

## ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparativas del sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado?

Evaluación Rápida de medicamentos

Pregunta

### *Detalles de la pregunta*

**Problema:** 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 principales:**

- Supervivencia global
- Tiempo a progresión del tumor
- Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)

**Escenario:** Atención ambulatorio

**Perspectiva:** Tercer pagador

### *Introducción*

El cáncer hepático es, a nivel mundial, en hombres el quinto cáncer más común y la segunda causa más frecuente de mortalidad relacionada por cáncer, mientras que en las mujeres es el noveno cáncer más común y la sexta causa de muerte relacionada con cáncer. Se estima que para el año 2012 hubo 782,000 casos nuevos de cáncer hepático (1). De los cánceres hepáticos el Carcinoma Hepatocelular (CHC) da cuenta del 70-85% de los cánceres hepáticos primarios; la cirrosis como consecuencia de la hepatitis o alcohólica y la infección por los virus B y C de la Hepatitis, son los factores de riesgo más importantes en Latinoamérica (2)

Nota de la Dirección Técnica (Nota de la DT) el Diagnóstico del CHC se basa en la historia clínica, el examen físico, las imágenes diagnósticas por ultrasonido, tomografía e resonancia magnética nuclear que muestran masa hepática y la alfa feto proteína (AFP- superior a 400 ng/ml) El diagnóstico definitivo se logra mediante aspiración por aguja fina o biopsia (3) Hasta un 50% de los pacientes se encuentran con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico (4)

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) (3). 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 (2).

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.

Evaluación

Es el problema una prioridad?

**Juicio**

<input type="checkbox"/> No se sabe	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablemente No	<input type="checkbox"/> Probablemente si	<input checked="" type="checkbox"/> Si
--	-----------------------------------	--------------------------------	---	---	---

**Evidencia**

Nota de la DT: La información de esta sección se obtuvo de la página de la International Agency for Research in Cancer (IARC) Globocan 2012 y bases de datos nacionales

Nota de la DT: La International Agency for Research in Cancer predice que para el 2015, se presentarán 7097 casos nuevos de Cáncer hepático en México (3267 en hombres y 3830 en mujeres), pronostican 1462 casos nuevos en Colombia (695 en hombres y 767 en mujeres) y 813 casos nuevos en Ecuador (365 en hombres y 468 en mujeres) (5). Al menos el 30 al 50% de los pacientes con CHC se diagnosticaran en fase avanzada de la enfermedad (4,6). De esta manera tendríamos en México cerca de 3500 personas, en Colombia 3000 y Ecuador 800 nuevos casos por año, candidatos recibir Sorafenib como tratamiento del Ca hepático avanzado. (Ver datos de incidencia regionales) En cuanto a la cobertura con recursos públicos no estaba cubierto para el 2014 en Colombia, Ecuador, México, Brasil, Chile y Costa Rica y el Reino Unido. La Guía de NICE de aproximación tecnología del 2010, no aconseja su uso (7). Por otra parte hay amplia variabilidad de precios en la región: en Colombia, el valor máximo por capsula de 200 mg es de USD 25,94, en México USD 472 y en Ecuador USD 43 (precios de 2015). Por ultimo hay dudas sobre su efectividad y seguridad comparada en este subgrupo de población, por lo tanto se consideró que esta evaluación es prioritaria para la región.

Consideraciones adicionales: Según Globocan, la incidencia de cáncer hepático en Colombia durante el 2012 fue de 3,0 por 100.000 personas-año, (en hombres 3,2/100.000 personas-año y en mujeres 2,8/100.000 personas-año). Respecto a México la incidencia de cáncer hepático durante el 2012 fue de 5,7 por 100.000 personas-año, (en hombres 5,9/100.000 personas-año y en mujeres 5,6/100.000 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 x 100.000. y la tasa cruda de mortalidad (total) para tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas fue 4.0.x 100.000. 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). Mortalidad para Ecuador 7.0 x 100.000 personas año (hombres: 6,9 x 100.000 y mujeres 7,2 x 100.000). La mortalidad para México fue de 7,7 x 100.000 personas año (en hombres 5,5 x 100.000 en mujeres 5,2 x 100.000). (1)

## Que tan sustanciales son los efectos deseados

### Juicio

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>x</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No se sabe	Varia	Trivial	pequeños	Moderados	Grandes

### Evidencia

La evidencia sobre los efectos deseados del uso del sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado se obtuvo de la búsqueda de revisiones sistemáticas en MEDLINE, EMBASE (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Los resultados que se muestran a continuación están basados en la revisión sistemática de Peng y cols. Cuando fue necesario, la evidencia se complementó a partir de lo publicado en los ensayos clínicos de Bruix y cols., Cheng y cols (2012), Abou-Alfa y cols., Llovet y cols. Para la comparación Sorfenib placebo, Cheng y cols (2013), para la comparación Sinitinib versus sorafenib, Johnson y cols para la comparación Broavini vs Sorfenib . y Abdel-Rahman y cols para la comparación Capecitabina ve sorafenib .

**Tabla 1.** Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad y seguridad comparativas del sorafenib para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

<b>Sorafenib comparado con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado</b>				
<b>Efectos absolutos anticipados (95% CI)</b>				
<b>Resultado</b>	<b>Efecto relativo (95% CI)</b>	<b>Riesgo correspondiente (Con Sorafenib)</b>	<b>Riesgo asumido (Sin sorafenib)</b>	<b>Diferencia</b>
Supervivencia global (SG) Nº de participantes : 1522 (4 ECAs)	<b>HR rango de</b> 0.49 a 0.69	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>1</sup>	No estimable <sup>1</sup>	No estimable
Tiempo hasta la progresión (THP) evaluado con : tiempo hasta evidencia radiológica o sintomática de la progresión Nº de participantes : 1522 (4 ECAs)	<b>HR Rango</b> (0.50 a 0.58)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>4</sup>	No estimable <sup>4</sup>	No estimable

En pacientes con carcinoma Hepático avanzado el sorafenib reduce el riesgo de morir y el riesgo de progresión a cerca de la mitad, comparado con no dar ningún tratamiento ( representado por el grupo placebo)

**Sorafenib comparado con sunitinib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado**

Resultado Nº de participantes (Estudios )	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		
		Sunitinib	Con sorafenib	Difference
Supervivencia global (SG) (SG) evaluado con : tiempo de sobrevida del 50% de los pacientes Nº de participantes : 1068 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado con un diseño de no inferioridad	<b>HR 1.3<sup>8</sup></b> (1.13 a 0.88)	<b>Población estudio</b>		
		Mediana de sobrevida total 7.9 meses (IC 95%: 7,4-9,2meses)	Mediana de sobrevida. 10.2 meses (IC 95%: 8,9 – 11,4 meses)	2.3 meses
Tiempo hasta la progresión (THP) evaluado con : tomografía, resonancia magnética nuclear y criterios RECIST seguimiento: mediana 7.8 meses Nº de participantes : 1074 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	<b>HR 1.13<sup>8</sup></b> (0.98 a 1.31)	<b>Población estudio</b>		
		Mediana a la progresión 4.1 meses (IC 95%: 3,2- 4.1)	Mediana a la progresión 3.8 meses (IC 95%: 2.9 – 4.2)	0,3 meses

En pacientes con carcinoma Hepatico avanzado el sorafenib tiene un efecto similar al Sunitinib en cuanto al tiempo de sobrevida y tiempo libre de progresión del tumor

**Sorafenib comparado con brivanib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado**

Resultado Nº de participantes (Estudios )	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		
		Brivanib	Con sorafenib	Difference
Supervivencia global (SG) evaluado con : tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa seguimiento: mediana 9.9 meses Nº de participantes : 1155 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	<b>HR 1.07</b> (0.94 a 1.23)	<b>Población estudio</b>		
		9,5 meses (IC 95%: 8,3-10,6)	9,7 meses (IC 95%: 8,5 – 11,5)	0,2 meses
Tiempo hasta la progresión (THP) evaluado con : tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la evidencia imagenológica de la progresión seguimiento: mediana 4.1 meses Nº de participantes : 1155 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	<b>HR 1.01</b> (0.88 a 1.16)	<b>Población estudio</b>		
		4,2 meses	4,1 meses	0,1 mes

En pacientes con carcinoma Hepatico avanzado el sorafenib tiene un efecto similar al Brivanib en cuanto al tiempo de sobrevida y tiempo libre de progresión del tumor

**Sorafenib comparado con capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado**

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		
		Capecitabina	Con sorafenib	Difference
Supervivencia global (SG) evaluado con : número de muertes ocurridas desde el inicio del estudio septiembre 2010, hasta 17 de enero de 2012 seguimiento: mediana 7.05 meses Nº de participantes : 52 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	<b>HR 2.37</b> (1,17 a 4.74)	<b>Población estudio</b>		
		5.0 meses (IC 95%: 4.65– 5.48 meses)	7.0 meses (IC 95%: 5.58–8.43)	2 meses
Tiempo hasta la progresión <sup>z</sup> Nº de participantes : ( Estudios )	no estimable	<b>Población estudio</b>		
		-	-	-

**Que tan sustanciales son los efectos no deseados**

**Juicio**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No se sabe	Varia	Grandes	Moderados	Pequeños	Trivial

Además de la búsqueda descrita para los efectos deseables se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia postcomercialización del sorafenib en las siguientes fuentes: Food and Drug Administration (FDA), Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA) y Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).

**Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina comparado con placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado**

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		
		Sin sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina	Con sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina	Diferencia
Eventos adversos - diarrea Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 1.45</b> (1.21 a 2.34)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - indrome mano-pie Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 5.40</b> (1.80 a 16.29)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable

Eventos adversos - rash cutáneo Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 3.21</b> (1.65 a 6.26)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - fatiga Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 1.70</b> (1.30 a 2.23)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - hipertensión Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.67</b> (0.32 a 1.42)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - náuseas Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.73</b> (0.22 a 2.38)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos -vómito Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.57</b> (0.19 a 1.68)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - neutropenia Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.28</b> (0.02 a 3.60)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable
Eventos adversos - leucopenia Nº de participantes : 2975 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.820</b> (0.004 a 164.090)	<b>Población estudio</b>		
		No estimable <sup>19</sup>	No estimable <sup>19</sup>	No estimable

El grupo con Sorafenib mostro mas eventos adversos del tipo diarrea , síndrome mano – pie, rash cutáneo y fatiga. Los otros EA no mostraron diferencias entre los dos grupos

## ¿Cuál es la calidad de la evidencia de los efectos?

### Juicio

<input type="checkbox"/> No se incluyeron estudios	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	--------------------------------------	---	--------------------------------------	----------------------------------

### Confianza en la evidencia (calidad de la evidencia)

Desenlace	Importancia relativa	Calidad de la evidencia
Supervivencia global	Crítico	Sorafenib vs. placebo: MODERADA Sorafenib vs. sunitinib: BAJA Sorafenib vs. brivanib: MODERADA Sorafenib vs. capecitabina: MUY BAJA
Tiempo a progresión del tumor	Crítico	Sorafenib vs. placebo: MODERADA Sorafenib vs. sunitinib: MODERADA Sorafenib vs. brivanib: ALTA
Diarrea	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: MODERADA
Síndrome mano-pie	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: MODERADA
Rash cutáneo	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: MODERADA
Fatiga	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: MODERADA
Hipertensión	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: BAJA
Náuseas	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: BAJA
Vómito	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: BAJA
Neutropenia	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: BAJA
Leucopenia	Crítico	Sorafenib solo o en combinación con doxorrubicina vs. placebo, sunitinib, brivanib o capecitabina: BAJA

## ¿El balance entre los efectos deseados y no deseados favorece la opción o el comparador?

### Juicio

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desconocido	Variable	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece a la intervención o al comparador	Probablemente a favor de la intervención	Favorece la intervención

### Evidencia

Los efectos benéficos son superiores para el Sorafenib en relación al placebo y a la capecitabina , no se encontraron diferencias respecto al Brivanib ni al sunitinib. En cuanto a la seguridad, el uso de Sorafenib aumenta el riesgo de presentar diarrea síndrome - ,mano pie, rash cutáneo y fatiga No en eventos adversos serios

### Balance of efectos

### CONCLUSIONeS

### Summary of judgements

Problem	- Don't know	- Varies	- No	- Probably No	- Probably Yes	X Yes
Desirable effects	- Don't know	- Varies	X Trivial	- Small	- Moderate	- Large
Undesirable effects	- Don't know	- Varies	- Large	X Moderate	- Small	- Trivial
Certainty of the evidence	- No included studies		- Very low	X Low	X Moderate	- High



Balance of effects	– Don't know	– Varies	X Probably favours the comparison	– Does not favour either the intervention or the comparison	– Probably favours the intervention	– Favours the intervention
--------------------	-----------------	-------------	--------------------------------------	--	--	-------------------------------

## Tipo de decisión

### Juicio

De acuerdo a la evidencia disponible el equipo desarrollador sugiere lo siguiente:

<input type="checkbox"/> No implementar la opción	<input type="checkbox"/> Posponer la decisión	<input type="checkbox"/> Conducir un estudio piloto de la opción	<input type="checkbox"/> Implementar la opción con una evaluación de impacto	<input type="checkbox"/> Implementar la opción
--	--	---	---	---

### Type of decision

### Judgement

<input checked="" type="checkbox"/> Do not cover	<input type="checkbox"/> Cover with evidence development	<input type="checkbox"/> Cover with price negotiation	<input type="checkbox"/> Restricted coverage	<input type="checkbox"/> Cover
---	---	--	---	-----------------------------------

### Evidencia

### 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.

### REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr> , accessed on 7/07/2015
2. 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.

3. Parikh P, Malhotra H, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 2:ii27-8. doi: 10.1093/annonc/mdn114J.
4. 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 Dec 2;9(12):e112530. doi: 10.1371/journal.pone.0112530
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> , accessed on 7/07/2015
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-1
7. National Institute For Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer The diagnosis and management of colorectal cancer. 2014. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>. Tomado el 22 de Agosto de 2015.
8. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012;57(4):821-9.
9. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, 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. *Lancet Oncol.* 2009 ;10(1):25-34
9. 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.
- 11.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. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4067-75
12. 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. *J Clin Oncol.* 2013;31(28):3517-24.
13. 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. *Med Oncol.* 2013;30(3):655

## FOOTNOTES

1. 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.

2. 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 cols. 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.

3. 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 I2 de 77% para el desenlace de supervivencia global.

4. 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.

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 I2 de 84.4% para el desenlace de tiempo hasta la progresión

5. 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. N de la DT Por ser un estudio de no inferioridad y suspensión temaran hay alto riesgo de otros sesgos

6. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.

7. 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) ®.

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) ®.

8. N de la DT :Se tomaron los datos de la estimación del efecto directamente del ECA de Chang 2013 para una mejor interpretación de los datos . los datos no concuerdan con los datos prese

9. 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.

10. No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.

11. 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) ®.

12.. 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. ntados en la RS de Peng

13. 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,

14. personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos.

15.No es posible evaluar inconsistencia por tratarse de un único estudio.

16. La medida de confiabilidad en la estimación del efecto (IC 95%) incluye el punto de no diferencia en la efectividad de los tratamientos. La medida es amplia y poco precisa.

17. Este desenlace no fue considerado por los autores.

18. La fecha de corte fue establecida cuando 50 de los participantes habían muerto.

19. 1. Los autores de la revisión reportaron el total de participantes en los estudios pero no el número de eventos.

None added