanib ▪ Capecitabina Estos fueron identificados desde el punto de vista clínico y metodológico como los comparadores más relevantes para examinar la efectividad y seguridad del sorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado. Se tomó como insumo la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y una consulta con médicos oncólogos.

Desenlaces (del inglés *outcomes*): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	Efectividad Desenlaces primarios: ▪ Supervivencia global Desenlaces secundarios: ▪ Tiempo a progresión del tumor. Seguridad Desenlaces primarios: ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) Desenlaces secundarios: Ninguno.

La pregunta de evaluación se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo dos médicos oncólogos, dos metodólogos y un representante de los pacientes.

3.3. Diferencias entre el protocolo y la evaluación

En atención a la evidencia identificada, se amplió el grupo de comparadores frente a lo especificado inicialmente en el protocolo de la evaluación, incluyendo sunitinib, brivanib y capecitabina. Doxorubicina se excluyó como comparador, pues en los ensayos clínicos este medicamento se encontraba presente tanto en el grupo de sorafenib como en el grupo control.

3.4 Metodología

El presente informe regional rápido sintetizó la información sobre el problema de salud, la tecnología y sus comparadores, y la efectividad y seguridad de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado a partir de la selección y adaptación de los elementos de evaluación definidos para cada uno de los dominios propuestos por EUnetHTA en el Core Model (2), según consenso del equipo desarrollador de Colombia, Ecuador y México. Los elementos de evaluación fueron formulados como preguntas a las cuales debe dar respuesta el informe de ET, de acuerdo a la pertinencia y disponibilidad de información, y que son desarrolladas en los respectivos dominios.

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. El protocolo de la evaluación fue publicado en las páginas web de IFARMA (http://et.omaif.org) y del IETS (http://www.iets.org.co), y fue sometido para comentarios de expertos temáticos (médicos especialistas en oncología), representantes de pacientes, fabricantes de las tecnologías, funcionarios del MSPS, miembros del equipo colaborador y la dirección técnica del proyecto. No se identificaron problemas de fondo con la pregunta de evaluación ni con los métodos de la revisión.

El formato de este informe surgió de un consenso del equipo desarrollador de Colombia, Ecuador y México. Mezcla y contiene elementos del Core Model de Eunetha(2), del

proyecto *Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence* (*DECIDE)(3)* y algunos propuestos por el grupo desarrollador.

La estrategia de búsqueda, las fuentes de información consultadas y los hallazgos de este proceso se presentan para cada dominio. La información complementaria sobre la estrategia de búsqueda de información utilizada y los resultados de la misma, así como la valoración de la calidad metodológica de los estudios sobre los que se basa esta ET, se pueden consultar en los Anexos 1 y 5 de este informe.

El resumen para el tomador de decisiones se realizó empleando la herramienta *iEtD* (*interactive Evidence to Decision tool*) del proyecto *DECIDE (3)*. Esta herramienta tiene como propósito facilitar la tarea de síntesis y presentación de la evidencia y demás información necesaria para la toma de decisiones en salud por parte de los desarrolladores de guías, y las agencias de evaluación de tecnología y otros grupos encargados de soportar las políticas públicas en salud.

En el formato EtD "cobertura" se han dado unos juicios preliminares sobre los hallazgos y el balance riesgo beneficio de la nueva tecnología en comparación con otras existentes como apoyo para la toma de decisiones sobre la cobertura de tecnologías en los planes de beneficios.

3.5 El problema de salud y uso actual de la tecnología

3.5.1 Fuentes de información utilizadas

Para la búsqueda de información acerca del dominio, se consultaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y narrativas, capítulos de libros de medicina especializada, registros de estadísticas internacionales, recursos de información clínica basada en la evidencia, la información oficial de las agencias reguladoras de medicamentos y las fuentes de datos oficiales de los países participantes del proyecto.

3.5.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

Un revisor (AE) consolidó la información de conformidad con las especificaciones del "Modelo metodológico para informes de evaluaciones rápidas de tecnología" (4) y que correspondió a una adaptación regional del modelo metodológico del Core Model de EUnetHTA 2013 (2).

3.5.3 Hallazgos del problema de salud y uso actual de la tecnología

Tabla 4. Elementos de evaluación del problema de salud y el uso actual de la tecnología

¿Para qué condiciones de salud y con qué propósito se utiliza la tecnología? Hallazgos: Para tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o que se consideren candidatos inapropiados para dicha terapia(5). Para el carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado (6) y el carcinoma de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión(5), localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. En el caso del CHC, se utiliza como tratamiento sistémico de primera línea con el objetivo de impactar la supervivencia de los pacientes, al reducir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas (6).
¿Cuál es la población objetivo para la evaluación actual de la tecnología? Hallazgos: Pacientes adultos con CHC avanzado (6).
¿Cuál es la enfermedad o condición de salud objetivo de esta evaluación? Hallazgos: El CHC (código CIE-10 C22.0 carcinoma de las células hepáticas) avanzado en pacientes que no sean susceptibles de resección quirúrgica o trasplante, por haber sido diagnosticados en etapa avanzada o por haber presentado progresión de la enfermedad después de recibir terapia locorregional (6).
¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos para la enfermedad o la condición de salud? Hallazgos: La infección por virus hepatotropos y el desarrollo subsecuente de cirrosis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC (7).
¿Cuál es el curso natural de la enfermedad o condición de salud? Hallazgos: El CHC es una entidad agresiva con una mediana de sobrevida de 6 a 20 meses después del diagnóstico (8). Aunque la resección hepática o el trasplante de hígado son los tratamientos ideales para estos pacientes, la decisión terapéutica depende de la extensión de la enfermedad y de la severidad, por lo que estas 2 opciones no siempre son posibles. Se estima que estos tratamientos curativos benefician solamente al 25% de los pacientes (9).
¿Cuáles son los síntomas y la carga de enfermedad para el paciente en las diferentes etapas de su enfermedad? Hallazgos: los síntomas que presentan los pacientes con CHC generalmente están asociados a la hepatopatía crónica subyacente y se debe pensar en descartar CHC cuando los pacientes con hepatopatía crónica desarrollan signos y síntomas de descompensación como: ascitis, encefalopatía, ictericia y hemorragia secundaria a várices esofágicas (10). Esto frecuentemente es consecuencia de la extensión del tumor a la vena Hepática o a la vena Porta o de la existencia de cortocircuitos arteriovenosos inducidos por el tumor (11). Otros síntomas incluyen: dolor abdominal leve a moderado en hemiabdomen

superior, pérdida de peso, saciedad temprana y masa palpable en epigastrio (indicativo de lesión en estadio avanzado)(12). Entre los síntomas menos comunes se encuentran: ictericia obstructiva, diarrea, dolor óseo (secundario a metástasis), disnea, hemorragia intraperitoneal por ruptura del tumor (12) (13), fiebre secundaria a necrosis central del tumor, síndromes paraneoplásicos y menos frecuentemente el absceso hepático piógeno (14).
¿Cuáles son las consecuencias de la enfermedad o la condición de salud para la sociedad? (es decir la carga de la enfermedad) Hallazgos: la incidencia de cáncer hepático en Colombia durante el 2012 fue de 2,95 por 100.000 personas-año, 613 casos de cáncer hepático en hombres (3,2/100.000 personas-año) y 681 casos en mujeres (2,8/100.000 personas-año) (15). En cuanto a la mortalidad para ese año fue de 3,94 por 100.000 personas-año; 816 hombres (4,3/100.000 personas-año) y 912 en mujeres (3,7/100.000 personas-año) (15). En el año 2013 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC), la tasa cruda de incidencia (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 3.6. y la tasa cruda de mortalidad (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 4.0 (16). La mediana de sobrevida estimada está entre 6 y 20 meses después del diagnóstico (8)y los tratamientos curativos benefician aproximadamente al 25% de los pacientes (9)
¿Qué aspectos de las consecuencias/ carga de enfermedad son el objetivo de la tecnología? Hallazgos: el objetivo del uso de sorafenib es mejorar la supervivencia de los pacientes adultos con CHC avanzado (6).
¿Qué tanto se utiliza la tecnología actualmente y qué tanto se utilizará en el futuro? Hallazgos: las ventas reportadas por el laboratorio en el 2014 corresponden a 65.648 unidades para todas las indicaciones.
¿Qué tipo de variaciones en el uso de la tecnología se encuentran entre países/regiones/ escenarios? Hallazgos: en Colombia sorafenib se utiliza en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, CHC avanzado y carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo. En Ecuador está indicado en el tratamiento del CHC, carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o en pacientes que se consideran candidatos inapropiados para dicha terapia y carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. En México sorafenib está aprobado para el carcinoma renal avanzado.
¿Cuántas personas pertenecen a la población objetivo? Hallazgos: la incidencia de cáncer hepático en Colombia durante el 2012 fue de 2,95

por 100.000 personas-año, 613 casos de cáncer hepático en hombres (3,2/100.000 personas-año) y 681 casos en mujeres (2,8/100.000 personas-año) (15). En cuanto a la mortalidad para ese año fue de 3,94 por 100.000 personas-año; 816 hombres (4,3/100.000 personas-año) y 912 en mujeres (3,7/100.000 personas-año) (15). En el año 2013 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC), la tasa cruda de incidencia (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 3.6. y la tasa cruda de mortalidad (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 4.0 (16).
¿Cuáles son las diferencias en el manejo para las diferentes etapas de la enfermedad o condición de salud? Hallazgos: la resección hepática y el trasplante de hígado, son el tratamiento ideal en los pacientes con CHC avanzado pero la decisión terapéutica depende de la extensión y la severidad de la enfermedad, por lo que estas 2 opciones no siempre son posibles [(6)].
¿Cuáles son las otras alternativas típicas o comunes de la tecnología actual? Hallazgos: cuando la resección o el trasplante no son opciones apropiados, en los pacientes con CHC confinado al hígado se puede optar por terapias locorregionales (6), categorizadas en ablación (radiofrecuencia, crioablación, inyección percutánea de alcohol y microondas) y terapias dirigidas arterialmente (embolización transarterial y quimioembolización transarterial) (17). Sorafenib en combinación con doxorubicina, sunitinib, brivanib y capecitabina (18) son opciones de tratamiento sistémico para pacientes con CHC diagnosticado en una etapa avanzada o con progresión después de una terapia locorregional (6).
¿Cómo se diagnostica actualmente la enfermedad o la condición de salud, acorde a las guías de recomendaciones publicadas y a la práctica? Hallazgos: el tamaño del tumor determina la técnica diagnóstica a utilizar, es así como en el caso de lesiones de menos de 1 cm se pueden utilizar imágenes diagnósticas como la resonancia magnética con contraste dinámico o ecografías seriadas, buscando identificar características sugestivas de CHC (19, 20). Las lesiones de mayor tamaño se pueden evaluar con tomografía axial computarizada o con resonancia magnética y no se requiere de confirmación histopatológica en los pacientes que tienen riesgo alto de CHC y cuyas lesiones cumplan con los criterios para dicha enfermedad; la cual sólo se requerirá si existen dudas respecto al diagnóstico y se piensa que este tendrá un impacto sobre el tratamiento (19, 20). La manera de diagnosticar de manera eficiente y oportuna el CHC es a través de un programa de vigilancia regular para pacientes de alto riesgo en el cual se les realicen ecografías periódicas (19, 20).
¿Cómo se maneja actualmente la enfermedad o la condición de salud acorde a las guías de recomendaciones publicadas y a la práctica? Hallazgos: el tratamiento de la enfermedad localizada consiste en terapia radical para eliminar la lesión incluyendo resección quirúrgica, trasplante hepático y destrucción

local de la misma (ablación por radiofrecuencia o con inyección percutánea de etanol) (21). En el caso de enfermedad localmente avanzada o metastásica, el tratamiento incluye terapia paliativa como dispositivos transcatéter, terapia sistémica y teleradioterapia [21]. Sorafenib en combinación con doxorubicina, sunitinib, brivanib y capecitabina (18) son opciones de tratamiento sistémico para pacientes con CHC diagnosticado en una etapa avanzada o con progresión después de una terapia locorregional (6).
¿Quién decide qué población es elegible para la tecnología y con qué bases? Hallazgos: el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer (5).
¿Cuál es la fase de desarrollo e implementación de la tecnología y su comparador? Hallazgos: sorafenib está en fase de postcomercialización. Doxorubicina, sunitinib y capecitabina están en fase de postcomercialización Off-Label. Brivanib está en fase II.
¿Es la tecnología un nuevo modo de atención e innovación, un complemento, una modificación de un modo estándar de atención, o el reemplazo de un modo de atención ya establecido? Hallazgos: se trata de una modificación de un modo estándar de atención.
¿Cuál es el estatus de autorización de mercado de la tecnología? Hallazgos: sorafenib es la primera terapia sistémica aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con CHC avanzado, no susceptibles de resección quirúrgica o trasplante de hígado (7). Por otro lado, fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a partir del 19/07/2006 para su comercialización en toda la Unión Europea (UE), con "denominación huérfano", indicando que se utiliza para tratar condiciones que amenazan la vida o que son crónicamente debilitantes y que afectan a no más de 5 de cada 10,000 personas en la UE o que se trata de un medicamento que por razones económicas, poco probablemente se desarrollarían sin incentivos (22). En Colombia sorafenib está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, CHC avanzado y carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo y no está incluido en los planes de beneficio financiados con recursos públicos. En Ecuador sorafenib está aprobado para el tratamiento del CHC, carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o en pacientes que se consideran candidatos inapropiados para dicha terapia y carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. No está incluido en los planes de beneficio financiados con recursos públicos (23). En México sorafenib está aprobado para el carcinoma renal avanzado y se encuentra incluido en el cuadro básico de medicamentos (clave 253111205480).

3.6 La tecnología y sus características

3.6.1 Fuentes de información utilizadas

Se consultaron los planes de beneficios en salud de México, Ecuador y Colombia, la información oficial de las agencias reguladoras de medicamentos y de los ministerios de salud de los tres países participantes, monografías de medicamentos obtenidas de agencias reguladoras internacionales (European Medicines Agency - EMA, Food and Drug Administration - FDA y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS) y la base de datos Micromedex®.

3.6.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

Un revisor (AE) consolidó la información de conformidad con las especificaciones del "Modelo metodológico para informes de evaluaciones rápidas de tecnología" (4) y que correspondió a una adaptación regional del modelo metodológico del Core Model de EUnetHTA 2013 (2).

3.6.3 Hallazgos de la tecnología y sus características

Tabla 5. Preguntas que el informe de la ET rápida debe responder sobre la tecnología

¿Quién fabrica la tecnología? Hallazgos: fabricante: Bayer Pharma AG Nombre comercial: Nevaxar®
¿Qué clase de procesos de calificación y de garantía de calidad son necesarios para el uso o mantenimiento de la tecnología? Hallazgos: desde el punto de vista de garantía de la calidad en la cadena de producción, se debe tener en cuenta que en el proceso de producción o importación, se debe mantener la certificación de calidad a través de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). En Colombia, esta actividad está en cabeza del INVIMA. Por parte del prestador de servicios de salud, se debe asegurar que la farmacia cuente con la autorización de funcionamiento por parte de la entidad territorial competente, cuando esta es extrahospitalaria. Si la farmacia es intrahospitalaria, debe contar con la habilitación respectiva.
¿Qué tipo de capacitación e información es necesaria para el personal/cuidador que utiliza la tecnología? Hallazgos: los profesionales de la salud/cuidadores deberán revisar y leer cuidadosamente el inserto del medicamento que incluye información sobre el tipo de medicamento, la dosificación e indicaciones del mismo y advertencias sobre

comorbilidades, embarazo y lactancia y efectos secundarios, entre otros (5)
¿Qué clase de capacitación e información debe ser proporcionada para el paciente que utiliza la tecnología, o para su familia? Hallazgos: los pacientes deberán revisar y leer cuidadosamente el inserto del medicamento que incluye información sobre el tipo de medicamento, la dosificación e indicaciones del mismo y advertencias sobre comorbilidades, embarazo y lactancia y efectos secundarios, entre otros (5).
¿Qué es esta tecnología y su comparador? Hallazgos: sorafenib es un inhibidor multiquinasa, citostático, con actividad sobre la proliferación y angiogénesis de las tumoraciones, que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Se ha estudiado que en ratones atímicos inhibe el crecimiento de varios xenoinjertos tumorales humanos, acompañado de angiogénesis tumoral. 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-ß). Las RAF quinasas son quinasas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-ß son receptores tirosina quinasa (24). Código ATC L01XE05. Doxorubicina es un antibiótico citotóxico perteneciente a la familia de las antraciclinas y su mecanismo de acción puede involucrar la unión al ADN mediante la intercalación entre las bases pares y la inhibición de la síntesis del ADN y ARN (25). Código ATC L01DB01. Sunitinib es un inhibidor de múltiples receptores de tirosina quinasa, involucrados en el desarrollo tumoral, angiogénesis y progresión metastásica de tumores. Sunitinib inhibe la actividad de aproximadamente 80 quinasas diferentes y bloquea la de los receptores de factores de crecimiento plaquetario (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptores de factores de células madre (KIT), tirosina quinasa-3 simil Fms (FLT3), receptor de factor de estimulación de colonias tipo 1 (CSF-1R), y el receptor del factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales (26). Brivanib es un medicamento experimental perteneciente a la familia de los inhibidores de la proteína quinasa, compuestos que funcionan bloqueando las enzimas conocidas como proteínas quinasas, que se pueden encontrar en algunos receptores (tales como VEGFR y FGFR) en la superficie de las células cancerosas y al bloquear estas enzimas, se espera que brivanib sirva para reducir el crecimiento y la propagación del cáncer y para cortar el suministro de sangre lo cual impide el crecimiento de las células cancerosas (27). Capecitabina es un carbamato fluoropirimidínico que tras la administración oral se biotransforma en 5-fluorouracilo (5-FU) en las células tumorales por acción de la enzima timidina-fosforilasa, factor angiogénico asociado con el tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU resulta reducida en comparación con la administración directa del 5-FU logrando concentraciones significativamente más altas en las células y tejidos tumorales que en los tejidos normales (28).

¿Cuál es la indicación aprobada y el beneficio que se alega de la tecnología y del comparador? Hallazgos: En Colombia sorafenib está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, CHC avanzado y carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo y no está incluido en los planes de beneficio financiados con recursos públicos En Ecuador sorafenib está aprobado para el tratamiento del CHC, carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o en pacientes que se consideran candidatos inapropiados para dicha terapia y carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. No está incluido en los planes de beneficio financiados con recursos públicos (23). En México sorafenib está aprobado para el carcinoma renal avanzado y se encuentra incluido en el cuadro básico de medicamentos (clave 253111205480).
¿En qué fase de desarrollo e implementación están la tecnología y el comparador? Hallazgos: sorafenib está en fase de postcomercialización. Doxorubicina, sunitinib y capecitabina están en fase de postcomercialización Off-Label. Brivanib está en fase II.
¿Quién utiliza o administra la tecnología y el comparador? Hallazgos: el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer (5). Se debe establecer el estadio de la enfermedad para definir los objetivos del tratamiento y determinar cuál es la terapia óptima, según el grado de compromiso de la función hepática, el grado de hipertensión portal y la funcionalidad del paciente (21). Sorafenib es la terapia sistémica aceptada para los pacientes con CHC avanzado que tienen una función hepática preservada o aquellos con enfermedad en estadio intermedio que empeoran después de recibir terapia locorregional, pero desafortunadamente no existen marcadores clínicos o moleculares que permitan identificar quienes responderán mejor al tratamiento con Sorafenib (21).
¿En qué contexto y en qué nivel de atención son utilizados la tecnología y el comparador? Hallazgos: nivel de atención terciario y de manera ambulatoria (5).
¿Qué inversiones materiales son necesarias para usar la tecnología? Hallazgos: para sorafenib se requiere emoliente, protector solar, cuadro hemático, pruebas de función tiroidea, electrolitos (incluyendo fósforo y calcio), pruebas de función hepática, seguimiento clínico a la toxicidad (sangrado, hipertensión, cambios en la piel, diarrea, pancreatitis, falla cardíaca, hepatitis y lesiones malignas secundarias). En caso de émesis hay que usar un antiemético tipo metoclopramida. Para sunitinib se requiere emoliente, protector solar, electrocardiograma, fracción de eyección, uroanálisis, cuadro hemático, pruebas de función tiroidea, pruebas de

función renal incluyendo electrolitos: Magnesio, fosfato y calcio, pruebas de función hepática (con lipasa y amilasa) seguimiento clínico a la toxicidad (miopatía, sangrado de heridas, tromboembolismo, efectos gastrointestinales, hipertensón, cambios en la piel, diarrea, pancreatitis, efectos cardíacos y neurológicos).

En el caso de brivanib no se dispone de información.

Para capecitabina se requiere emoliente, protector solar, cuadro hemático, pruebas de función renal, tiempo de protrombina e INR, seguimiento clínico para diarrea, deshidratación, infección, estomatitis, rash y/o síndrome de mano-pie, efectos cardíacos, hepáticos y neurológicos.

Para la administración de doxorubicina se requiere de un servicio habilitado para adecuación y administración del medicamento; jeringas, gasas, desinfectantes, soluciones endovenosas: DAD 5% y SSN 0,9%, equipo de bomba de infusión, bomba de infusión, tapón heparinizado. Pruebas de seguimiento de función cardiaca. Seguimiento a toxicidad en piel, cardíaca, estomatitis, vómito, náuseas, cuadro hemático, pruebas de función hepática y de función cardíaca.

Precio máximo de venta en Colombia(29):

- Sorafenib $70,804,17

Precio oficial de venta en Ecuador (23):

- Sorafenib $60,72
- Sunitinib 12.5 mg: $145,12
  25 mg: $178,26
  50 mg: $249,93
- Capecitabina $6,40

Precio oficial de venta en México (30):

- Sorafenib $47,604.00 (de 200 mg con 112 comprimidos)

3.7 Efectividad del uso de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

3.7.1 Calificación de desenlaces

De acuerdo con la revisión preliminar de literatura (guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas) y con base en la discusión sostenida con dos expertos temáticos (médicos oncólogos), dos metodólogos y un representante de los pacientes, se consideró relevante que esta evaluación tecnológica examinara la efectividad y seguridad de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, sobre tres desenlaces clínicos: supervivencia global, tiempo a progresión del tumor y eventos adversos (de cualquier tipo y severidad). La importancia relativa de estos desenlaces se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la metodología propuesta por el GRADE Working Group (31). Los resultados de este proceso se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de la importancia de los desenlaces de efectividad.

Puntuación media del grupo desarrollador		
1 2 3	4 5 6	7 8 9
Desenlace **no importante** para la toma de decisiones (no se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).	Desenlace **importante pero no crítico** para la toma de decisiones (no se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).	Desenlace **crítico** para la toma de decisiones (se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).
Ninguno.	Ninguno.	Efectividad ▪ Supervivencia global ▪ Tiempo a progresión del tumor

3.7.2 Fuentes de información utilizadas y selección de la evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la efectividad de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (32). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

Tabla 7. Resumen de la búsqueda de evidencia científica

Base de datos consultada:	▪ MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE (plataforma Ovid). ▪ EMBASE (Elsevier). ▪ Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley). ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley). ▪ LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).
Términos usados:	***Condición:*** "carcinoma hepatocelular" ***Tecnología/comparador:*** "sorafenib" ***Estrategia de búsqueda:*** Las estrategias completas de búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 1
Tipo de artículo y límites:	Revisiones sistemáticas y metanálisis
Periodo:	Desde 2010 hasta 2015
Resultados:	Número total de estudios identificados: 17 MEDLINE (Ovid): 7

	EMBASE (Elsevier): 7 Cochrane Database: 0 DARE (Wiley) : 1 LILACS (BIREME): 0 Otras bases: 2 Total sin duplicados: 17

3.7.3 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave "carcinoma hepatocelular" y "sorafenib", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Elsevier Life Science Thesaurus (Emtree)) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (33). Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron entre enero y febrero de 2015, sin restricción de idioma y fueron limitadas a literatura publicada en los últimos cinco años.

3.7.3.1 Métodos de búsqueda complementarios

Mediante la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

3.7.3.2 Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®.

3.7.3.3 Selección de la evidencia

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y EP) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad que se presentan en la Tabla 8 (predefinidos en el protocolo de la evaluación).

Tabla 8. Criterios de elegibilidad de la evidencia de acuerdo al alcance de la ET

Criterios de inclusión	▪ Intervención: sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea. ▪ Comparadores: placebo, sunitinib, brivanib y capecitabina. ▪ Desenlaces: supervivencia global y tiempo a progresión del tumor ▪ Tipo de estudios: - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, incluyendo revisiones con evidencia directa (con o sin meta-análisis), evidencia indirecta o evidencia mixta (meta-análisis en red). Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (32). Cuando no se identificó evidencia en las revisiones se acudió a ensayos clínicos. - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (34). - Estudios que reportaran estimaciones del efecto individuales (por estudio) o combinadas (meta-análisis), que fuesen atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación. - Tipo de población: Población: pacientes con carcinoma

	hepatocelular - Subgrupos: ninguno de interés. - Tipo de intervenciones y comparadores: estudios que incluyeran sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea y como comparadores: placebo, sunitinib, brivanib y capecitabina.
Criterios de exclusión	Ninguno.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto rápido del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AE) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto rápido.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA)(35) (Anexo 2).

3.7.3.4 Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (EP) empleando la herramienta "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" AMSTAR (36). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (37). Se seleccionó la revisión sistemática con fecha de publicación más reciente y de mejor calidad con AMSTAR.

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas. En caso de no disponer de esta información, un revisor (EP) aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (32). El riesgo de sesgo global de cada ensayo se determinó de la siguiente forma: bajo riesgo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo), riesgo poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo) y alto riesgo (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo) (32).

3.7.3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (EP) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de lo reportado en las revisiones. Para esto

se construyeron perfiles de evidencia empleando el programa GRADE pro (3), incluyendo: diseño y número de estudios, frecuencia de eventos en el grupo de intervención y en el grupo control, número de sujetos incluidos, estimadores del efecto relativos o absolutos (individuales, combinados o en rangos), la evaluación de inconsistencia, aplicación directa, precisión y otras fuentes de incertidumbre.

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (AE) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

3.7.3.6 Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad de la evidencia para cada desenlace bajo una comparación determinada fue valorada por un revisor (EP) aplicando los criterios propuestos por el GRADE Working Group (31):

- Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos: limitaciones en el diseño o en la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.
- Aspectos que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales: magnitud del efecto, ajuste de posibles factores de confusión que podrían haber reducido el efecto observado y gradiente dosis-respuesta.

La calidad global (del cuerpo de la evidencia) para cada comparación correspondió a la más baja valoración de calidad considerando todos los desenlaces críticos.

3.7.3.7 Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se identificaron un total de 15 referencias. Se incluyeron 2 referencias adicionales provistas por la industria farmacéutica. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

Se tamizaron 17 referencias, de las cuales se evaluaron en texto rápido, para la selección final de 12 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos: (18, 38-48). Los resultados de esta etapa de la evaluación se resumen en el Anexo 2.

El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 3 y 4, respectivamente.

3.7.3.8 Calidad de los estudios

Se identificaron 12 estudios y 5 cumplieron con los criterios de inclusión. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue: media para Peng y cols. (cumple 6/11 criterios con AMSTAR), para Xie y cols (cumple 6/10 criterios con AMSTAR) y para Zhang y cols. (cumple 5/11 criterios con AMSTAR). La calidad fue baja para Shen y cols. (cumple 3/11 criterios con AMSTAR) y también para Abdel-Rahman y cols. (cumple 1/10 criterios con AMSTAR). Los detalles sobre la calidad de las revisiones se presentan en el Anexo 5.

3.7.4 Hallazgos sobre la efectividad de sorafenib

Los siguientes perfiles de evidencia GRADE presentan las estimaciones sobre la efectividad comparativa de sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, junto con los juicios sobre la calidad de la evidencia para cada comparación y desenlace y la calidad global de la evidencia para cada comparación (a través de todos los desenlaces importantes y críticos).

3.7.4.1 Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. Journal of hepatology. 2012 Oct;57(4):821-9. PubMed PMID: 22727733. Epub 2012/06/26. eng.

Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012 Jul;48(10):1452-65. PubMed PMID: 22240282. Epub 2012/01/14. eng.

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Jama. 2010 Nov 17;304(19):2154-60. PubMed PMID: 21081728. Epub 2010/11/18. eng.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008 Jul 24;359(4):378-90. PubMed PMID: 18650514. Epub 2008/07/25. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Calidad	Importancia
Supervivencia global (evaluado con: no reportado)												
4	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio[2]	No es serio	No es serio	No detectado	-/793 [3]	-/729 [3]	HR oscilado de 0.49 a 0.69	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (evaluado con: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la evidencia radiológica o sintomática de la progresión)												
4	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio[4]	No es serio	No es serio	No detectado	-/793 [5]	-/729[5]	HR oscilado de 0.50 a 0.58	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MODERADA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que los estudios de Bruix y cols., Cheng y cols. 2012, Abou-Alfa y cols002E 2010 y Llovet y cols. 2008, tienen de forma global un riesgo de sesgo poco claro. A continuación se presenta la valoración del riesgo de sesgo de cada ensayo clínico: Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Cabe señalar que los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012, son publicaciones que presentan información concerniente al análisis de subgrupos. Abou-Alfa y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Llovet y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para los dominios de ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. Esta consideración se hace con base en la evaluación visual de las medidas de efecto y sus intervalos de confianza al 95%, de los cuatro estudios que comparan sorafenib contra placebo en el gráfico de bosque de la revisión de Peng y cols. Esta revisión presenta para los siete estudios un resultado para la prueba I^2 de 77% para el desenlace de supervivencia global.
3. No hay información del número de eventos (muertes) en los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols. 2012. El estudio de Abou-Alfa 2010 reporta la muerte de 63 pacientes: 25 en el brazo de sorafenib +doxorubicina y 38 en el brazo de doxorubicina+placebo. El estudio de Llovet 2008, en octubre de 2006, realizó el segundo análisis interino y reportó la muerte de 321 pacientes: 143 en el brazo de sorafenib y 178 en el grupo de placebo. Después de este segundo análisis interino, el estudio fue terminado.
4. Esta consideración se hace con base en la evaluación visual de las medidas de efecto y sus intervalos de confianza al 95%, de los cuatro estudios que comparan sorafenib contra placebo en el gráfico de bosque de la revisión de Peng y cols. Esta revisión presenta para los seis estudios un resultado para la prueba I^2 de 84.4% para el desenlace de tiempo hasta la progresión.
5. No hay información del número de pacientes con progresión de la enfermedad en los estudios de Bruix y cols. y Cheng y cols 2012. El estudio de Abou-Alfa 2010 reporta que la progresión de la enfermedad en 51 pacientes: 24 en el brazo de sorafenib+ doxorubicina y 27 en el brazo de doxorubicina más placebo. El estudio de Llovet 2008, para la fecha de corte del segundo análisis interino, octubre de 2006, tuvo evidencia de progresión de la enfermedad en 263 pacientes: 107 en el grupo de sorafenib y 156 en el grupo de placebo.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con sunitinib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Nov 10;31(32):4067-75. PubMed PMID: 24081937. Epub 2013/10/02. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib	Sunitinib	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Calidad	Importancia
Supervivencia global (SG) (seguimiento promedio 7.8 meses; evaluado con: número de muertes por cualquier causa durante el estudio o 28 días después de haber administrado la última dosis del medicamento)												
1	Ensayo clínico	Serio [1]	No es serio [2]	No es serio	Serio[3]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 10.2 meses, murieron 92 pacientes de un total de 542.	En una mediana de seguimiento de 7.9 meses, murieron 83 pacientes de un total de 526.	HR 0.77 (0.67 a 0.88)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (seguimiento promedio 7.8 meses; evaluado con: tomografía, resonancia magnética nuclear y criterios RECIST)												
1	Ensayo clínico	Serio [1]	No es serio [2]	No es serio	No es serio[4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 3.8 meses, en 270 pacientes de un total de 544, hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	En una mediana de seguimiento de 4.1 meses, 277 pacientes de un total de 530 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	HR 0.85 (0.76 a 0.96)	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Cheng y cols. 2013 tiene de forma global un riesgo de sesgo poco claro: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria y otros sesgos; bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos y reporte selectivo de resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
3. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1068) no supera el tamaño óptimo de la información (n=1222). El tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 15,8%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1074) supera el tamaño óptimo de la información (n=780). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 52,4%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con brivanib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Oct 1;31(28):3517-24. PubMed PMID: 23980084. Epub 2013/08/28. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Sesgo de publicación**	**Sorafenib**	**Brivanib**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**	**Calidad**	**Importancia**
Supervivencia global (seguimiento promedio 9.9 meses; evaluado con: tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa)												
1	Ensayo clínico	No es serio [1]	No es serio [2]	No es serio	Serio [3]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 9.9 meses, murieron 411 pacientes, de un total de 578.	En una mediana de seguimiento de 9.5 meses, murieron 427 pacientes, de un total de 577	HR 1.07 (0.94 a 1.23)	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión (seguimiento promedio 4.1 meses; evaluado con: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la evidencia imagenológica de la progresión)												
1	Ensayo clínico	No es serio [1]	No es serio [2]	No es serio	No es serio [4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 4.1 meses, en 305 pacientes de un total de 578 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	En una mediana de seguimiento de 4.2 meses, en 268 pacientes de un total de 577 hubo evidencia de progresión de la enfermedad.	HR 1.01 (0.88 a 1.16)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MODERADA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Johnson y cols. tiene de forma global un riesgo de sesgo poco claro: riesgo de sesgo poco claro para el dominio de generación de la secuencia aleatoria y bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Es poco probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
3. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1155) no supera el tamaño óptimo de la información (n=1246). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.76, riesgo en grupo control 74%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=1155) supera el tamaño óptimo de la información (n=758). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 46%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®. La medida de confiabilidad en la estimación del efecto (IC 95%) incluye el punto de no diferencia en la efectividad de los tratamientos.

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib comparado con capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):655. PubMed PMID: 23824645. Epub 2013/07/05. eng.

	Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto			
Nº de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Sesgo de publicación**	**Sorafenib**	**Capecitabina**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**	**Calidad**	**Importancia**
Supervivencia global (seguimiento promedio 7.05 meses; evaluado con: número de muertes ocurridas desde el inicio del estudio septiembre 2010, hasta 17 de enero de 2012) [1]												
1	Ensayo clínico	Muy serio [2]	No es serio [3]	No es serio	Muy serio [4]	No detectado	En una mediana de seguimiento de 7.05 meses, murieron 25 pacientes, de un total de 26.	En una mediana de seguimiento de 5.07 meses, murieron 25 pacientes, de un total de 26 (96.2%)	HR 0.67 (0.29 a 1.54)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo hasta la progresión[5]												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La fecha de corte fue establecida cuando 50 de los participantes habían muerto.
2. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Abdel-Rahman y cols. tiene de forma global un alto riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo para el dominio de generación de la secuencia aleatoria, riesgo de sesgo poco claro para el dominio de ocultamiento de la asignación y bajo riesgo de sesgo para los dominios de enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos.
3. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.
4. El tamaño de la muestra del ensayo clínico (n=52) no supera el tamaño óptimo de la información (n=6412). Este tamaño óptimo fue estimado considerando una reducción relativa del riesgo de 25% que corresponde a un HR de 0.75, riesgo en grupo control 96.2%, nivel de significancia de 0,05%, poder 80% (Stata 12) ®. La medida de confiabilidad en la estimación del efecto (IC 95%) incluye el punto de no diferencia en la efectividad de los tratamientos, El intervalo de confianza para la estimación del efecto incluye simultáneamente: la ausencia del efecto, beneficio apreciable y apreciable daño.
5. Este desenlace no fue considerado por los autores

Tabla 9. Preguntas que debe responder el informe de ET respecto a la efectividad de la tecnología en evaluación

¿Cuál es el efecto de la tecnología en las funciones corporales del paciente? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida relacionada con salud? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cuál es el efecto de la tecnología en calidad de vida según enfermedades específicas *(DECENLACES DEFINIDOS COMO CRÍTICOS)*? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cuál es el efecto de la tecnología en la capacidad de trabajo? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cuál es el efecto de la tecnología en contraste con las condiciones de vida previa? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cómo se ven afectadas las actividades de la vida diaria con el uso de la tecnología? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cuáles son los beneficios y daños generales de la tecnología en desenlaces de salud *(DESENLACES DEFINIDOS COMO CRÍTICOS)*? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cuál es el efecto benéfico esperado de la intervención sobre la mortalidad general? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cuál es el efecto benéfico esperado de la intervención sobre la mortalidad específica de enfermedades? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cómo puede la tecnología afectar los síntomas y los hallazgos (severidad, frecuencia) de la condición objetivo? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cómo puede la tecnología afectar la progresión o recurrencia de la condición objetivo? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Cómo puede la tecnología modificar la necesidad de hospitalización *(A CAUSA DE LOS DECENLACES DEFINIDOS COMO CRÍTICOS)*? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cómo puede la tecnología modificar la necesidad de otras tecnologías y el uso de recursos? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.

3.7.4.2 Características de los estudios

Los resultados de efectividad están basados en la revisión sistemática de Peng y cols. (18) publicada en el año 2014. Esta revisión fue el estudio de más alta calidad dentro de los estudios seleccionados para la presente evaluación, obtuvo un puntaje de 6/11 criterios con AMSTAR. Presenta información proveniente de siete estudios, de ellos, cuatro, compararon sorafenib contra placebo: Bruix y cols. 2012 (49), Cheng y cols. 2012 (50), Abou-Alfa y cols. 2010(51) y Llovet y cols. 2008 (52) . Los tres estudios restantes fueron el de Cheng y cols. 2013 (53), que comparó sunitinib contra sorafenib, Johnson y cols. 2013 (54), que comparó sorafenib contra brivanib y Abdel-Rahman y cols. 2013 (39), que comparó sorafenib contra capecitabina.

Los detalles sobre la calidad y las características de la revisión sistemática de Peng y cols., se presentan en los Anexos 5 y 6.

En razón a que la búsqueda de ensayos clínicos realizada por la revisión sistemática de Peng y cols. (18) fue considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE y EMBASE, sin restricción de lenguaje) y que la fecha de la última búsqueda reportada por esta revisión (marzo del año 2014) es menor a tres años, no se consideró necesario realizar una actualización para identificar ensayos clínicos adicionales.

3.7.4.3 Calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad global de la evidencia estuvo en un rango de MUY BAJA-ALTA. La calidad de la evidencia para cada comparación-desenlace y la calidad global para cada comparación se presentan en los perfiles de evidencia GRADE.

3.7.5 Conclusiones

Efectividad

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado:

- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo que placebo para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina es más efectivo que placebo para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib es más efectivo que sunitinib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).

- Sorafenib es más efectivo que sunitinib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MODERADA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que brivanib para ampliar el tiempo hasta progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: ALTA).
- Sorafenib tiene una efectividad similar que capecitabina para ampliar la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (calidad global de la evidencia con GRADE: MUY BAJA).

3.8 Seguridad del uso de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

3.8.1 Calificación de desenlaces

De acuerdo con la revisión preliminar de literatura (guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas) y con base en la discusión sostenida con dos expertos temáticos (médicos oncólogos), dos metodólogos y un representante de los pacientes, se consideró relevante que esta evaluación tecnológica examinara la efectividad y seguridad de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, sobre tres desenlaces clínicos: supervivencia global, tiempo a progresión del tumor y eventos adversos (de cualquier tipo y severidad). La importancia relativa de estos desenlaces se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la metodología propuesta por el GRADE Working Group (31). Los resultados de este proceso se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Clasificación de la importancia de los desenlaces de seguridad.

Puntuación media del grupo desarrollador		
1 2 3	4 5 6	7 8 9
Desenlace **no importante** para la toma de decisiones (no se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).	Desenlace **importante pero no crítico** para la toma de decisiones (no se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).	Desenlace **crítico** para la toma de decisiones (se incluyó en el perfil de evidencia GRADE).
Ninguno.	Ninguno.	<u>Seguridad</u> ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)

3.8.2 Fuentes de información utilizadas y selección de la evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la seguridad de sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (32). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. Ver el resumen de la búsqueda de evidencia científica en la Tabla 7.

3.8.3 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave "carcinoma hepatocelular" y "sorafenib", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Elsevier Life Science Thesaurus (Emtree)) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (33). Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron entre enero y febrero de 2015, sin restricción de idioma y fueron limitadas a literatura publicada en los últimos cinco años.

3.8.3.1 Métodos de búsqueda complementarios

Mediante la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia postcomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

3.8.3.2 Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®.

3.8.3.3 Selección de la evidencia

Tabla 11. Criterios de elegibilidad de la evidencia de acuerdo al alcance de la ET

Criterios de inclusión	▪ Intervención: sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea. ▪ Comparadores: placebo, sunitinib, brivanib y capecitabina. ▪ Desenlaces: eventos adversos (de cualquier tipo y severidad). ▪ Tipo de estudios: - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, incluyendo revisiones con evidencia directa (con o sin meta-análisis), evidencia indirecta o evidencia mixta (meta-análisis en red). Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (32). Cuando no se identificó evidencia en las revisiones se acudió a ensayos clínicos. - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (34). - Estudios que reportaran estimaciones del efecto

	individuales (por estudio) o combinadas (meta-análisis), que fuesen atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación. - Tipo de población: Población: pacientes con carcinoma hepatocelular - Subgrupos: ninguno de interés. - Tipo de intervenciones y comparadores: estudios que incluyeran sorafenib solo o en combinación con doxorubicina como terapia sistémica de primera línea y como comparadores: placebo, sunitinib, brivanib y capecitabina.
Criterios de exclusión	Ninguno.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto rápido del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AE) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto rápido.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (35) (Anexo 2).

3.8.3.4 Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (EP) empleando la herramienta "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" AMSTAR (36). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (37). Se seleccionó la revisión sistemática con fecha de publicación más reciente y de mejor calidad con AMSTAR.

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas. En caso de no disponer de esta información, un revisor (EP) aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (32). El riesgo de sesgo global de cada ensayo se determinó de la siguiente forma: bajo riesgo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo), riesgo poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo) y alto riesgo (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo) (32).

3.8.3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (EP) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de lo reportado en las revisiones. Para esto se construyeron perfiles de evidencia empleando el programa GRADE pro (19), incluyendo: diseño y número de estudios, frecuencia de eventos en el grupo de intervención y en el grupo control, número de sujetos incluidos, estimadores del efecto relativos o absolutos (individuales, combinados o en rangos), la evaluación de inconsistencia, aplicación directa, precisión y otras fuentes de incertidumbre.

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (AE) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

3.8.3.6 Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad de la evidencia para cada desenlace bajo una comparación determinada fue valorada por un revisor (EP) aplicando los criterios propuestos por el GRADE Working Group (31):

- Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos: limitaciones en el diseño o en la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.
- Aspectos que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales: magnitud del efecto, ajuste de posibles factores de confusión que podrían haber reducido el efecto observado y gradiente dosis-respuesta.

La calidad global (del cuerpo de la evidencia) para cada comparación correspondió a la más baja valoración de calidad considerando todos los desenlaces críticos.

3.8.3.7 Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se identificaron un total de 15 referencias. Se incluyeron 2 referencias adicionales provistas por la industria farmacéutica. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

Se tamizaron 17 referencias, de las cuales se evaluaron en texto rápido, para la selección final de 12 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos: (3, 12-22). Los resultados de esta etapa de la evaluación se resumen en el Anexo 2.

El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 3 y 4, respectivamente.

3.8.3.8 Calidad de los estudios

Se identificaron 12 estudios y 5 cumplieron con los criterios de inclusión. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue: media para Peng y cols. (cumple 6/11 criterios con AMSTAR), para Xie y cols. (cumple 6/10 criterios con AMSTAR) y para Zhang y cols. (cumple 5/11 criterios con AMSTAR). La calidad fue baja para Shen y cols. (cumple 3/11 criterios con AMSTAR) y también para Abdel-Rahman y cols. (cumple 1/10 criterios con AMSTAR). Los detalles sobre la calidad de las revisiones se presentan en el Anexo 5.

3.8.4 Hallazgos sobre la seguridad del uso de Sorafenib

El siguiente perfil de evidencia GRADE presenta las estimaciones sobre la seguridad comparativa de sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, junto con los juicios sobre la calidad de la evidencia para cada comparación y desenlace y la calidad global de la evidencia para cada comparación (a través de todos los desenlaces importantes y críticos).

3.8.4.1 Perfil de evidencia GRADE sobre la seguridad comparativa de sorafenib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado

Autor: Peña Torres E.
Fecha: 20/04/2015
Pregunta: sorafenib solo o en combinación con doxorubicina comparado con placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.
Bibliografía:

Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):655. PubMed PMID: 23824645. Epub 2013/07/05. eng.

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Jama. 2010 Nov 17;304(19):2154-60. PubMed PMID: 21081728. Epub 2010/11/18. eng.

Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Nov 10;31(32):4067-75. PubMed PMID: 24081937. Epub 2013/10/02. eng.

Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Oct 1;31(28):3517-24. PubMed PMID: 23980084. Epub 2013/08/28. eng.
Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008 Jul 24;359(4):378-90. PubMed PMID: 18650514. Epub 2008/07/25. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina	Placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Eventos adversos - diarrea												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492[2]	-/1483[2]	RR 1.45 (1.21 a 2.34)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - síndrome mano-pie												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-1492[2]	-/1483[2]	RR 5.40 (1.80 a 16.29)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - rash cutáneo												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 3.21 (1.65 a 6.26)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - fatiga												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	No es serio	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 1.70 (1.30 a 2.23)	No estimable	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos - hipertensión												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.67 (0.32 a 1.42)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - náuseas												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.73 (0.22 a 2.38)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - vómito												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.57 (0.19 a 1.68)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Sesgo de publicación**	**Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina**	**Placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**		
Eventos adversos - neutropenia												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.28 (0.02 a 3.60)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - leucopenia												
5	Ensayos clínicos	Serio [1]	No es serio	No es serio	Serio [3]	No detectado	-/1492 [2]	-/1483 [2]	RR 0.820 (0.004 a 164.090)	No estimable	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.
RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NR: no reportado.

1. La revisión sistemática de Peng y cols. (calidad alta, cumple 9/11 criterios con AMSTAR) no reportó la evaluación de riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores del presente reporte aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que los estudios de Abdel-Rahman y cols., Abou-Alfa y cols., Cheng y cols. 2013, Johnson y cols. y Llovet y cols. tienen de forma global un riesgo de sesgo poco claro. A continuación se presenta la valoración del riesgo de sesgo de cada ensayo clínico: Abou-Alfa y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Cheng y cols. 2013: riesgo de sesgo poco claro para los dominios de generación de la secuencia aleatoria y otros sesgos; bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos y reporte selectivo de resultados. Johnson y cols.: riesgo de sesgo poco claro para el dominio de generación de la secuencia aleatoria y bajo riesgo de sesgo para los dominios de ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos. Llovet y cols.: bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para los dominios de ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados. Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.
2. Los autores de la revisión reportaron el total de participantes en los estudios pero no el número de eventos.
3. El intervalo de confianza para la estimación del efecto incluye simultáneamente: la ausencia del efecto, apreciable beneficio y apreciable daño.

Tabla 12. Preguntas que debe responder el informe de ET respecto a la seguridad de la tecnología en evaluación

¿Qué tipo de daños puede causar al paciente el uso de la tecnología; cual es la incidencia, severidad y duración de estos daños? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Están los daños *(desenlaces críticos)* relacionados con la dosificación o frecuencia de aplicación de la tecnología? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cómo cambian a lo largo del tiempo y en distintos escenarios la severidad o la frecuencia de los daños *(desenlaces críticos)*? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Hay grupos susceptibles de pacientes que sean más propensos a sufrir daños *(desenlaces críticos)* por el uso de la tecnología? Hallazgos: Sorafenib está indicado en pacientes con función hepática preservada (20) ya que los niveles del medicamento pueden aumentar en pacientes con disfunción hepática severa. En pacientes que toman warfarina concomitantemente se han reportado eventos infrecuentes de sangrado (5).
¿Hay cuestiones especiales en el uso de la tecnología que puedan aumentar el riesgo de eventos dañinos *(desenlaces críticos)*? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Qué tan segura es la tecnología en relación con la que se compara? Hallazgos: ver perfiles de evidencia GRADE.
¿Qué tipo de daños ocupacionales pueden ocurrir cuando se usa la tecnología? Hallazgos: se consideró que el riesgo para el profesional de salud que aplica la tecnología es mínimo.
¿Cómo varía el perfil de seguridad *(según los desenlaces críticos)* de la tecnología entre las diferentes generaciones, versiones aprobadas y productos? Hallazgos: este desenlace no fue incluido.
¿Cómo se pueden reducir los riesgos para los pacientes (incluyendo aspectos dependientes de la tecnología, el usuario y el paciente)? Hallazgos: se debe establecer el estadio de la enfermedad para definir los objetivos del tratamiento y determinar cuál es la terapia óptima según el grado de compromiso de la función hepática (21) .
¿Cómo se pueden reducir los riesgos para los profesionales (*incluir aspectos dependientes de la tecnología, el usuario y el paciente*)? Hallazgos: se consideró que el riesgo para el profesional de salud que aplica la tecnología es mínimo.

3.8.4.2 Características de los estudios

Los resultados de seguridad están basados en la revisión sistemática de Peng y cols. (18) publicada en el año 2014. Esta revisión fue el estudio de más alta calidad dentro de los estudios seleccionados para la presente evaluación, obtuvo un puntaje de 6/11 criterios con AMSTAR. Presenta información proveniente de siete estudios, de ellos, cuatro, compararon sorafenib contra placebo: Bruix y cols. 2012 (49), Cheng y cols. 2012 (50), Abou-Alfa y cols. 2010(51) y Llovet y cols. 2008 (52) . Los tres estudios restantes fueron el de Cheng y cols. 2013 (53), que comparó sunitinib contra sorafenib, Johnson y cols. 2013 (54), que comparó sorafenib contra brivanib y Abdel-Rahman y cols. 2013 (39), que comparó sorafenib contra capecitabina.

Los detalles sobre la calidad y las características de la revisión sistemática de Peng y cols., se presentan en los Anexos 5 y 6.

En razón a que la búsqueda de ensayos clínicos realizada por la revisión sistemática de Peng y cols. (18) fue considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE y EMBASE, sin restricción de lenguaje) y que la fecha de la última búsqueda reportada por esta revisión (marzo del año 2014) es menor a tres años, no se consideró necesario realizar una actualización para identificar ensayos clínicos adicionales.

3.8.4.3 Calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad global de la evidencia estuvo en un rango de MUY BAJA-ALTA. La calidad de la evidencia para cada comparación-desenlace y la calidad global para cada comparación se presentan en los perfiles de evidencia GRADE.

3.8.5 Conclusiones

Seguridad

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado:

- Sorafenib solo o en combinación con doxorubicina comparado contra placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina, muestra como principales eventos adversos: diarrea, síndrome mano-pie, rash cutáneo, fatiga, hipertensión, náuseas, vómito, neutropenia, leucopenia (calidad global de la evidencia con GRADE: BAJA).
- A partir de la farmacovigilancia postcomercialización para sorafenib se reportan reacciones adversas como osteonecrosis de la mandíbula, angioedema, hepatitis, rabdomiolisis, enfermedad intersticial pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva como una reacción adversa medicamentosa común. Se incluyen además otras

reacciones adversas observadas en ensayos clínicos como hipocalemia, proteinuria y síndrome nefrótico (55-58).

3.9 Discusión de los hallazgos de efectividad y seguridad

Los resultados de efectividad y seguridad están basados en la revisión sistemática de Peng y cols. (18) publicada en el año 2014. Esta revisión fue el estudio de más alta calidad dentro de los estudios seleccionados para la presente evaluación (puntaje de 6/11 criterios con AMSTAR) y por lo tanto se decidió tomarla como base para este informe. Presenta información proveniente de siete estudios, de ellos, cuatro, compararon sorafenib contra placebo: Bruix y cols. 2012 (49), Cheng y cols. 2012 (50), Abou-Alfa y cols. 2010(51) y Llovet y cols. 2008 (52) . Los tres estudios restantes fueron el de Cheng y cols. 2013 (53), que comparó sunitinib contra sorafenib, Johnson y cols. 2013 (54), que comparó sorafenib contra brivanib y Abdel-Rahman y cols. 2013 (39), que comparó sorafenib contra capecitabina.

En el proceso de extracción de datos, los autores del presente informe, detectaron importantes diferencias entre los estudios incluidos. Entre ellas, que dos de los estudios corresponden al análisis de subgrupos de ensayos clínicos (49, 50), uno de los estudios fue terminado de forma anticipada (53) y uno de los estudios valoró como desenlace secundario la supervivencia global (51) . Adicionalmente, se detectó una heterogeneidad entre las poblaciones de los estudios, dada por aspectos como diversos sistemas para la clasificación del estado tumoral, diferencias en la etiología del tumor, entre otros. De otro lado, la alta heterogeneidad entre los estudios se refleja en los resultados de la prueba I2, que obtuvo un 77% para el desenlace de supervivencia global y un 84.4% para el desenlace de tiempo hasta la progresión.

Por último, se consideró que la decisión de Peng y cols., de presentar un estimador combinado de la efectividad de sorafenib comparado con terapias activas (sunitinib, brivanib y capecitabina) y placebo, no muestra de forma explícita cuál es el desempeño de sorafenib frente a cada uno de sus comparadores relevantes. Por estas razones, se presenta un estimador no combinado de los datos de efectividad de sorafenib comparado contra cada uno de los principios activos y un rango de efectividad para la comparación de sorafenib contra placebo. Lo anterior, con el propósito de señalar las diferencias de la comparación contra principios activos y contra placebo, para los desenlaces señalados anteriormente, en concordancia con la pregunta que orientó la presente evaluación de tecnologías.

3.4 Conclusiones del informe

En consideración de los juicios sobre la calidad global de la evidencia para cada comparación (a través de los diferentes desenlaces), es variable la confianza que se puede tener en las estimaciones comparativas de los efectos con sorafenib presentadas en esta evaluación. En algunos casos los verdaderos efectos relativos de sorafenib son o probablemente están cercanos a las estimaciones del efecto aquí reportadas, en otros casos, pueden ser o probablemente son sustancialmente diferentes.

4. Referencias bibliográficas

1. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
2. EUnetHTA Joint Action 2 WP. HTA Core Model® version 2.0. 2013.
3. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro Version 3.6 for Windows [Computer program]. 2008.
4. Gaitán H, Rojas MX, Mejía A, Díaz M, Sanchez X, Henríquez R, et al. Modelo metodológico para informe de evaluaciones rápidas de tecnología. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG.
5. Summary of product characteristics: Nevaxar. 2015: European Medicines Agency; 2015 [02/02/2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
6. Mendez-Sanchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chavez-Tapia NC, Zapata R, Parana R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Annals of hepatology. 2014;13 Suppl 1:S4-40.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
8. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology (Baltimore, Md). 1998;28(3):751-5.
9. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2002;359(9319):1734-9.
10. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. British medical journal. 1971;4(5784):408-11.
11. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. The American journal of gastroenterology. 1994;89(2):184-8.
12. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, Damrongsak D, Sindhvananda K, Boonyapisit S. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. Cancer. 1983;51(8):1532-6.
13. Choi BG, Park SH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Han JY. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. The British journal of radiology. 2001;74(878):142-6.

14. Lin YT, Liu CJ, Chen TJ, Chen TL, Yeh YC, Wu HS, et al. Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma. The American journal of medicine. 2011;124(12):1158-64.
15. Ferlay J, Soerlomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. [Internet]. 2013 [02/02/2015]. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.]. Available from: http://globocan.iarc.fr.
16. Egresos hospitalarios y defunciones. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador, 2013.
17. Benson AB, 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2009;7(4):350-91.
18. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530.
19. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology (Baltimore, Md). 2011;53(3):1020-2.
20. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012;56(4):908-43.
21. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii41-8.
22. Nevaxar. Authorization details [02/02/2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
23. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9º Revisión. Ecuador: Ministerio de Salud Pública. Consejo Nacional de Salud, 2013.
24. Sorafenib [02/02/2015]. Available from: http://co.prvademecum.com.
25. Doxorubicina [02/02/02]. Available from: http://co.prvademecum.com.
26. Sunitinib [02/02/2015]. Available from: http://co.prvademecum.com.
27. Public summary of opinion on orphan designation. Brivanib alaninate for the treatment of hepatocellular carcinoma.: European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/11/WC500117965.pdf.
28. Capecitabina [02/02/2015]. Available from: http://co.prvademecum.com.
29. Circular N°5. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos.Ministerio de Salud y Protección Social.; 2013.
30. Sorafenib. Ficha del bien. Portal de Compras del IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; [01/03/2015]. Available from: http://compras.imss.gob.mx/?P=imsscomprofich&f=11105098.
31. The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013. Available from: http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm.

32. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
33. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
34. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
35. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009;62(10):e1-34.
36. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009;62(10):1013-20.
37. Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(7):CD009255.
38. Zhang X, Yang XR, Huang XW, Wang WM, Shi RY, Xu Y, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11(5):458-66.
39. Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):655.
40. Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Anticancer Drugs. 2010;21(3):326-32.
41. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, et al. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(2):691-4.
42. Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol. 2013;47(10):871-80.
43. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Dig Dis Sci. 2012;57(5):1122-9.
44. Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. Current Oncology. 2011;18(5):228-40.
45. Paracha UZ, Paracha RZ, Hassan W, Murtaza G. Examining the efficacy of sorafenib: a meta-analysis (Provisional abstract). Advances in Clinical and Experimental Medicine [Internet]. 2011; 20(3):[335-42 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011005491/frame.html.

46. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. New England Journal of Medicine. 2008;359(4):378-90.
47. Ling-lin Z, Li M, Jin-hui T, Ke-hu Y. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao. 2011;33(1):51-7.
48. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The lancet oncology. 2009;10(1):25-34.
49. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. Journal of hepatology. 2012;57(4):821-9.
50. Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48(10):1452-65.
51. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Jama. 2010;304(19):2154-60.
52. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008;359(4):378-90.
53. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(32):4067-75.
54. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(28):3517-24.
55. EMA. Ficha técnica del producto. Sorafenib - Nexavar. 2014.
56. INVIMA. Búsqueda Por Principio Activo - Farmacovigilancia 2015 [cited 2015 14/05]. Available from: https://http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3616%3Abusqueda-por-principio-activo-&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
57. MHRA. Drug Safety Update - GOV.UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency2015 [cited 2015 14/05]. Available from: https://http://www.gov.uk/drug-safety-update.
58. FDA. Search Results: sorafenib FDA2015 [cited 20185]. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=sorafenib&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_d

td&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov.

5. Anexos

Anexo 1 Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	systematic reviews "reviews (maximizes sensitivity)"
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Liver Neoplasms/ (127542) ojo tumor 2 (liver adj5 neoplasm$).tw. (1392) 3 (hepatic adj5 neoplasm$).tw. (859) 4 (cancer$ adj5 liver).tw. (21075) 5 (cancer$ adj5 hepatic).tw. (3719) 6 (hepatocellular adj5 cancer$).tw. (2898) 7 exp Carcinoma, Hepatocellular/ (59874) 8 (carcinoma$ adj5 hepatocellular).tw. (53104) 9 hepatoma$.tw. (24400) 10 (liver cell$ adj5 carcinoma$).tw. (498) 11 (liver cell$ adj5 cancer$).tw. (190) 12 hcc.tw. (28758) 13 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 (157548) 14 sorafenib.tw. (3838) 15 "4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxyllic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate".tw. (1) 16 "BAY 545-9085".tw. (0) 17 "BAY-545-9085".tw. (0) 18 (sorafenib adj5 tosylate).tw. (35) 19 "BAY 43-9006".tw. (127) 20 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (3899) 21 exp Doxorubicin/ (43618) 22 doxorubicin$.tw. (28851) 23 "doxorubicin hydrochloride".tw. (589) 24 21 or 22 or 23 (53469) 25 exp Placebos/ (32470) 26 placebo$.tw. (162192) 27 25 or 26 (175288) 28 24 or 27 (228552) 29 13 and 20 and 28 (157) 30 limit 29 to (systematic reviews and "reviews (maximizes specificity)" and last 5 years) (7)
Referencias identificadas	7

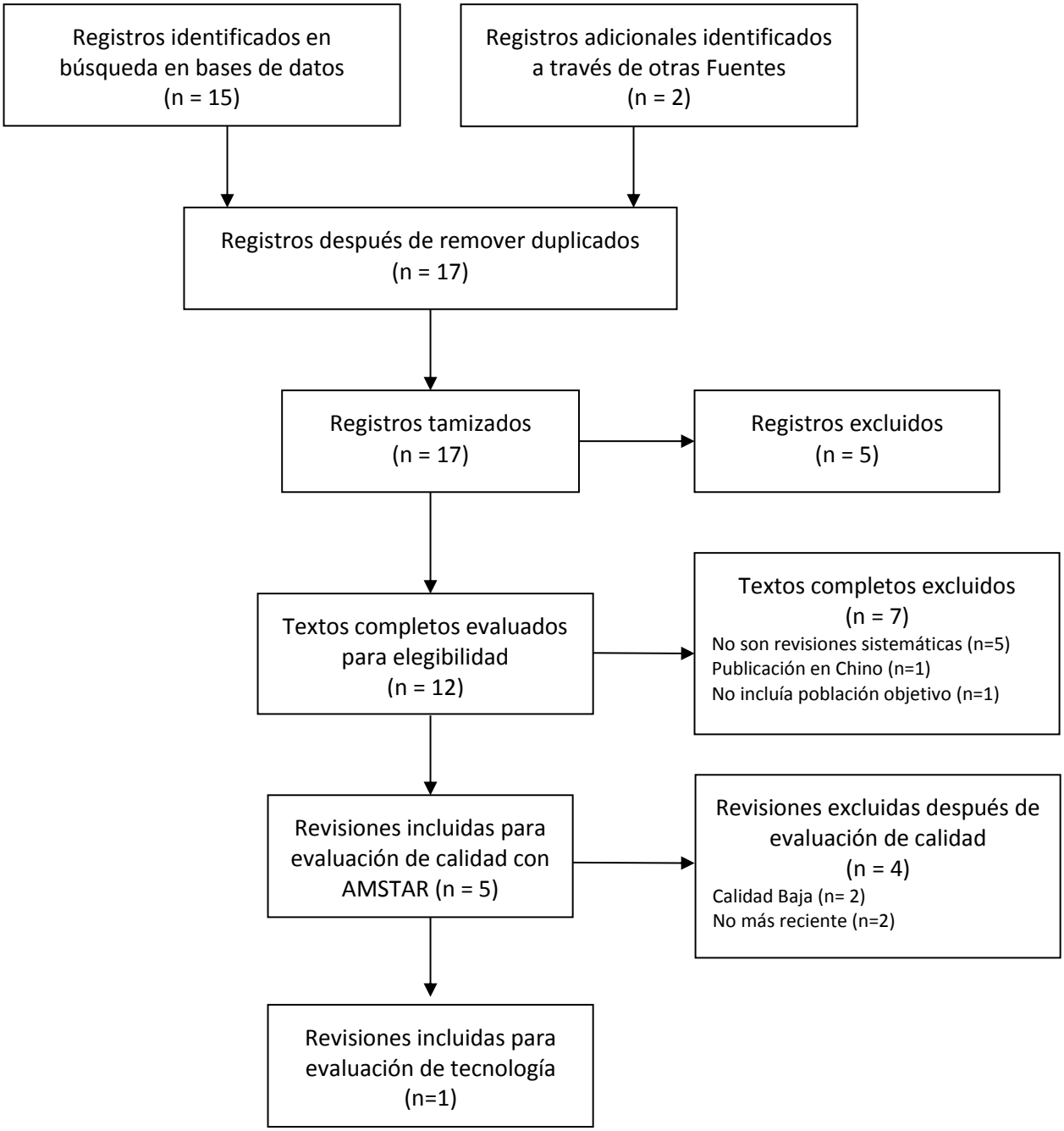
Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	18/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	systematic reviews "reviews (maximizes sensitivity)"
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'liver tumor'/exp 189759 #2 'liver tumor':ab 4750 #3 ('liver' NEAR/5 'neoplasms'):ab,ti 1150 #4 ('hepatic' NEAR/5 'neoplasms'):ab,ti 766 #5 ('hepatic' NEAR/5 'cancer'):ab,ti 4498 #6 ('cancer' NEAR/5 'liver'):ab,ti 25903 #7 ('cancer' NEAR/5 'hepatocellular'):ab,ti 3444 #8 'liver cell carcinoma'/exp 100190 #9 ('liver cell' NEAR/5 'carcinoma'):ab,ti 524 #10 ('carcinoma' NEAR/5 'hepatocellular'):ab,ti 69283 #11 hepatoma*:ab,ti 28294 #12 hcc:ab,ti 44262 #13 OR/#1-#12 219018 #14 'sorafenib'/exp 16243 #15 sorafenib':ab,ti 7567 #16 '4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxyllic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate':ab 1 #17 bay 545-9085':ab,ti 0 #18 bay-545-9085':ab,ti 0 #19 bay 43-9006':ab,ti 172 #20 OR/#14-#19 16576 #21 'doxorubicin'/exp 140480 #22 doxorubicin':ab,ti 36673 #23 #21 OR #22 143326 #24 'placebo'/exp 262967 #25 placebo*:ab,ti 211545 #27 #24 OR #25 #28 #23 OR #27 354264 #29 #13 AND #20 AND #28 1076 #30 #29 AND [2010-2015]/py AND 'systematic review'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Referencias identificadas	7

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	18/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees 2118 #2 liver near/5 neoplasm*:ti,ab,kw 2200 #3 hepatic near/5 neoplasm*:ti,ab,kw 69 #4 liver near/5 cancer*:ti,ab,kw 954 #5 hepatic near/5 cancer*:ti,ab,kw 187 #6 hepatocellular near/5 cancer* 193 #7 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees 1134 #8 hepatocellular near/5 carcinoma*:ti,ab,kw 1944 #9 hepatoma*:ti,ab,kw 87 #10 "liver cell" near/5 carcinoma*:ti,ab,kw 444 #11 "liver cell" near/5 cancer*:ti,ab,kw 38 #12 hcc:ti,ab,kw 930 #13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 3835 #14 sorafenib:ti,ab,kw 392 #15 "4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxyllic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate":ti,ab,kw 0 #16 "BAY 545-9085":ti,ab,kw 0 #17 "BAY-545-9085":ti,ab,kw 0 #18 "BAY 43-9006":ti,ab,kw 18 #19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 400 #20 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3382 #21 doxorubicin*:ti,ab,kw 4614 #22 #20 or #21 5226 #23 MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees 22061 #24 placeb*:ti,ab,kw 157240 #25 #23 or #24 157240 #26 #22 or #25 162298 #27 #13 and #19 and #26 Publication Year from 2010 to 2015 0
Referencias identificadas	0

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	18/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees 2193 #2 liver near/5 neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2260 #3 hepatic near/5 neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 73 #4 liver near/5 cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1006 #5 hepatic near/5 cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 194 #6 hepatocellular near/5 cancer* (Word variations have been searched) 202 #7 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees 1187 #8 hepatocellular near/5 carcinoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2056 #9 hepatoma*:ti,ab,kw 91 #10 "liver cell" near/5 carcinoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 501 #11 "liver cell" near/5 cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42 #12 hcc:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 977 #13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 4018 #14 sorafenib:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 415 #15 "4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxyllic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0 #16 "BAY 545-9085":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0 #17 "BAY-545-9085":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0 #18 "BAY 43-9006":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18 #19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 423 #20 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3404 #21 doxorubicin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4895 #22 #20 or #21 5512 #23 MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees 22135 #24 placeb*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 161051 #25 #23 or #24 161051 #26 #22 or #25 166375 #27 #13 and #19 and #26 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews 1
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	19/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(neoplasias hepáticas)) AND (instance:"regional") 0
Referencias identificadas	0

Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos.

1. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS one. 2014;9(12):e112530. PubMed PMID: 25460347. Pubmed Central PMCID: PMC4251972. Epub 2014/12/03. eng.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

1. Zhang X, Yang XR, Huang XW, Wang WM, Shi RY, Xu Y, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2012 Oct;11(5):458-66. PubMed PMID: 23060390. Epub 2012/10/13. eng.

   Razón: Revisión sistemática de calidad media publicada en 2012. Se encontraron revisiones más recientes de igual calidad.

2. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Dig Dis Sci. 2012;57(5):1122-9.

   Razón: Revisión sistemática de calidad media publicada en 2012. Se encontraron revisiones más recientes de igual calidad.

3. Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol. 2013;47(10):871-80.

   Razón: Revisión sistemática de calidad baja publicada en 2012. Se encontraron revisiones más recientes de mejor calidad.

4. Abdel-Rahman O, Fouad M. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of the literature. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2014;91(1):1-8

   Razón: Revisión sistemática de calidad media publicada en 2014. Se encontraron revisiones de mejor calidad.

5. Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Anticancer Drugs. 2010;21(3):326-32.

   Razón: No es una revisión sistemática.

6. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, et al. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(2):691-4.

   Razón: No es una revisión sistemática (búsqueda restringida a PubMed).

7. Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. Current Oncology. 2011;18(5):228-40

   Razón: No es una revisión sistemática.

8. Paracha UZ, Paracha RZ, Hassan W, Murtaza G. Examining the efficacy of sorafenib: a meta-analysis (Provisional abstract). Advances in Clinical and Experimental Medicine [Internet]. 2011; 20(3):[335-42 pp.].

   Razón: La población incluida corresponde a pacientes con carcinoma de células renales.

9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. New England Journal of Medicine. 2008;359(4):378-90

   Razón: No es una revisión sistemática (ensayo clínico Fase III).

10. Ling-lin Z, Li M, Jin-hui T, Ke-hu Y. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao. 2011;33(1):51-7

    Razón: Artículo en chino.

11. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The lancet oncology. 2009;10(1):25-34

    Razón: No es una revisión sistemática (ensayo clínico Fase III para comercialización de la tecnología en China).

Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).

Zhang y cols. 2012	
Criterio	**Valoración**
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Sí
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: ▪ Se definieron *a priori* los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Sí
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No
Calidad global †	5-11 (Media)

NA: no aplica.

Xie y cols. 2012	
Criterio	**Valoración**
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: ▪ Se definieron *a priori* los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si
Calidad global †	6-10 (Media)

NA: no aplica.

Shen y cols. 2013	
Criterio	**Valoración**
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	No
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? ▪ Se definieron *a priori* los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No
Calidad global †	3-11 (Baja)

NA: no aplica.

Peng S y cols. 2014	
Criterio	**Valoración**
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: ▪ Se definieron *a priori* los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Sí
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No
Calidad global †	6-11 (Media)

NA: no aplica.

Abdel-Rahman y cols. 2014	
Criterio	**Valoración**
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: ▪ Se definieron *a priori* los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No
Calidad global †	1-10 (Baja)

NA: no aplica.

Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Peng y cols.	
Tipo de revisión	Sistemática
Población	Pacientes con Carcinoma Hepatocelular. El 72% de los pacientes fue clasificado como Estadio C por BCLC
Subgrupos	Se realizó un análisis por subgrupos de pacientes según las siguientes características de base: ▪ Positividad para Hepatitis B ▪ Positividad para Hepatitis C ▪ Nivel de ECOG PS ▪ Presencia de Invasión Vascular Macroscópica y de Diseminación Extrahepática ▪ Niveles de Alfafetoproteina (AFP)
Comparaciones	1. Sorafenib vs Placebo 2. Sorafenib vs Sunitinib 3. Doxorubiina+Sorafenib vs Doxorubicina+Placebo 4. Sorafenib vs Brivanib 5. Sorafenib vs Capecitabina
Desenlaces	Eventos Adversos ▪ Diarrea ▪ Síndrome mano-pie ▪ Rash cutáneo ▪ Fatiga ▪ Hipertensión ▪ Nauseas ▪ Vómito ▪ Leucopenia ▪ Neutropenia Supervivencia global: Tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de muertes por cualquier causa. En una comparación la supervivencia global fue medida en el periodo de Septiembre de 2010 al 17 de Enero de 2012 Tiempo hasta la progresión: Tiempo de la aleatorización hasta la evidencia imagenológica de la progresión. En algunas comparaciones se midió la progresión con múltiples imágenes diagnósticas y criterios RECIST.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	Ensayos clínicos aleatorizados controlados (7 Estudios) 3807 pacientes incluidos
Bases de datos consultadas	PubMed, Embase, Web of Science Databases
Fuentes de literatura gris	No reportan
Fecha de búsqueda	Hasta Marzo 16 de 2014
Rango de fecha de búsqueda	Todo los disponible hasta Marzo 16 de 2014
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites empleados	Randomized Controlled Trials
Calidad de los estudios primarios	Puntaje Jadad: 4 - 5
Fuentes de financiación	Financiado por el plan del proyecto de ciencia y tecnología de Shengyang
Conclusiones	El tratamiento con Sorafenib mejoró significativamente la Supervivencia Global y el Tiempo a la Progresión en pacientes con Carcinoma Hepatocelular.

Anexo 7. Resumen del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de Peng y cols.

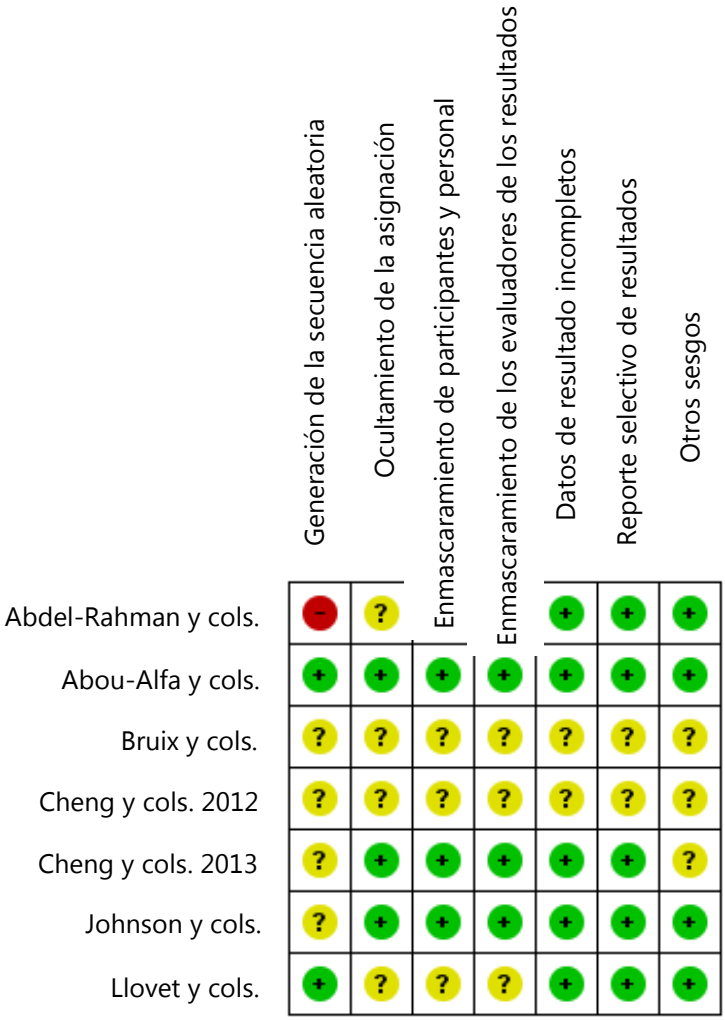


Figura elaborada con el programa RevMan 5 de la Colaboración Cochrane.

Anexo 8. Reporte de vigilancia postcomercialización para sorafenib.

A continuación se presenta información de diferentes agencias sanitarias sobre la vigilancia postcomercialización de sorafenib (55-58).

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Octubre de 2013	Se incluyó la osteonecrosis de la mandíbula dentro de las reacciones adversas de la etapa post comercialización.	http://google2.fda.gov/search?q=sorafenib&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov
	Junio 2013	Se observó hipocalemia, proteinuria y síndrome nefrótico en ensayos clínicos multicéntricos (RCC1).	
	Agosto 2012	En la vigilancia postcomercialización se evidenció enfermedad intersticial pulmonar.	
	Octubre 2011	Se evidenció en la vigilancia post comercialización riesgo de desarrollar rabdomiolisis. Dentro de las advertencias y precauciones se considera el riesgo de administrar de forma concomitante este	

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
		medicamento junto a carboplatino/paclitaxel y gemcitabina/cisplatino en cáncer de pulmón de tipo escamocelular. Puede hacer que se prologue el intervalo QT y aumentar los riesgos relacionados. En pacientes con falla hepática leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis; se desconoce si es necesario en pacientes con falla severa. Se incluyen como reacciones adversas angioedema y hepatitis inducida por medicamentos.	
	Octubre 2010	Se reclasifica la insuficiencia cardíaca congestiva como una reacción adversa común.	
INVIMA		No se evidenció información relacionada	https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323
EMA		No se evidenció información relacionada	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
MHR		No se evidenció	https://www.gov.uk/drug-safety-update

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
A		información relacionada	