



CONSULTA TÈCNICA

**EL SORAFENIB (NEXAVAR^â) EN EL TRACTAMENT
DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT**

**ESTAT DE SITUACIÓ I CONSIDERACIONS ALS ELEMENTS DE
DISCUSSIÓ SORGITS DEL GRUP *AD HOC* DE TREBALL**
(vegeu Annex per la composició)

Octubre de 2007

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, és membre fundador de la Xarxa Internacional d'Agències d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (INAHTA), i pertany al cluster d'avaluació de polítiques i serveis de salut del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública.

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

**EL SORAFENIB (NEXAVAR[®]) EN EL TRACTAMENT
DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT**

**ESTAT DE SITUACIÓ I CONSIDERACIONS ALS ELEMENTS DE
DISCUSSIÓ SORGITS DEL GRUP *AD HOC* DE TREBALL**

**Joan MV Pons
Núria Paladio**

Conflicte d'interès: els autors declaren no tenir interessos que puguin competir amb l'interès primari i els objectius del present informe ni influir el seu judici professional al respecte.

ÍNDEX

ANTECEDENTS.....	7
SORAFENIB EN CHC AVANÇAT: L'ESTUDI SHARP	9
ELEMENTS DE LA DISCUSSIÓ DEL GRUP DE TREBALL.....	13
L'ús compassiu	13
La particularitat del cas	15
La manca de dades completes de l'estudi SHARP	16
L'absència d'altres alternatives terapèutiques.....	17
El seguiment dels malalts	18
L'ús efectiu i eficient del sorafenib.....	18
L'impacte pressupostari	21
CONCLUSIONS I RECOMANACIONS	23
BIBLIOGRAFIA.....	24
ANNEX.....	26

ANTECEDENTS

El sorafenib està aprovat per la *Food and Drug Administration* (FDA) i l'Agència Europea del Medicament (EMA) pel tractament del càncer de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic després del fracàs a IFN- α o IL-2 o en pacients en qui aquests dos últims fàrmacs estan contraindicats.

Tant per part d'una com de l'altra agència reguladora, la seva aprovació s'ha sustentat en un assaig clínic (multicèntric i internacional en 117 centres de 19 països, aleatoritzat, amb doble cegament) de fase III anomenat TARGET^a [1]. L'assaig contemplava diverses anàlisis intermèdies amb els ajustaments estadístics pertinents^b. L'objectiu principal, resultat primari, fou la mesura de la mediana de la supervivència i el temps lliure de progressió (TLP) de la malaltia. La primera anàlisi intermèdia va mostrar una millora significativa del TLP motiu pel qual es va permetre el creuament de malalts del grup placebo al grup experimental.

Tal com s'expressa amb claredat en la Consulta Tècnica realitzada per l'Agència sobre aquest fàrmac en pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic (CCR a/m) [2]:

El sorafenib ha demostrat millorar el temps lliure de progressió de la malaltia (per criteris morfològics de TC o MR, criteris clínics de progressió o mort) comparat amb placebo en un únic assaig clínic comparatiu de fase III. No obstant, no ha demostrat millores significatives de la mediana de la supervivència en les anàlisis intermèdies del mateix estudi i d'acord amb la significació estadística establerta a priori.^c

^a TARGET *Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation*. Com bé recull la publicació original [1], *Bayer Pharmaceutical* i *Onyx Pharmaceutical* van dissenyar l'assaig en conjunció amb els principals investigadors acadèmics i dos membres del *steering committee*. Les dades van ser recollides per *LabCorp*, una CRO. Els investigadors i un grup independent de radiòlegs van realitzar les avaluacions radiològiques. *Axio Research* va realitzar les anàlisis estadístiques de les dades i pel comitè que feia el monitoratge de la seguretat. Les dades van ser manejades en paral·lel per l'espònsor i els investigadors acadèmics. Aquests eren responsables de la decisió de publicar els resultats de l'estudi i no tenien cap mena de restricció a l'accés de les dades.

^b Per anàlisi intermèdia s'entén l'anàlisi de les dades en un o més moments puntuals abans que l'assaig es tanqui oficialment. Els detalls d'aquest anàlisi s'han d'especificar abans de l'estudi. El nivell d'evidència i de significació estadística és superior a aquell que es necessitaria en una anàlisi final per tal de no augmentar el risc d'error tipus I (més falsos positius). Diverses raons aconsellen aquestes anàlisis intermèdies, com és el cas més freqüent de tenir suficient evidència de la superioritat d'una terapèutica sobre placebo (qüestions ètiques i econòmiques), però també pot ser per la gravetat dels efectes adversos. Les diferents aproximacions per anàlisi intermèdies o seqüencials contempnen intervals iguals entre ells i punts de tall per la significació estadística bastant per sota del comú $p < 0.05$.

^c L'anàlisi intermèdia a maig 2005, amb 903 malalts (452 placebo i 451 sorafenib) mostrava un de 5.5 mesos *versus* 2.8 mesos, una reducció relativa del 49% (HR 0.51; IC 95% de 0.43 a 0.60) amb $p < 0.001$. En aquests moments la supervivència global, afavorint el sorafenib (HR 0.72; IC95% de 0.54 a 0.94) amb una $p = 0.02$ estava per sobre de la significació establert a priori. És aleshores que es permet el creuament i 6 mesos més tard, novembre 2005, quan 216 dels 452 amb placebo estaven amb sorafenib es realitza una nova anàlisi de supervivència que tampoc va ser significativa (HR 0.77; IC 95% de 0.63 a 0.95), amb $p = 0.02$ quan la p estava fixada en

Per això mateix la recomanació de l'Agència fou:

Que es mantingués el sorafenib en la llista de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (MHDA) i que aquesta fos temporal (avaluable de nou) i lligada a la implementació d'un protocol de seguiment per tal de conèixer la seva efectivitat i seguretat en condicions reals de la pràctica clínica.

El sorafenib és un fàrmac de diagnòstic hospitalari que requereix recepta mèdica (aportació reduïda pels que no són pensionistes) segons les condicions d'ús aprovades per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes sanitaris (AEMPS). Actualment, el sorafenib està inclòs al catàleg de MHDA i es dispensa als serveis de farmàcia hospitalària als centres de la XHUP.

Està disponible en forma de comprimits recoberts de 200 mg que es comercialitzen en caixes de 112 comprimits a un preu de 3.692€/envàs (PVL IVA inclòs)^d amb el nom de Nexavar® (CNM: 6543641). La pauta posològica aprovada en el carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic és de 400 mg dos cops al dia en forma continua^e amb controls periòdics pel monitoratge de l'aparició d'efectes adversos o de progressió de la malaltia.

El dia 11 de juny de 2006 l'EMEA va aprovar la denominació del sorafenib com a medicament orfe en el tractament del carcinoma hepatocel·lular (CHC)^f, però aquesta consideració només aporta una major protecció en l'etapa de desenvolupament del producte i un dret més exclusiu de la patent.

p=0.0094. Gràficament s'observa com les dues corbes es creuen cap els 22-24 mesos i menys del 40% dels malalts havien sobreviscut al primer any.

^d Obtinguda l'aprovació en CHC Bayer iniciarà un nou procés de negociació de preus i és possible que aquesta xifra es modifiqui lleugerament.

^e A l'estudi *TARGET* la pauta posològica era en cicles de 6 setmanes els primers sis mesos i de 8 setmanes posteriorment (pauta utilitzada en l'estudi *TARGET*) per tal d'anar definint els millors moments per a realitzar les proves de seguiment.

^f La designació com a medicament orfe no vol dir en cap cas autorització de comercialització i obliga igualment a la demostració de la seva qualitat, seguretat i eficàcia abans de la seva introducció al mercat. Els criteris que s'utilitzen per aquesta designació estan basats en: 1) la gravetat de la condició clínica; 2) l'existència o no de mètodes alternatius en el seu diagnòstic, prevenció i tractament i 3) la raresa de la condició (que no afecti a més de 5.000-10.000 malalts en la UE) o bé per un retorn insuficient de les inversions en el seu desenvolupament.

SORAFENIB EN CHC AVANÇAT: L'ESTUDI SHARP

Un estudi recentment presentat al 43è congrés de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (estudi SHARP^g) ha mostrat els beneficis del sorafenib en pacients amb CHC avançat [3]. Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat i doble cegament de fase III que compara l'eficàcia i la seguretat del sorafenib a dosis de 400 mg/12h front a placebo. L'estudi va incloure 602 pacients (grup sorafenib (GS) n= 299; grup placebo (GP) n= 303) amb CHC avançat, ECOG^h 0-2 i Child-Pugh Aⁱ que no havien rebut tractament sistèmic previ. També es va utilitzar la classificació BCLC per determinar l'estadi i el tractament dels malalts amb CHC^j [4].

Previ a l'assaig clínic SHARP en fase III, s'han publicat en revistes mèdiques altres assaigs clínics de fase I i fase II. Els estudis de fase I han permès establir la dosi òptima del medicament de 400 mg dos cops al dia [5]. Els estudis no controlats de fase II han mostrat que el sorafenib s'associa a una estabilització clínic i durable de la malaltia en malalts amb tumors sòlids refractaris a altres tractaments. Així, un estudi en fase II, no comparatiu ni aleatoritzat del sorafenib en cicles de 4 setmanes, amb 147 malalts i amb criteris d'inclusió molt semblants als del SHARP,^k va mostrar una mediana del temps lliure de progressió de la malaltia de 5.5 mesos i una mediana de la supervivència de 9.2 mesos. Tres pacients (2.2%) van presentar resposta parcial segons els

^g SHARP per *Sorafenib in Hepatocarcinoma Assessment Random Protocol*.

^h ECOG o *Eastern Cooperative Oncology Group* és una escala per avaluar de quina manera la malaltia afecta a la qualitat de vida del pacient en la realització de les seves activitat diàries i de com progressa la malaltia. Contempla 5 nivells, des del 0 de completament actiu, capaç de portar a terme sense restriccions les activitats que realitzava abans de la malaltia, fins al grau 5 de mort. El grau 1 representa una restricció en activitats físiques intenses o esgotadores, però amb capacitat de deambular i portar a terme activitats lleugeres o sedentàries. El grau 2, per la seva part inclou malalts que deambulant, més del 50%, poden tenir cura de sí mateixos però són incapaços de realitzar qualsevol altra activitat.

ⁱ El Child-Pugh és una classificació sobre la gravetat de la malaltia hepàtica d'acord amb el grau d'ascitis, les concentracions plasmàtiques de bilirubina, albúmina i temps de protrombina i el Grau d'encefalopatia. Contempla 3 graus: A (malaltia ben compensada), B (compromís funcional significatiu) i C (malaltia descompensada). El Child-Pugh A, 5-6 punts, pot suposar l'absència d'ascitis (1 punt) i encefalopatia (1 punt) i, com els criteris seguits en el SHARP, la bilirubina pot arribar a 2-3 mg/dl (2 punts), el temps de protrombina a 4-6 segons sobre el control o 1,8-2,3 RIN (2 punts), havent de ser l'albúmina aleshores > 3,5 g/dl (1 punt). Alguns pacients amb absència d'ascitis podrien ser classificats amb Child-Pugh A en funció dels resultats de les anàlitzes.

^j BCLC és la *Barcelona Clinic Liver Cancer* sistema d'estadiatge que inclou paràmetres com l'ECOG, el Child-Pugh, si el nòdul tumoral és únic o múltiples i la seva grandària, així com si hi ha malaltia associada i invasió portal. El tractament, d'acord amb el grau d'afectació va des de la resecció quirúrgica, el trasplantament de fetge i el tractament percutani (radiofreqüència o quimioembolització). Els malalts no candidats a aquestes terapèutiques, estadi avançat, amb un ECOG 0-2 i Child-Pugh A-B, amb invasió portal i N1 M1, són pròpiament els candidats als assajos amb nous agents com és el cas del sorafenib. Si l'ECOG >2 i el Child-Pugh C es consideren malalts terminals tributaris de tractament simptomàtic [4].

^k Pacients amb CHC no operable que no havien rebut tractament sistèmic previ per a aquesta indicació, ECOG < 2, Child-Pugh A o B, esperança de vida > 12 setmanes, amb augment de l'alfa-fetoproteïna i amb paràmetres hematològics, hepàtics i renals adequats.

criteris de mesura de resposta de la OMS. La resposta en la mesura de la lesió (bidimensional, amb criteris de la OMS) [16] van mostrar 3 malalts (2.2%) amb resposta parcial (reducció de la grandària tumoral superior al 50%), 8 (5.8%) van presentar resposta menor (reducció $\geq 25\%$ però $< 50\%$) i 46 (33.6%) malaltia estable (≥ 16 setmanes)[6]. Segons els autors, aquestes dades es comparaven favorablement amb les d'altres assaigs de fase II amb combinacions d'antineoplàssics diversos (esquema PIAF de cisplatí, interferó, doxorubicina i fluorouracil o tractament amb doxorubicina i cisplatí) que havien mostrat medianes de supervivència de 8.9 i 7.3 mesos i malaltia estable del 28% i 16% respectivament. La conclusió dels investigadors fou que tot i que el sorafenib com agent únic mostrava una modesta eficàcia en el tractament del CHC avançat, la seva manejable toxicitat i el seu mecanisme d'acció, donaven suport al seu rol en règims combinats amb altres agents antineoplàssics[6]. Estan en curs diversos assaigs fase III que avaluen l'eficàcia i seguretat del sorafenib en el melanoma metastàtic i el càncer de pulmó de cèl·lula no petita [2].

El resultat primari, objectiu principal, examinat en l'estudi *SHARP* era la supervivència global. Com a resultats secundaris hi havia el temps fins a la progressió simptomàtica de la malaltia i la taxa de resposta global (total de respostes completes, respostes parcials i malaltia estable segons els criteris *RECIST*) [16]. Del que es desprèn de la comunicació presentada a l'ASCO 2007 estava prevista la realització d'anàlisis intermèdies i amb llinars de significació estadística prefixats. La comunicació no precisa si en algun moment es contemplava que els malalts amb placebo poguessin passar a sorafenib, però el investigador principal (JB) de l'estudi ha clarificar que en el *SHARP*, al contrari de l'assaig en el carcinoma de cèl·lules renals, no hi va haver-hi creuament.

Els resultats mostren, segons la comunicació al congrés, que el sorafenib millora un 44% la mediana de la supervivència (10.7 mesos front a 7.9 mesos) amb un HR de 0,69 (IC 95%: 0,55-0,87; $p=0,0006$); allargava 2,7 mesos la mediana de temps fins a la progressió simptomàtica de la malaltia (5,5 mesos front a 2,8 mesos) i presentava una millor taxa de resposta global (43% front a 32%) comparat amb placebo. Anàlisis de subgrups semblen indicar que tots els subgrups per funció hepàtica o per extensió tumoral es beneficien del tractament.

La incidència d'esdeveniments adversos greus fou similar en ambdós grups però menor en el grup sorafenib (52% front a 54%). Els esdeveniments de grau 3-4 més freqüents van ser diarrea (GS:11% front a GP: 2%), reacció cutània mà-peu (GS: 8% front a GP: 1%), fatiga (GS: 10% front a GP: 15%) i hemorràgies (GS: 6% front a GP: 9%)¹.

¹ S'ha observat que alguns inhibidors tirosina cinasa no selectius estan relacionats amb l'aparició de problemes cardíacs que tindria a veure amb la possible inhibició de dianes cel·lulars implicades en la supervivència dels cardiomiòcits. El 2,9% dels pacients tractats amb sorafenib de l'estudi pivotal (estudi que va permetre l'aprovació de comercialització del sorafenib) van patir infart de miocardi comparat amb el 0,4% del grup placebo.[1] L'IP de l'estudi *SHARP* va clarificar que segons les dades de que disposa no hi ha diferències entre el grup sorafenib i placebo pel que fa a la malaltia coronària.

Les conclusions recollides en la comunicació diuen:

El sorafenib va ser ben tolerat i representa el primer tractament que demostra una millora estadísticament significativa en la supervivència en malalts amb CHC avançat. Aquest efecte es considera clínicament significatiu i estableix que el sorafenib és el tractament d'elecció en aquests malalts[3].

A instàncies del centre terciari coordinador de l'estudi *SHARP* i del CatSalut es va establir un grup de treball *ad hoc* per avaluar la situació després de les dades provinents del congrés de l'ASCO i per tal de discutir l'assumpció dels beneficis que aquest tractament aporta, ara per ara dins de l'ús compassiu. Els resultats de l'estudi *SHARP* no s'han publicat en cap revista mèdica de revisió per consemblants. Tanmateix, els membres del grup han tingut accés a les dades de la comunicació i la presentació realitzada a l'ASCO, així com a aquells altres aclariments aportats per l'IP de l'assaig.

L'objectiu d'aquesta Consulta Tècnica és, doncs, presentar l'estat de situació i la problemàtica que pot derivar-se de l'ús compassiu en aquesta nova indicació atenent als comentaris que van realitzar els membres del grup de treball durant la reunió mantinguda a l'Agència el 29 de juny de 2007 i la correspondència electrònica intercanviada a partir d'aquell moment.

Cal afegir que, amb data de 29 de juny de 2007, el sorafenib no estava aprovat en el tractament del CHC avançat per l'EMEA ni la FDA. A data de 28 de setembre de 2007 la EMEA fa pública la seva opinió positiva sobre l'ampliació d'indicació del sorafenib en CHC^m de la que també n'informa la AEMyPSⁿ. Destaca que, d'acord amb l'aprovació provisional de la EMEA, el sorafenib estarà indicat en pacients amb CHC sense especificar-se que s'hagi de tractar de pacients amb malaltia avançada. Sigui com sigui, i a manca de l'aprovació administrativa de la Comissió Europea (procés que s'espera que pugui tardar 3-6 mesos), el procediment de prescripció del sorafenib en pacients amb CHC ha de continuar sent per la via de l'ús compassiu motiu pel qual el contingut d'aquest informe continua sent vigent.

^m Committee for Medicinal Products for Human Use. September 2007 plenary meeting monthly report. EMEA/427480/2007 <http://www.emea.europa.eu/Press%20Office/chmp.htm>

ⁿ http://www.agemed.es/actividad/notaMensual/septiembre2007/nota_medicamentos.htm

ELEMENTS DE LA DISCUSSIÓ DEL GRUP DE TREBALL

El grup de treball (vegeu Annex), integrat per hepatòlegs, oncòlegs, farmacèutics hospitalaris, tècnics del Pla Director d'Oncologia, de la Gerència de Farmàcia i Productes Prestacions Complementàries del CatSalut i de l'Agència, va plantejar al llarg de la discussió els punts següents:

- La qüestió de l'ús compassiu
- La particularitat del cas
- La manca de dades completes de l'estudi SHARP
- L'absència d'altres alternatives terapèutiques
- El seguiment dels malalts
- L'ús efectiu i eficient del sorafenib
- L'impacte pressupostari

L'ús compassiu

Un cop un medicament està comercialitzat, res no priva a un professional de la medicina de poder prescriure el fàrmac per altres indicacions fora de les recollides en la fitxa tècnica, essent farmacèutics qui vetllen per la seva adequada utilització. La prescripció d'un medicament per indicacions no aprovades constitueix, tan mateix i des del punt de vista legal, el que s'anomena "ús compassiu" d'un medicament, essent responsables de la seva utilització (fora de les indicacions autoritzades) el metge i el centre que l'aplica ^{o,p}[7].

La utilització de medicaments per una indicació no aprovada pot ser debatut (i acordat) en la Comissió de Farmàcia i Terapèutica que la major part dels grans hospitals tenen. Això, tanmateix, no garanteix el reemborsament per part dels finançadors de l'assistència (l'asseguradora pública) del seu cost que, en principi, ha de suportar l'hospital, sense haver-hi una política comuna entre els

^o El RD 223/2004 d'assajos clínics amb medicaments, en el seu article 28 conceptua l'ús compassiu com: la utilització de medicaments en malalts aïllats i fora d'un d'assaig clínic de medicament en investigació, incloses les especialitats farmacèutiques per indicacions o condicions d'ús diferents de les autoritzades en la fitxa tècnica, el que també s'anomena *off-label* i quan el metge, sota la seva exclusiva responsabilitat, consideri indispensable la seva utilització. Per utilitzar un medicament sota les condicions de l'ús compassiu és necessari el consentiment informat per escrit dels pacients o el seu representant legal, un informe clínic que justifiqui la necessitat d'aquest medicament, la conformitat del director del centre on s'aplicarà i l'autorització de la *Dirección General de Farmàcia y Productes Sanitaris* (DGFPS) per a cada cas concret. L'administració de medicaments per la via de l'ús compassiu està regit pels mateixos principis ètics que regulen els assajos clínics: respecte a les persones (autonomia), beneficència, no maleficència i justícia.

^p L'aplicació de la nova regulació de les agències reguladores en el cas europeu, des de novembre del 2005, encara són més explícites al referir que: "s'entén per ús compassiu la dispensació a un grup de malalts amb malaltia crònica o greument debilitant o que es considera que posa en perill la vida i no que pot ser tractada satisfactòriament amb un medicament autoritzat. El medicament haurà d'estar subjecte a una sol·licitud de comercialització o bé haurà d'estar sent avaluat en assajos clínics".

diferents organismes finançadors existents a nivell d'estat i tampoc dins d'una mateixa comunitat autònoma.

El Ministeri de Sanitat i Consum (MSC) no pot prendre cap decisió de cobertura fins que el fàrmac amb la seva indicació específica no sigui aprovat pels organismes reguladors. Tanmateix, com així estableix la Llei de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, l'obtenció de l'aprovació de comercialització per a un nou fàrmac no implica necessàriament que aquest sigui inclòs com a prestació coberta amb fons públics^q [8]. Criteris de cost-efectivitat són cada cop més exigits per aquesta darrera decisió dins de la prestació farmacèutica que l'asseguradora (pública o privada) ofereix als seus assegurats^r.

No hi ha dades feaents i nominals sobre el nombre de malalts que reben tractament en ús compassiu, en quina indicació s'apliquen i quin cost suposa tot això (per l'hospital o per l'asseguradora en cas de reemborsament final). Fora de l'existència d'un registre específic dels productes biotecnològics de dispensació hospitalària, es fa molt difícil poder disposar de dades acurades de l'impacte pressupostari que representa l'ús compassiu, però encara més, sobre l'efectivitat i seguretat d'aquests fàrmacs en condicions habituals d'ús o fora dels assaigs clínics. El fet que es tracti de medicaments pendents o en tràmit d'autorització de comercialització, que acaben sent aprovats amb dades limitades sobre la seva eficàcia i seguretat a més llarg termini o en un major nombre de malalts i dins de la pràctica clínica corrent, no fa més fa que ressaltar la necessitat de recollir dades prospectives sobre la seva utilització.

A nivell de costos, i en contextos semblants, s'ha constatat un important increment en els darrers anys, en especial pel que fa als més moderns agents antineoplàstics, molts d'ells d'origen biotecnològic i d'elevat cost^s [9].

^q La Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris (Llei 29/2006) estableix que un cop autoritzat i registrat un medicament, el MSC mitjançant resolució motivada decidirà, amb caràcter previ a la seva posada al mercat, la inclusió o no del mateix en la prestació farmacèutica del Sistema Nacional de Salut. De la mateixa manera es procedirà en cas de modificacions de l'autorització que afecti al contingut de la prestació farmacèutica, bé sigui per afectar la modificació a les indicacions del medicament o bé perquè, sense afectar-les així ho acordi l'AEMPS per raons d'interès públic o defensa de la salut o seguretat de les persones. El fet que el finançador de l'assistència i d'aquesta prestació farmacèutica siguin els diferents serveis de salut de les diferents CCAA suposa una variació en les polítiques de cobertura que territorialment es segueixen.

^r La mateixa llei contempla, a l'hora de decidir la seva inclusió o no dins de la prestació farmacèutica del SNS, els criteris següents: a) gravetat, duració i seqüeles de les diferents patologies en les quals s'indica; b) necessitats específiques de certs col·lectius; c) utilitat terapèutica i social del medicament; d) racionalització de la despesa pública en la prestació farmacèutica; e) existència de medicaments o altres alternatives per les mateixes afeccions; f) grau d'innovació del medicament.

^s Així, per exemple, dades d'un hospital espanyol de referència provincial, mostraven un increment anual superior al 50%, la qual cosa suposava arribar a finals del 2004 al 4,3% del consum de farmàcia en un hospital. [9]

La particularitat del cas

Un altre punt que repetidament va sorgir entre els membres del grup va ser de per què en aquest cas (sorafenib en pacients amb CHC avançat) s'estava procedint d'aquesta forma, és a dir, per què era necessari en aquest cas establir uns criteris de prescripció d'ús compassiu quan anteriorment no s'havia seguit aquesta via (la de no esperar l'autorització d'aquesta indicació per part dels organismes reguladors i la posterior ratificació de la Comissió Europea i fins i tot abans que el finançador decideixi incloure aquest fàrmac en el catàleg de medicaments de prescripció hospitalària) en casos més cridaners.

En principi, se suposa que tots els detalls de l'estudi *SHARP* aviat es publicaran en una revista mèdica de revisió per consemblants i que la sol·licitud d'ampliació de la nova indicació (que hauria de correspondre a malalts amb CHC avançat, subjectes de l'assaig *SHARP*, però ja s'ha comentat que, segons sembla, l'EMEA pot acabar incorporant a la fitxa tècnica aquesta nova indicació sense especificar el grau d'afectació del CHC) sol·licitada per l'empresa productora del sorafenib, *Bayer Pharmaceuticals* i *Onyx Pharmaceutical* serà incorporada a la fitxa tècnica de l'EMEA[†]

Possiblement, el fet que un hospital català de prestigi hagi estat el coordinador de l'estudi *SHARP* hagi afavorit aquesta circumstància. Tanmateix, això no ha facilitat l'accés a les dades completes de l'estudi, però sí ha permès que l'IP de l'assaig respongués a preguntes dels membres del grup i facilités dades complementàries. Membres del grup expressaven la seva preocupació a l'establiment d'un precedent per les implicacions que pels malalts, finançadors de l'assistència, metges i indústria farmacèutica que tot això pot comportar. Per aquest motiu, i per evitar possibles malentesos, és imprescindible seguir una política oberta i transparent de declaració de conflictes d'interès, d'altra banda pràctica habitual de l'Agència per a tots els col·laboradors i revisors de les guies de pràctica clínica que s'elaboren i d'altres documents. La mateixa ASCO té establerts uns criteris estrictes de reconeixement públic de serveis i remuneracions[‡] [10]. D'acord amb el procediment, 3 dels membres integrants del grup de treball (Jordi Bruix, Lluís Castells i Josep Taberner) declaren haver format part d'"advisory boards" de Bayer.

Malgrat la particularitat del cas, els membres del grup reconeixien que la presentació de resultats a congressos, despertant grans expectatives sobre un producte quan encara no s'han publicat dades del mateix i la nova indicació no està autoritzada, és una situació cada cop més freqüent. Així s'expressava en

[†] En el cas dels productes biotecnològics, correspon a l'EMEA, a través d'un mecanisme centralitzat la seva aprovació de comercialització a tot l'espai de la UE i per les indicacions concretes que es contemplin. Es pot suposar que l'empresa *Onyx Pharmaceutical* és l'empresa biotecnològica que ha desenvolupat el producte i Bayer participa d'ella.

[‡] L'ASCO, com d'altres societats científiques, té una política molt estricta de declaració de conflictes d'interès que contempla el fer públic qualsevol relació laboral, d'assessoria, de tenir accions, honoraris, finançament d'investigació, de testimoni d'expert o qualsevol altre remuneració, considerant-se, amb diferents intervals (<\$10.000, entre \$10.000 i \$99.999, >\$100.000), la declaració dels guanys en els darrers dos anys.

el sentit de diversos fàrmacs, la major part d'ells també per indicacions oncològiques, que estan en la mateixa situació. El relleu que els mitjans de comunicació [11], donen als temes mèdics i l'existència d'associacions de malalts i familiars que actuen com a grups de suport i de pressió fa que aquesta problemàtica sigui menys particular i més freqüent. A l'actualitat s'està valorant la possibilitat d'establir un procediment per a l'avaluació de medicaments no comercialitzats o amb indicacions concretes no autoritzades la prescripció dels quals s'hagi de tramitar per la via de l'ús compassiu^v així com de l'autorització del seu finançament en aquells casos en què els beneficis es considerin excepcionals. Es tracta d'un tema complex que pot tenir importants repercussions. Per aquest motiu, des de la Gerència de Farmàcia i Productes Prestacions Complementàries del CatSalut s'ha demanat assessorament al Comitè Consultiu de Bioètica de Catalunya de qui s'espera un informe que defineixi un marc d'actuació.

La manca de dades completes de l'estudi SHARP

Com ja s'ha referit, malgrat la presentació que un dels investigadors principals de l'estudi va realitzar als membres del grup (la mateixa que es va realitzar a l'ASCO, aportant informació no disponible en el resum – presentació), manquen dades més completes que permetin avaluar críticament el disseny de l'assaig i els seus resultats. Aquesta mancança es va arribar a fer patent pel que fa als criteris d'inclusió i exclusió que, des del centre coordinador de l'estudi i per part d'un dels investigadors principals del *SHARP*, es van fer arribar als membres del grup *ad hoc* (Taula 1):

Taula 1. Criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi SHARP

<i>Criteris inclusió</i>
<ul style="list-style-type: none">• Pacients amb CHC no candidats a tractament quirúrgic (ressecció o trasplantament), ablació o quimioembolització arterial d'acord amb els criteris de la <i>American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)</i>• Funció hepàtica preservada: Child-Pugh A.• Expectativa vital > 12 setmanes.• ECOG ≤ 2.• Paràmetres bioquímics:<ul style="list-style-type: none">- Plaquetes ≥ 60 x 10⁹/L- Hemoglobina ≥ 8.5 g/dl- Bilirrubina ≤ 3 mg/dl- ALT and AST ≤ 5 x valor normal- Amilasa i lipasa ≤ 1,5 x valor normal- Creatinina sèrica < 1,5 valor normal- PT-INR ≤ 2,3 or PT ≤ 6 segons per sobre control

^v Existeixen a Catalunya consells assessors sobre l'ús racional dels medicaments que assessoren al Departament de Salut en matèria de l'autorització de la prescripció d'hormona del creixement i substàncies relacionades i del tractament farmacològic de l'esclerosi múltiple, les hepatitis víriques i la malaltia d'Alzheimer tots ells tractaments autoritzats a l'estat espanyol.

Criteris d'exclusió

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

L'absència d'altres alternatives terapèutiques

Malgrat que l'absència d'alternatives terapèutiques pogués interpretar-se com si la finalitat de la medicina fos perllongar la supervivència sense tenir en compte la qualitat de vida dels pacients ni el cost (cost d'oportunitat), sembla clar que això no pot suposar en cap cas l'abandonament del malalt.

Podria dir-se que sempre hi ha alternatives i la valoració conjunta per part del malalt i del metge sobre els avantatges i inconvenients de cadascun d'ells ha de determinar el procés de presa de decisions compartides. S'ha referit les millores en la supervivència i el temps lliure de progressió de malaltia que estudis de fase II i fase III (*SHARP*) amb sorafenib en pacients amb CHC avançat han mostrat. Segons l'opinió d'alguns, els beneficis del sorafenib comparat amb placebo són modestos (mediana de 9.2 mesos en l'estudi fase II, 10.7 mesos en l'estudi fase III *SHARP versus* 7.9 mesos en el grup placebo)^w malgrat la significació estadística que pugui haver-hi, però obren la porta a tractaments que combinin diferents antineoplàssics i puguin ser més efectius. També s'han comentat els resultats d'altres pautes que combinen diferents antineoplàssics (sense sorafenib) en pacients amb CHC avançat. No hi ha estudis cost-efectivitat publicats que avaluïn els efectes del sorafenib *versus* placebo (i millor tractament simptomàtic disponible) o el sorafenib *versus* altres antineoplàssics.

Igualment, amb una avaluació crítica dels resultats de l'estudi *SHARP* i dels beneficis que aporta el sorafenib en el CHC avançat, alguns membres del grup consideraven aquests com a marginals, tot i que semblants a altres productes que actualment s'estan prescrivint i finançant públicament. Això sols fa palesa la necessitat d'una posició més activa en l'avaluació d'aquests (i d'altres) fàrmacs, amb un procés estandarditzat que contempli una avaluació independent en base al coneixement científic i cost-efectivitat del producte, en línia amb la proposta que l'Agència ha fet arribar al CatSalut.

^w El gràfic de supervivència actuarial, per intenció de tractament de l'estudi *SHARP*, mostra que els dos gràfics de supervivència s'haurien de creuar d'acord amb les mateixes dades que es presenten de malalts a risc. A les 72 setmanes (± 1 any i 5 mesos), sols sobreviuen dos malalts del grup placebo i cap, en les dues branques d'estudi, a les 80 setmanes. La mateixa interpretació sorgeix del gràfic actuarial de temps fins a la progressió de la malaltia, on tampoc es mostra l'encreuament de les corbes que correspondria a les 54 setmanes quan no hi ha cap malalt a risc en cap de les dues branques (tots han mort o s'han perdut).

Sí sembla, d'altra banda, que el sorafenib com agent únic, com en el cas del carcinoma de cèl·lules renals avançat o metastàtic i extensible al CHC avançat, presenta un perfil de seguretat millor que el d'altres antineoplàssics i obre la porta a la recerca clínica en combinació amb altres antineoplàssics o, com és el cas, en altres tumors.

El seguiment dels malalts

Tot i que no es coneix el detall del protocol de seguiment dels malalts de l'estudi *SHARP*, entenent als potencials efectes adversos, parcialment recollits en la comunicació a l'ASCO [3], el seguiment dels malalts hauria de contemplar, malgrat la bona tolerància referida del sorafenib, el monitoratge de l'aparició de potencials efectes indesitjables. Segons aquesta font de dades els esdeveniments de grau 3-4 més freqüents van ser diarrea (GS:11% front a GP: 2%), reacció cutània mà-peu (GS: 8% front a GP: 1%), fatiga (GS: 10% front a GP: 15%) i hemorràgies (GS: 6% front a GP: 9%). Com els protocols terapèutics solen establir, les dosis de sorafenib poden reduir-se o fins i tot suspendre's temporalment en cas d'aparició d'esdeveniments adversos. Es desconeix el número de pacients en qui es va donar aquestes circumstàncies així com el número de pacients hospitalitzats com a conseqüència dels esdeveniments adversos i les morts relacionades el sorafenib. Tampoc no s'informa dels possibles casos d'insuficiència cardíaca en el grup sorafenib, un dels esdeveniments adversos més greus descrits dels inhibidors tirosina cinasa no selectius, però la presència d'insuficiència cardíaca era un criteri d'exclusió.

D'altra banda, la progressió de la malaltia suposaria la inefectivitat de la teràpia i obligaria a la seva suspensió. Les guies per avaluar la resposta al tractament dels tumors sòlids suposen el control mitjançant tècniques d'imatge morfològiques (idealment la mateixa amb què s'ha realitzat l'avaluació basal) i la mesura dels canvis en la grandària (diàmetre i volum) de la lesió, així com l'avaluació clínica i analítica i de l'estat funcional. Podria suggerir-se la realització d'aquests controls passats 1,5 mesos de la fi del tractament amb sorafenib i als 6 mesos, decidint-se la continuació o no del tractament en funció de la resposta i segons els criteris internacionalment acceptats [15,16]. Serien aquests paràmetres, basal i de seguiment, els que s'haurien d'incloure en el registre prospectiu dels malalts sotmesos a aquesta teràpia.

L'ús efectiu i eficient del sorafenib

La taula següent mostra diferents mesures d'efecte del sorafenib en el CHC avançat i atenent a diferents punts de tall temporal per tal de traspasar el HR a número de pacients a tractar per prevenir un esdeveniment (*NNT* en les seves sigles angleses) i facilitar la seva interpretació. Per això es parteix, en base a les dades que s'obtenen dels gràfics de la presentació del *SHARP* a l'ASCO, amb dos talls temporals definits i segons les dades de supervivència dels dos grups (nombre de malalts a risc) i calculant la Reducció Absoluta de Risc i el *NNT*.

Durant les 40 primeres setmanes 205 (74%) pacients varen morir al grup tractat amb placebo i 191 (64%) pacients varen morir al grup tractat amb sorafenib. D'acord amb el gràfic de supervivència de la presentació al congrés de l'ASCO, s'aprecia entre les 8 i les 16 setmanes una separació entre les corbes que tendeix a ampliar-se fins a les 24 setmanes. A partir d'aquest punt aquesta separació roman més o menys estable fins a les 56 setmanes on la manca d'efectius desestabilitza les corbes i aquestes s'aproximen.

Comparant els grups d'estudi en un model de Cox que només inclou el tractament, el risc de progressió entre els pacients tractats amb placebo és un 45% major respecte els tractats amb sorafenib (HR^x 1.45: IC95% de 1,81 a 1,14). Si atenem a la raó de les medianes de temps lliure de progressió, el sorafenib incrementa aquest temps un 35% respecte un tractament amb placebo. Amb tot, la mediana del temps lliure de progressió de la malaltia en els pacients tractats amb sorafenib fou de 46,3 setmanes (IC 95% de 40,9 a 57,9) i tots els pacients havien progressat abans de les 72 setmanes.

En termes del nombre de pacients necessaris de ser tractats per prevenir un esdeveniment i assumint que la reducció del risc és constant al llarg de l'estudi^y, a les 40 setmanes ens caldrien tractar 8 pacients (IC 95% de 5 a 22) amb sorafenib per prevenir una progressió. L'assumpció d'una reducció de risc constant és, tan mateix, molt forta i per tant, mitjançant els mètodes proposats[13], s'ha calculat el nombre de pacients necessaris de ser tractats (NNT) per a prevenir una mort de forma directa per a 6 intervals de temps (Taula 2).

Taula 2. Nombre de pacients necessaris de ser tractats (NNT) per prevenir un esdeveniment (mortalitat) en diferents intervals de temps

Setmanes	Pacients a risc sorafenib	sorafenib	Pacients a risc placebo	placebo	AAR (ES)	NNT (IC95%)
16	241	0,85	224	0,78	0,08 (0,03)	13 (de 7 a 88)
24	205	0,74	179	0,63	0,11 (0,04)	10 (de 6 a 35)
32	161	0,67	126	0,53	0,14 (0,04)	7 (de 4 a 19)
40	108	0,58	78	0,44	0,14 (0,05)	7 (de 4 a 30)
48	67	0,50	47	0,37	0,13 (0,06)	8 (de 4 a 165)
56	38	0,44	25	0,31	0,13 (0,07)	8 (de 4 a -65)

sorafenib/ placebo: Probabilitat de supervivència
 ARR (ES): Reducció absoluta del risc (error estàndard)
 NNT=1/AAR

Segons les dades i els gràfics de la presentació, és a partir de les 24 setmanes que es constata una millora de resultats (temps lliure de progressió de la malaltia, supervivència global) en els malalts del grup experimental sorafenib. Aquests resultats es mantenen fins a les 48 setmanes, tot i que el nombre cada cop més reduït de malalts a risc fa que s'ampliï considerablement els intervals

^x Hazard ratio és una mesura de resultat àmpliament utilitzada en l'anàlisi de supervivència. La seva interpretació és més propera al risc relatiu que a l'odds ratio, tot i que és el mateix que un risc relatiu. S'obté com a resultat d'exponenciar el coeficient resultant de la regressió de Cox.

^y $NNT=1/[S_c(t)^{hr} - S_c(t)]$

de confiança i que, a partir de la setmana 56 es perdi la significació estadística i les dues corbes es creuin^z.

Malgrat l'absència de dades publicades en revistes mèdiques amb revisió per consemblants, la manca ara per ara d'autorització per part dels organismes competents (sorafenib en el CHC avançat o sense especificar grau d'afectació) i d'estudis cost-efectivitat^{aa} sobre el valor econòmic de la millora relativa de resultats que el fàrmac aporta^{bb}, segueix present en el grup la qüestió de la manca d'una alternativa terapèutica millor en malalts amb CHC avançat i que ara per ara, el sorafenib, com agent únic, és dels fàrmacs que han mostrat millors resultats.

Per aquesta raó, malgrat legalment no deixi d'estar considerat la seva utilització com d'ús compassiu (utilització d'un fàrmac per a una indicació no aprovada, tot i que podria ser que demà mateix l'*EMEA* fes pública l'autorització de comercialització del sorafenib per aquesta nova indicació), els membres del grup consideraven que les seves indicacions havien de ser estrictament protocol·litzades i el seu ús restringit a aquells centres amb experiència suficient i contrastada en l'abordatge del CHC en els seus diferents estadis. Fins i tot, es recomanava per part d'algun dels membres del grup un registre prospectiu dels malalts sotmesos a aquest tractament, proposta aquesta que l'Agència considera que s'ha de fer extensible no sols a altres antineoplàstics que estant sorgint, sinó al conjunt de fàrmacs biotecnològics que l'*EMEA* aprova.

Pel que fa als criteris d'inclusió i exclusió dels malalts candidats a aquesta terapèutica s'ha referit anteriorment els que l'estudi *SHARP* havia seguit. Així també pel que fa al seguiment periòdic del malalt. Quan als centres hospitalaris on el sorafenib podria ser d'aplicació en el CHC avançat s'hauria de considerar,

^z La interpretació més correcte dels resultats de l'estudi seria no tant a partir del *HR* com del *odds* ($HR=odds=p/(1-p)$ quant $p=HR/(1+HR)$), que en aquest cas és molt semblant, un *odds*=0.68, és a dir, una probabilitat del 68% de tenir una supervivència major que la d'aquells que han seguit placebo i no han pres sorafenib. Altra cosa, ben important també, seria el que un malalt pot preguntar-se sobre quan més sobreviurà? Això no ho pot respondre l'*HR* i només ho poden fer les medianes de supervivència global dels dos grups. Els malalts del grup sorafenib tenen una mediana de supervivència de 46.3 setmanes i els del grup placebo de 34.4 setmanes. La resposta seria doncs que un malalt tractat amb sorafenib durant un període de temps donat, pot esperar un benefici en la supervivència global del 34% (les 12 setmanes de diferència, aproximadament dos mesos), que és el percentatge d'augment del grup experimental respecte al control [17].

^{aa} En la Consulta tècnica sobre el sorafenib en el carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic es recollia una comunicació presentada al 9è congrés de la *ISPOR* (Copenhaguen 2006) que mostrava un cost per any de vida ajustat a la qualitat (AVAQ) de 37.667€. Una estimació realitzada per l'Agència, inclosa en el document, sobre el cost-efectivitat incremental (sorafenib *versus* millor tractament mèdic) en tractament de segona línia de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals mostrava una raó de 7.241€ per mes de vida guanyat [2]. Aquests valors, tot i estar pròxims en el cas del carcinoma renal, superen el llindar de raó cost-efectivitat que es podria considerar acceptable en un sistema sanitari públic com l'espanyol i que se situa, com s'ha proposat, al voltant del PIB per càpita o de 25.000- 30.000€ per AVAQ [14].

^{bb} Assumint dosis plenes, un cost mig de 3.692 €/mes i una durada mitjana del tractament de 5,5 mesos, el cost mig per pacient és de 20.306 €. Es pot fàcilment estimar, atenent al *NNT*, el que suposa tractar un nombre determinat de malalts per a que un d'ells assoleixi una supervivència en un punt de temps determinat.

en opinió dels membres del grup, centres amb experiència en hepatectomies o en el tractament percutani o mínimament invasiu de CHC. Aspectes d'accessibilitat en malalts allunyats de centres amb aquesta capacitat tècnica, donat que justament el sorafenib pot ser indicat en aquells malalts on aquestes terapèutiques quirúrgiques o ablatives ja no s'aconsellen, és a dir, CHC avançat, i la mateixa facilitat d'administració del fàrmac (via oral), podrien aconsellar ampliar el nombre de centres on es podria utilitzar aquest fàrmac i registrar aquesta casuística. Tanmateix, sense sortir del marc legal existent, la responsabilitat de la seva utilització segueix estant en mans del professional i del centre hospitalari, sense que pugui haver-hi per part del finançador de l'assistència cap compromís de reemborsament fins que no es disposin de dades més completes i d'avaluació econòmiques pertinents.

L'impacte pressupostari

Independentment de si el cost del sorafenib el suporta l'hospital on es realitza la seva aplicació o l'asseguradora pública, convé un exercici d'estimació del nombre potencials de malalts que podrien ser candidats a aquesta terapèutica.

Les dades epidemiològiques no són abundants, estimant-se per part d'experts que a Catalunya la incidència o el nombre de casos nous de carcinoma hepatocel·lular és d'uns 700 casos/any. Aquesta incidència està estretament relacionada amb la mateixa epidemiologia dels virus hepatotòxics (VHB, VHC) i de l'abús d'alcohol com a causes principals. A la província de València un estudi epidemiològic mostrava una incidència de 8,2 casos per 100.000 habitants[18], la qual cosa suposaria uns 574 casos/any a Catalunya (considerant una població de 7 milions d'habitants).

A partir d'aquesta estimació del nombre nou de casos incidents segueix sent difícil determinar els malalts que pel seu estadi de malaltia podrien ser candidats a tractament amb sorafenib. En principi, els efectes del sorafenib en el temps de progressió de la malaltia i en la supervivència han estat avaluats en malalts amb CHC avançat. Els malalts en estadis primerencs o intermedis són tributaris de tractament quirúrgic (resecció o trasplantament hepàtic) o mínimament invasiu (ablació per radiofreqüència o quimioembolització) [4]. Els malalts en estadiatge terminal ho són de tractament pal·liatiu i simptomàtic. Tanmateix, els resultats de l'estudi *SHARP* fàcilment s'extrapolin indegudament a malalts amb estadis intermedis i terminals. D'aquí, encara més, la conveniència d'un recull prospectiu.

Segons estimacions expertes, entre un 30-40% de malalts podrien ser tributaris del sorafenib i atenent als comentaris previs d'extensió d'indicacions a estadis intermedis i terminals del CHC pot arribar a 40-50% de casos. Segons això, l'estimació de l'impacte pressupostari podria ser el següent:

Taula 3. Estimació de l'impacte pressupostari *

Casos incidents (nous casos/any)	Casos (% i núm.) amb CHC avançat tributaris de sorafenib	Impacte pressupostari (anual)
574	30-50% (172 - 287)	3.496.693 – 5.827.822 €
700	30-50% (210 - 350)	4.264.260 – 7.107.100 €

* Assumint dosis plenes, un cost mig de 3.692 €/mes i una durada mitjana del tractament de 5,5 mesos, el cost mig per pacient és de 20.306 €.

CONCLUSIONS I RECOMANACIONS

- En opinió del grup de treball, la situació plantejada pels resultats de l'estudi *SHARP* (eficàcia i seguretat del sorafenib en el CHC avançat) és cada cop més comuna. Altres fàrmacs estan en una situació semblant, tant pel que fa a la manca d'autorització dels organismes reguladors (EMEA) per a una indicació determinada (la proposada en base a dades preliminars presentades habitualment a congressos científics), com per la magnitud dels seus efectes beneficiosos.
- Fins que un fàrmac no estigui autoritzat per una indicació determinada, la seva utilització entra dins del que s'anomena ús compassiu (fora d'indicacions aprovades o fora d'un assaig clínic). Són els professionals que en fan ús i el centre on s'atenen els malalts els responsables de la seva utilització que ha d'estar sotmesa al consentiment informat del malalt (o responsable legal) i a l'aprovació de l'Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. En principi, el seu cost l'ha de suportar l'hospital i les seves indicacions i el seguiment dels malalts haurien de seguir els criteris referits en els assaigs clínics.
- Correspon al Ministeri de Sanitat i Consum i als finançadors de l'assistència sanitària determinar si un fàrmac o producte sanitari autoritzat queda inclòs dins de les prestacions que el Sistema Nacional de Salut ofereix i que es financen amb fons públics. Diferents criteris s'utilitzen per a prendre aquesta decisió, destacant entre ells la utilitat terapèutica, la racionalització de la despesa pública i l'existència d'alternatives. No hi ha, però, una política comuna, a nivell de l'Estat i per part dels finançadors de l'assistència, pel que fa al reemborsament de l'ús compassiu (indicacions no autoritzades). Catalunya no és una excepció i traves administratives/pressupostàries a nivell d'hospital comporten sovint el moviment de pacients d'un centre a un altre de la xarxa pública per aconseguir la prescripció de la medicació.
- Decisions sobre l'adequació de reemborsament (amb implicacions per pacients, professionals, finançadors i indústria), s'han de prendre a través d'avaluacions independents, mitjançant processos robustos i transparents i amb consulta a les parts implicades. És necessari una política més activa en l'avaluació acurada d'aquest (i altres) productes. Aquesta avaluació ha de considerar l'estat del coneixement científic existent i el valor afegit que la tècnica aporta. Per això és imprescindible disposar de les dades completes clíniques i econòmiques.
- Hi ha la necessitat d'una política clara i un marc definit que permeti a centres que compleixin criteris predefinits el prescriure fàrmacs per a indicacions pendents d'aprovació (ús compassius) i quan les dades dels estudis donen suport a una millora clínicament significativa i amb un cost assumible pel sistema sanitari públic, la qual cosa remet, necessàriament al punt anterior i independentment de les indicacions aprovades o en curs.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34
- [2] Núria Paladio. Consulta tècnica: Avaluació de l'eficàcia i la seguretat del sorafenib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica. Abril 2007.
- [3] Llovet S, Ricci V, Mazzaferro P, Hilgard J, Raoul S, Zeuzem M, Poulin-Costello M, Moscovici D, Voliotis D, Bruix J, and for the SHARP Investigators Study Group. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *JCO*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 (Suppl: 18S); Jun 2007.
- [4] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-1236.
- [5] Morabito A et al. Tyrosinase kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *The Oncologist* 2006;11:753-764.
- [6] Abou-Alfa GK et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncology* 2006;24(26):4293-4299.
- [7] RD 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7 de febrero de 2004.
- [8] Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27 de julio.
- [9] Fernández Eroles AL et al. Impacto económico de los tratamientos compasivos sobre el gasto farmacéutico en un hospital. *Farmacia hospitalaria* 2006;30(2):130-131.
- [10] ASCO: revised conflict of interest policy. *J Clin Oncology* 2006;24(3):519521.
- [11] EL GLOBAL 18 a 24 de juny de 2007.
- [12] Los fines de la medicina. Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas. Núm 11. 2004 (traducció de l'informe del *Hastings Centre* del 1994).
- [13] Altman DG et al. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to event. *BMJ* 1999;319:1492-5.

[14] Anna García-Altés Agència de Salut Pública de Barcelona. Fundació Institut d'Investigació en Serveis de Salut. Investigadora associada de l'AATRM Publicat a l'Informatiu AATRM, número 38, gener de 2006

[15] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.

[16] Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. J Clin Oncology 2006;24(20):3245-51.

[17] Spruance SL et al. Hazard ratio in clinical trials. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(8):2787-2792.

[18] García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiology factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. Rev Esp Enferm Dig 2003;95(6):385-8.

ANNEX

Composició del Grup de treball "Sorafenib en el tractament del CHC avançat" convocat a la reunió del 29 de juny de 2007 a la seu de l'Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques (AATRM):

- Marta Aymerich (Directora de l'AATRM)
- Josep M Borràs (Director del Pla Director d'Oncologia)
- Jordi Bruix (Hepatòleg H. Clínic i investigador principal de l'assaig *SHARP*)
- Lluís Castells (Hepatòleg de l'Hospital de la Vall d'Hebron)
- Anna Clopés (Cap del Servei de Farmàcia de l'ICO Hospitalet)
- Josep A Espinàs (Pla Director d'Oncologia)
- Antoni Gilabert (Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del CatSalut) que en no poder assistir va delegar en Marta Roig
- Núria Paladio (Àrea d'Avaluació de Tecnologies Mèdiques, AATRM)
- Ramon Planas (Oncòleg de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona) que es va excusar per trobar-se fora del país
- Joan MV Pons (Coordinador científic AATRM)
- Ricard Solà (Hepatòleg de l'Hospital del Mar)
- Josep Taberner (Oncòleg de l'Hospital de la Vall d'Hebron)