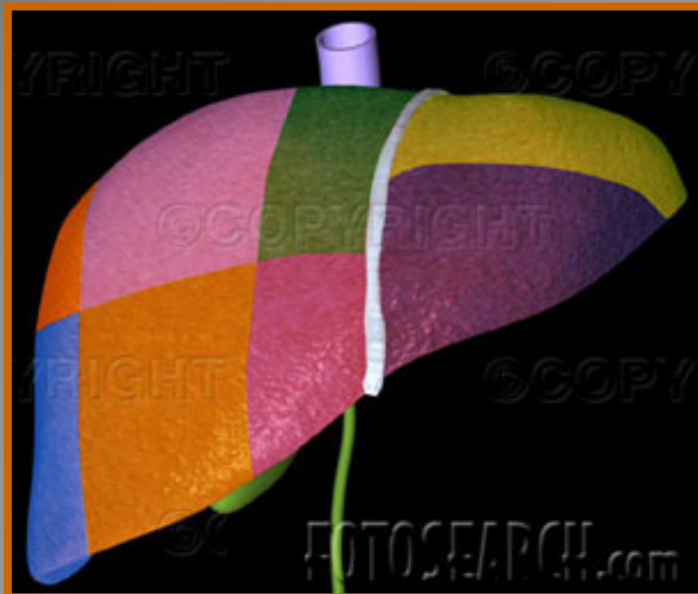




AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA



Carmen Martínez Díaz

Hospital Universitario Puerto Real - Cádiz



CONCEPTO

- **HEPATOCARCINOMA:**

Carcinoma primario de hígado más frecuentemente diagnosticado entre los diferentes subtipos histológicos (75-90%).



EPIDEMIOLÓGIA

• PROBLEMA DE SALUD MUNDIAL

- 3ª causa de muerte por cáncer (598.000 al año), en Asia y África una de las principales.
- 6ª causa de cáncer (626.000 diagnosticados al año).
- Principal causa de muerte entre cirróticos.
- Más frecuente en hombres que en mujeres.
- Aumento de incidencia en Europa y EEUU, en 2 décadas se alcanzarán valores semejantes a Japón.

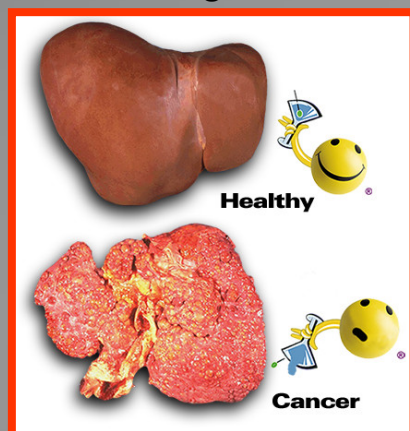
EPIDEMIOLOGÍA

• TASA DE INCIDENCIA

- Países desarrollados contribuyen en más del **80 %** de los casos (sólo China el 55% de estos):

T.I. Cáncer de hígado = **52,1** /100.000 en **China**

- En Europa (48.000 nuevos casos en 2006), los países mediterráneos mayor riesgo de muerte o desarrollo de cáncer de hígado debido a **ingesta de alcohol, Hepatitis B y C (estudio ICO 2008)**:



- **5,3-6,2**/100.000 en Europa central
- **3,4**/100.000 en Europa del norte
- **11,6**/100.000 en sur de Europa
- **10**/100.000 en España (**3-4 pac. al año**)

FACTORES DE RIESGO

80%

- **HEPATITIS B**
 - Predominantemente sur-este asiático
- **HEPATITIS C**
 - Predominante en Japón y países occidentales.
 - Europa ICO 2008: **62-80%** infección crónica virus C o B y **9,25** consumo elevado de alcohol.
- **AFLATOXINA B1**
 - Exposición a micotoxina de *Aspergillus* en almacenamiento inadecuado de alimentos (África).

**ABUSO DE ALCOHOL
HEPATITIS AUTOINMUNE
HEMOCROMATOSIS
ENFERMEDAD DE WILSON
CIRROSIS**



HCC con infección HVC:

Francia: 27 % - 58 %

Italia: 44 % - 66 %

España: 60 % - 75 %

Japón: 80 - 90 %

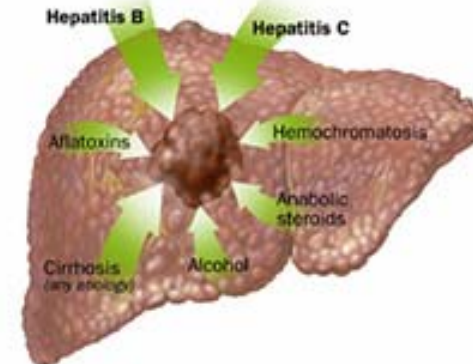
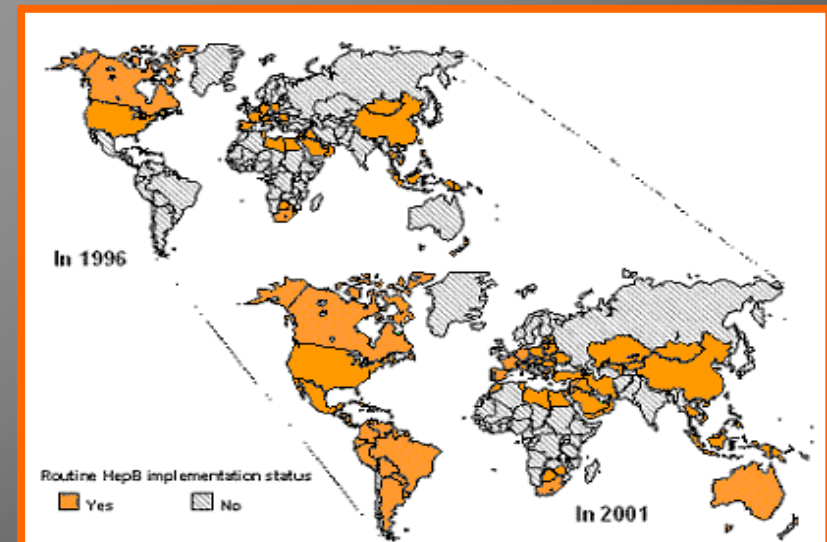
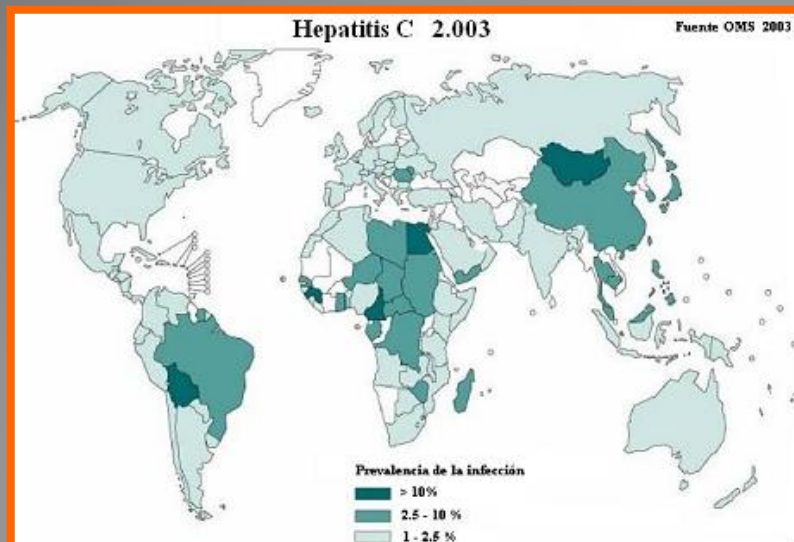


Figura 1.- Causas de carcinoma hepatocelular

- **AUMENTO DE INCIDENCIA GLOBAL Y DISMINUCIÓN EN PAÍSES EN VÍA DE DESARROLLO:**

- La **vacunación** del virus de la **hepatitis B**
- **Mejora** en la **higiene alimenticia**
- Aumento global de la **prevalencia del virus de Hepatitis C**
- **Migración** de la población



FACTORES PRONÓSTICOS

• ENFERMEDAD AGRESIVA

Mayor **Nº y tamaño** de nódulos

Presencia **de invasión vascular**

Child Pugh: mayor grado de fibrosis

Pobre **diferenciación histológica**

Metástasis distales

Función hepática alterada: bilirrubina sérica y albúmina.

Hipertensión portal

Mal estado de salud general (ECOG)

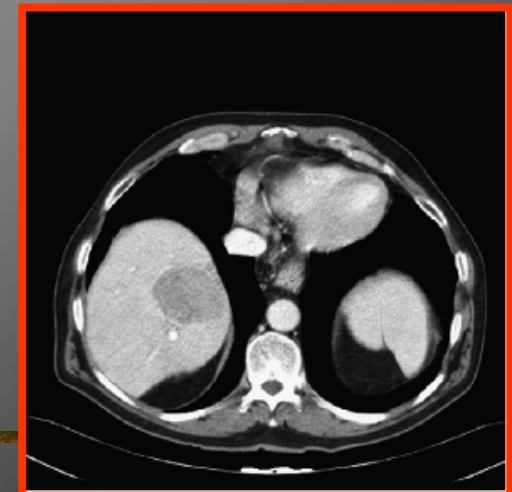
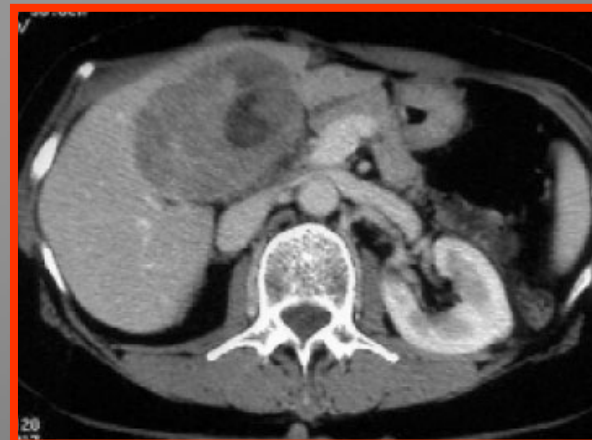
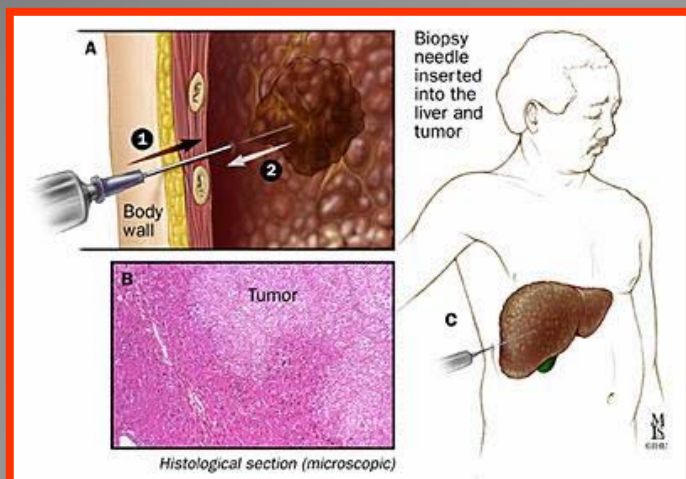
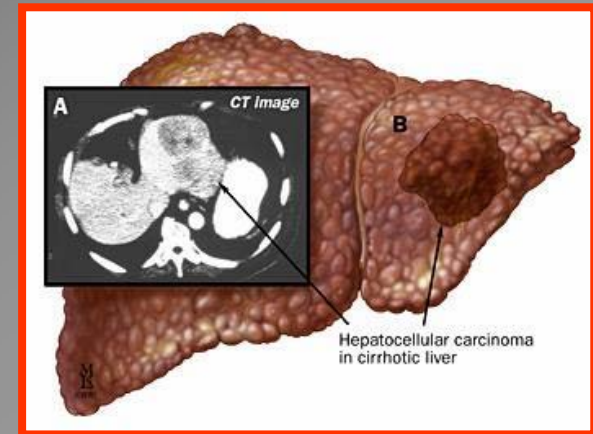
Niveles elevados de AFP: supervivencia a 5 años del **26,7%** AFP elevada
vs **56,5%** AFP normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Dolor abdominal, distensión o pérdida de peso, astenia, pérdida de apetito y fiebre.
- **Descompensación hepática** (cirróticos): ascitis, sangrado por varices, ictericia o encefalopatía.
- **Síndromes paraneoplásicos** (raros): eritrocitosis, hipercalcemia, hipertiroidismo y síndrome carcinoide.
- **Exploración física:** Hepatomegalia nodular con soplo arterial y roce hepático.
- Durante el curso de la enfermedad: **50%** diseminación extrahepática y **20%** metástasis pulmonares.

DIAGNÓSTICO

- Niveles de **AFP elevados** en el **70%** de los casos.
- La **ecografía y TAC** son de alta sensibilidad en lesiones > 2 cm.
- **RMN** (contrastes no nefrotóxicos), igual o superior sensibilidad a TAC.
- **Estudio citológico o biopsico** (punción-aspiración con aguja fina), confirmación del diagnóstico.
(cada vez menos frecuente por riesgo de hemorragia y diseminación del tumor).



ESTADIFICACIÓN

- **Tradicional TNM (Tumor-Nódulos-Metástasis):** basado en el grado de invasión vascular y examen patológico, no valora función hepática.
- **Okuda et al (1985):** profundamente aceptado al incorporar función hepática y biología del tumor.
- **CLIP (The Cancer of the Liver Italian Group Programme):** superior a Okuda al plantear estrategias terapéuticas más agresivas en función de factores pronósticos.

- **Child Pugh Score:**

Designa supervivencia en función del grado de fibrosis, sin considerar morfología, ni extensión de la enfermedad.

Criterio	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	1.0 – 1.9	2.0 – 2.9	> 2.9
Prolongación de tiempo de protrombina(s)	1 – 3	4 – 6	> 6
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.8 – 3.4	< 2.8
Ascitis	ninguna	leve	Moderada o severa
Encefalopatía	ninguna	Grado 1- 2	Grado 3 - 4
Grado de Child-Pugh:	A: 5-6 puntos; B: 7-9 puntos; C: 10-15 puntos.		

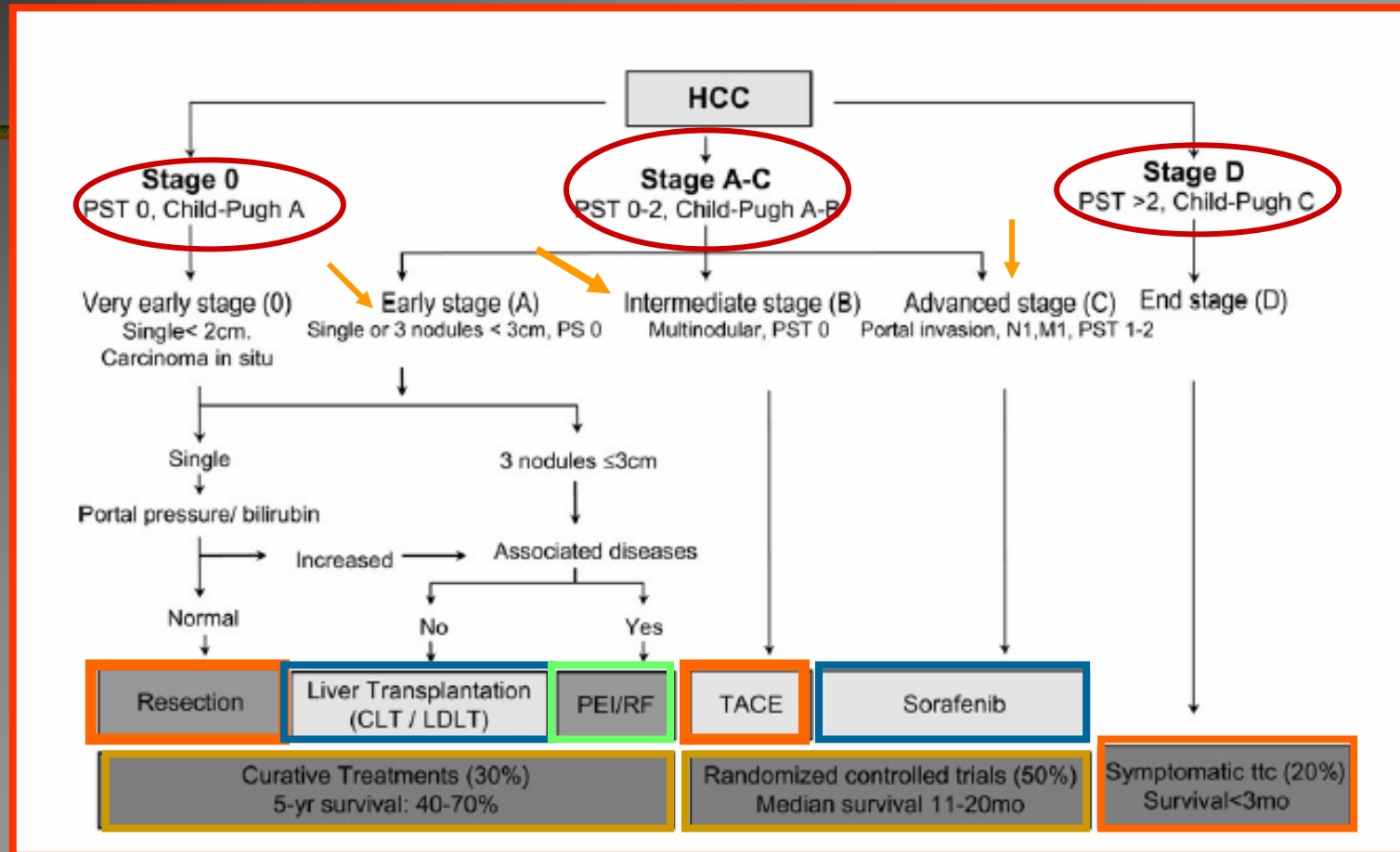
ESTADIFICACIÓN

- **BCLC (Barcelona Clinic Liver Group):**

- Selección de al TTº según **agresividad tumoral**.
- Basado en resultados de estudios de **cohortes y ECA**.
- Incluida en el panel de expertos **EASL** (European Association for the Study of the Liver) y **AASLD** (American Association for the Study of Liver Diseases), tras validación en cohortes Europeos y Americanos.

- **Algoritmo de tratamiento** en base al estado del **tumor, función hepática, estado físico y síntomas** relacionados con el proceso cancerígeno.

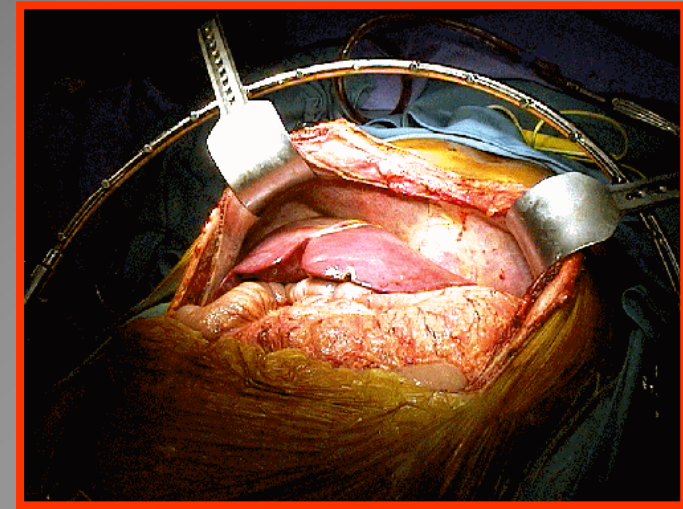
- Distribuye a los paciente en **5 estadíos (0, A-D)** relacionados con el tratamiento idóneo en base a las evidencias científicas



PEI: local ablation via percutaneous ethanol injection. RF: radiofrequency ablation.
TACE: Transarterial chemoembolization. PST or PS: performance status

ENFOQUE TERAPEÚTICO:

ESTADIOS INICIALES



ESTADIOS INICIALES
(Estadíos 0-A: Child Pugh A y PS=0)

TTº curativos
potencialmente
(transplante y
resección)
30-40 % de
pacientes
(Asia porcentaje
menor)

**RESECCIÓN
QUIRÚRGICA**

- Tumoración única, ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal.
- El tamaño del tumor ≤ 2 cm.
- Edad, recuento de plaquetas y localización.

**TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

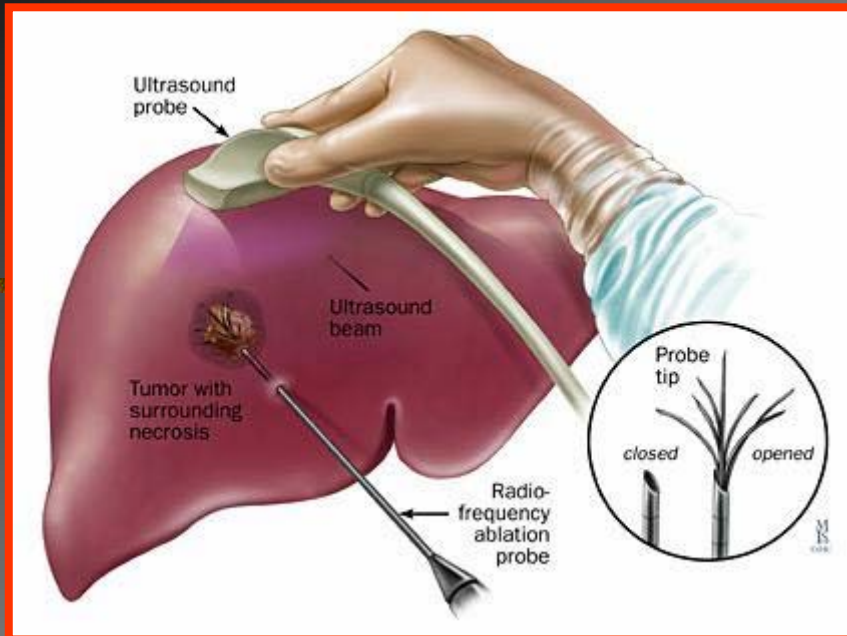
- Pacientes con 1 nódulo de hasta 5 cm o hasta de 3 nódulos ≤ 3 cm (Criterio de Milan: buen pronóstico)
- Función hepática que impide resección).

**ABLACIÓN: PERCUTÁNEA
o
RADIOFRECUENCIA**

- Pacientes con HCC pequeño (< 3 cm), no quirúrgico ni transplantable.

1. Llovet JM et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 10 (Vol. 100): 698-711.

2. Cheng et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for patients with Hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA 2008; Vol 299: 1669 - 1677.



ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA:

Producción de temperaturas locales entre 50-100°C y la consiguiente evaporación del agua intracelular.

MENOS COMUNES

ABLACIÓN POR MICROONDAS:

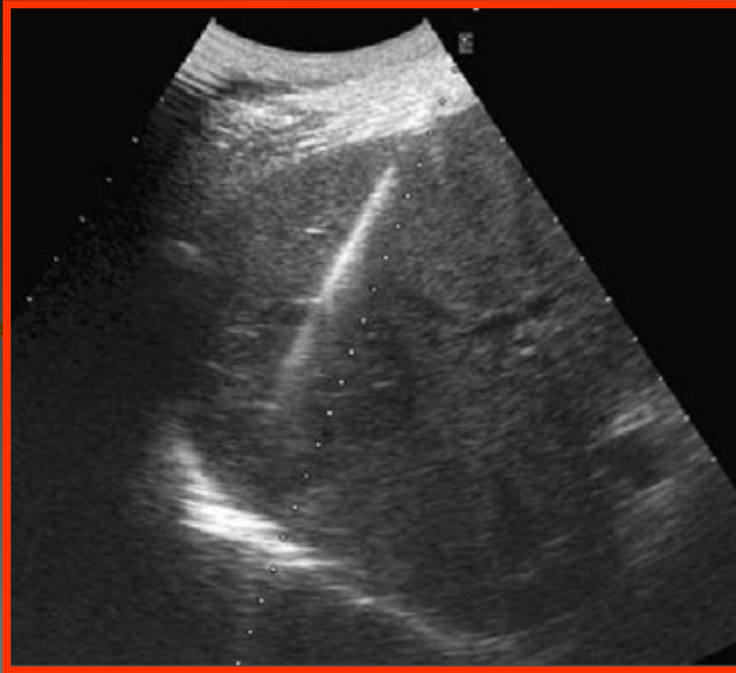
Genera calor y produce necrosis (anestesia local o general). Procedimiento novedosos con resultados no concluyentes en comparación a ablación por etanol y radiofrecuencia o frente a resección.

ABLACIÓN POR LÁSER:

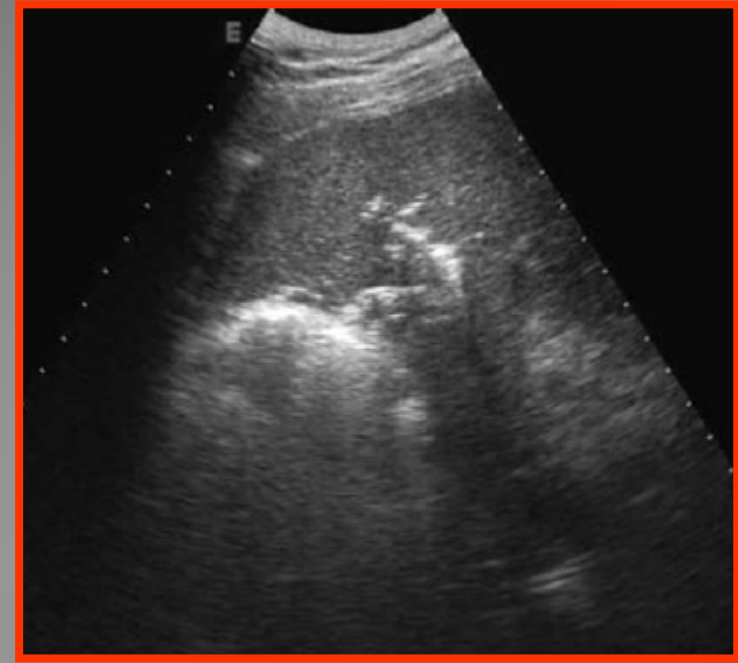
Produce necrosis por coagulación

CRIOABLACIÓN:

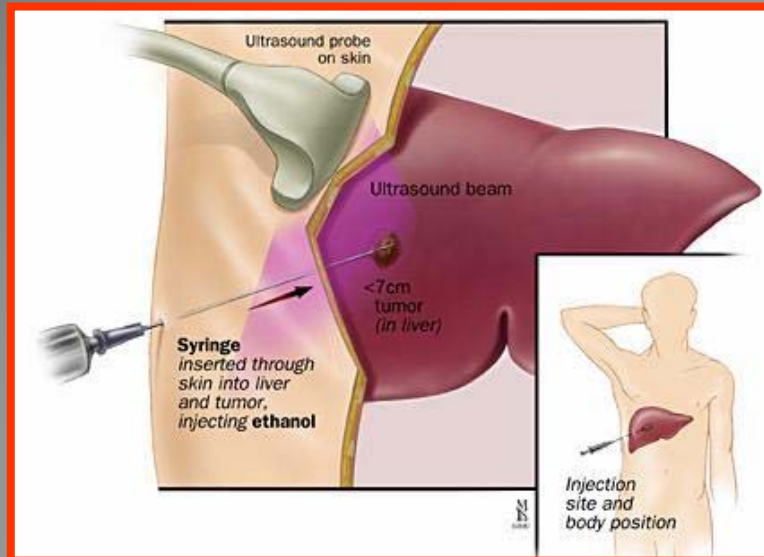
Produce cristalización intra y extra celular por congelación creando ambiente hipertónico que contrae y daña la membrana celular.



Trayecto de la aguja y localización en el interior HCC



HCC etanolizado



ABLACIÓN PERCUTÁNEA CON ETANOL:

Actúa por deshidratación de las células cancerosas, desnaturalización proteica y necrosis de células endoteliales produciendo trombosis e isquemia tisular.

ESTADIOS INICIALES

- Los pacientes no tratados Child Pugh A y con tumor único tienen supervivencia del **20 %** a los 5 años, las terapias curativas la mejoran hasta el **40 %-70 %**.
- No existen ensayos comparativos con la mejor terapia soporte.
- No ensayos con resultados consistentes comparando **resección y ablación local**.
- Resección y trasplante según **selección de pacientes**.
- **Terapias adyuvantes** (retinoides, interferón...) tras resección o ablación en estudio.
- **Terapia neo-adyuvante** en espera del trasplante en estudio.

Table 1. Levels of evidence in the assessment of benefits in the treatment of hepatocellular carcinoma according to the strength of study design and of endpoints*

Treatments assessed	Benefit	Evidence
Surgical treatments		
Surgical resection	Increased survival	3iiA
Adjuvant therapies	Uncertain	1iiA
Liver transplantation	Increased survival	3iiA
Neoadjuvant therapies	Treatment response	2iiDiii
Locoregional treatments		
Percutaneous treatments	Increased survival	3iiA
Percutaneous ethanol injection		
Radiofrequency ablation	Better local control	1iiD
Chemoembolization	Increased survival	1iiA
Arterial chemotherapy	Treatment response	3iiDiii
Internal radiation (I131, Y90)	Treatment response	3iiDiii
Systemic treatments		
Sorafenib	Increased survival	1iA
Tamoxifen	No benefit	1iA
Systemic chemotherapy	No benefit	1iiA
Interferon	No benefit	1iiA

* Classification of evidence adapted from National Cancer Institute: www.cancer.gov. Twenty classifications are as follows: Study design: randomized controlled trial, meta-analysis = 1 (double-blinded: 1i, nonblinded: 1ii). Nonrandomized controlled trials = 2. Case series = 3 (population-based 3i, non-population-based, consecutive 3ii, non-population-based, nonconsecutive: 3iii); endpoint: survival (A), cause-specific mortality (B), quality of life (C). Indirect surrogates (D) (disease-free survival [Di], progression-free survival [Dii], tumor response [Diii]).

EVIDENCIAS

Radiology

Hepatocellular Carcinoma Treated with Radiofrequency Ablation with or without Ethanol Injection: A Prospective Randomized Trial¹

Yao-Jun Zhang, MD
Hui-Hong Liang, MD
Min-Shan Chen, MD, PhD
Rong-Ping Guo, MD
Jin-Qing Li, MD

Purpose:

To prospectively evaluate whether use of combined radiofrequency ablation (RFA) and percutaneous ethanol injection (PEI) results in better survival compared with use of RFA alone in patients with hepatocellular carcinoma.

Radiology: Volume 244: Number 2—August 2007

- **Ablación por radiofrecuencia vs radiofrecuencias + ablación con etanol:** mayor control local con la combinación y mayor supervivencia en tumores de 3-5 cm.
- **(NHS) -Ablación por microondas en HCC:** procedimiento novedoso con pocas evidencias sobre supervivencia.
- **Recomendaciones Colegio Americano de Radiólogos:**
 - El uso preferente de técnicas ablativas percutáneas o métodos arteriales va a depender de la experiencia del equipo.
 - La ablación térmica o química posee pobre eficacia en tumores >3 cm.
 - QT sistémica es a veces temporalmente efectiva en tumores no carcinoides.
 - Radioembolización puede ser tan efectiva como QET o ET , aún con datos limitados

1. Llovet JM et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 10 (Vol. 100): 698-711.
2. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. NHS. March 2007.
3. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. 2007

ENFOQUE TERAPEÚTICO: ENFERMEDAD INTERMEDIA

ESTADIOS INTERMEDIOS
(Estadíos B: multinodular, Child
Pugh A y B, PS=0)

QUIMIOEMBOLIZACIÓN
TRANSARTERIAL

- Pacientes asintomáticos con tumoración multinodular, sin invasión de vasos, ni diseminación extrahepática.
- Mejores candidatos: Child-Pugh A (estudios tb incluyen Child-Pugh B)
- Los pacientes tratados que responden, tienen **mejora de supervivencia**.

ESTADIOS INTERMEDIOS

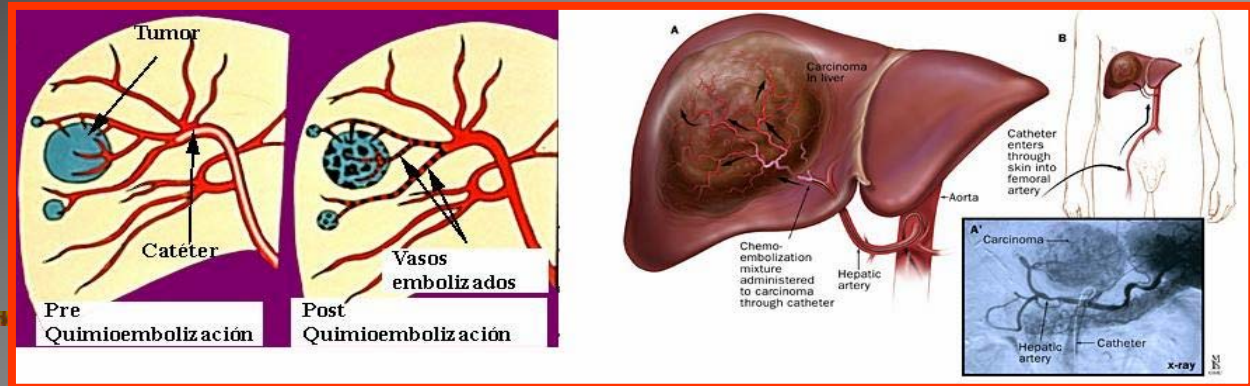
- La **mediana de supervivencia** de pacientes con HCC irresecable, es **menor a 1 año** (irresecable comprende estadio intermedio, avanzado y final de BCLC).
- La **mediana de supervivencia** de los pacientes con HCC intermedio según BCLC, es de **16 meses**.
- Quimioembolización mejora mediana de supervivencia a **19-20 meses** considerándose el tratamiento estándar.
- Diversos asuntos pendientes (mejor agente quimioembolizador, quimioterápico más adecuado, cuando repetir la técnica...)

Table 1. Levels of evidence in the assessment of benefits in the treatment of hepatocellular carcinoma according to the strength of study design and of endpoints*

Treatments assessed	Benefit	Evidence
Surgical treatments		
Surgical resection	Increased survival	3iiA
Adjuvant therapies	Uncertain	1iiA
Liver transplantation	Increased survival	3iiA
Neoadjuvant therapies	Treatment response	2iiDiii
Locoregional treatments		
Percutaneous treatments	Increased survival	3iiA
Percutaneous ethanol injection		
Radiofrequency ablation	Better local control	1iiD
Chemoembolization	Increased survival	1iiA
Arterial chemotherapy	Treatment response	3iiDiii
Internal radiation (I131, Y90)	Treatment response	3iiDiii
Systemic treatments		
Sorafenib	Increased survival	1iA
Tamoxifen	No benefit	1iA
Systemic chemotherapy	No benefit	1iiA
Interferon	No benefit	1iiA

* Classification of evidence adapted from National Cancer Institute: www.cancer.gov. Twenty classifications are as follows: Study design: randomized controlled trial, meta-analysis = 1 (double-blinded: 1i, nonblinded: 1ii). Nonrandomized controlled trials = 2. Case series = 3 (population-based 3i, non-population-based, consecutive 3ii, non-population-based, nonconsecutive: 3iii); endpoint: survival (A), cause-specific mortality (B), quality of life (C). Indirect surrogates (D) (disease-free survival [Di], progression-free survival [Dii], tumor response [Diii]).

• FUNDAMENTO:



- El hígado recibe sangre de la arteria hepática (1/4 parte) y de la vena porta (3/4 partes).
- Las células cancerígenas llegan desde la arteria, siendo esta el principal aporte sanguíneo tumoral.
- La obstrucción aguda de A. Hepática, induce necrosis isquémica con alto grado de respuestas objetivas sin afectar al resto del hígado.
- La embolización transarterial (ET) se realiza con procedimiento angiográfico, utilizando partículas de diversa naturaleza.
- Quimioembolización transarterial (QET) es la ET combinada con un quimioterápico (Ej: doxorubicina) y usualmente mezclado con lipiodol.



hipervascularización
arterial



embolización selectiva
de arterias

EVIDENCIAS

ARTICLES

Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Lancet 2002; 359: 1734–39

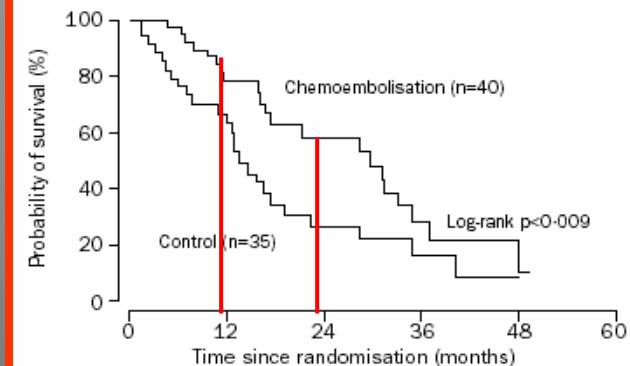
Josep M Llovet, Maria Isabel Real, Xavier Montaña, Ramon Planas, Susana Coll, John Aponte, Carmen Ayuso, Margarita Sala, Jordi Muchart, Ricard Solà, Joan Rodés, Jordi Bruix, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group*

- Hepatocarcinomas **no resecables**, ECA con **112 pacientes**, encuentra diferencias significativas entre pacientes con quimioembolización y los que no la recibieron en **supervivencia** a un año (**82% / 63%**) y a dos años (**63% / 27%**).
- Utiliza 10 mL de **Lipiodol®** + dosis de **doxorubicina (25-75 mg/m²)** ajustada según la bilirrubinemia, más embolización mecánica con esponja de gelatina.

	Embolisation (n=37)	Chemo- embolisation (n=40)	Control (n=35)	Total (n=112)
Deaths	25 (67%)	21 (52%)	25 (71%)	71 (63%)
Cause of death				
Tumour progression	20	14	23	57
Hepatic failure with stable disease	4	5	2	11
Other	1*	2†	0	3

*Neoplasm of lung. †Neoplasm of tongue and treatment-related death (septic shock).

Table 2: Causes of death



Patients at risk

Chemoem-

bolisation

40

29

14

4

2

Control

35

19

7

3

0

	Embolisation (n=37)	Chemoembolisation (n=40)	Control (n=35)
Demography			
Age, years*	64 (62-67)	63 (61-66)	66 (64-68)
M/F	30 (81%)/ 7 (19%)	32 (80%)/ 8 (20%)	23 (66%)/ 12 (34%)
Cause of cirrhosis			
Hepatitis C virus	30 (81%)	33 (82%)	32 (91%)
Hepatitis B virus	2 (5%)	4 (10%)	1 (3%)
Alcohol	4 (11%)	3 (8%)	1 (3%)
Other	1 (3%)	..	1 (3%)
Tumour-related symptoms			
Ascites	9 (24%)	6 (15%)	11 (31%)
Abdominal pain	7 (19%)	3 (8%)	3 (9%)
Constitutional syndrome	1 (3%)	1 (2%)	4 (11%)
Biochemistry			
Serum bilirubin (mmol/L)*	22.2 (18.8-27.4)	20.5 (18.8-23.9)	25.6 (22.2-29.1)
Prothrombin activity (%)	81 (75-87)	82 (77-87)	77 (71-83)
Serum albumin (g/L)*	35 (33-37)	35 (33-37)	35 (33-37)
γ -glutamyltranspeptidase (IU/L)*	113 (70-156)	112 (85-139)	101 (66-137)
Alkaline phosphatase (IU/L)*	233 (203-263)	220 (182-258)	257 (202-311)
Distribution of α-fetoprotein concentrations			
<10 mg/L	15	15	11
10-100 mg/L	9	18	16
>100 mg/L	13	7	8
Tumour stage			
Solitary†	9 (24%)	13 (32%)	8 (23%)
Multinodular	27 (73%)	26 (65%)	27 (77%)
Two nodules	6	7	8
More than two nodules	21	19	19
Diffuse	1 (3%)	1 (3%)	..
Disease characteristics			
Diameter main nodule (mm)*	52 (46-60)	49 (40-58)	44 (39-49)
Endoarch disease	18 (49%)	19 (47%)	18 (51%)
Child-Pugh class A/B	27/10	31/9	21/14
Okuda stage I/II	24/13	27/13	22/13
BCLC stage B/C	28/9	35/5	27/8
Performance status[‡]			
0	28	35	27
1	7	4	4
2	2	1	4

Data are numbers of patients unless otherwise indicated. *Mean (95% CI).
†Solitary tumours with or without satellites.

Table 1: Baseline characteristics

- Pacientes con HHC irresecable, sin posibilidad de TT^o curativo, Child-Pugh A o B (70% vs 30%), estadio Okuda I o II. PS=0,1 y 2 (80%, 13% y 6%) y multinodular en 71%.
- Randomización a ET (partículas de gelatina) o QET (doxorubicina + partículas de gelatina + lipiodol) versus tratamiento conservador.
- Variable final: beneficio de supervivencia. Análisis ITT.
- Fue necesario finalizar el estudio antes por resultados favorables a QET.
- Resultados:
Supervivencia a 1 año 75%, 82% y 63% para ET, QET y control.
Supervivencia a 2 años 50%, 63% y 27% para ET, QET y control.

• META-ANÁLISIS

Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials

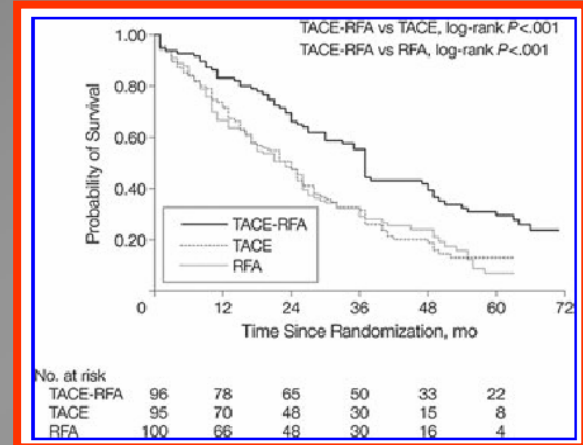
Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi A, Cottone M

Source	Radiology
Year published	2002
Volume	224(1)
Pages	47-54
Record status	This record is a structured abstract written by CRD reviewers. The original has met a set of quality criteria. Since September 1996 abstracts have been sent to authors for comment. Additional factual information is incorporated into the record. Noted as (A:....).
Authors' objectives	The objective was to assess the effectiveness and safety of transarterial chemoembolisation in unresectable hepatocellular carcinoma.

- **Objetivo:** seguridad y efectividad de QET en HCC **irresecable**.
- **Criterios de inclusión de los estudios:** comparación de QET con controles de TT^o no activo o comparación de diferentes terapias (QET, terapia conservadora, ET y QT).
- **Variables principales:** supervivencia a los 2 años, seguridad y crecimiento del tumor.
- Búsqueda de estudios ECA desde **1980 hasta 2000**.
- Total de **18 ECA y 2466 pacientes**.
- **La QET reduce la mortalidad** total a los 2 años respecto a no tratamiento activo.
- **La mortalidad global es menor con ET** que con quimioterapia transarterial.
- **No hay evidencias de que la QET sea más efectiva que la ET.**

Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Larger Than 3 cm: A Randomized Controlled Trial

Cheng, Bao-Quan MD, PhD; Jia, Chong-Qi PhD; Liu, Chun-Tao MD; Fan, Wei MD; Wang, Qing-Liang MD; Zhang, Zong-Li MD, PhD; Yi, Cui-Hua MD, PhD
Autor(es):
Número: Volume 299(14), 9 April 2008, p 1669-1677

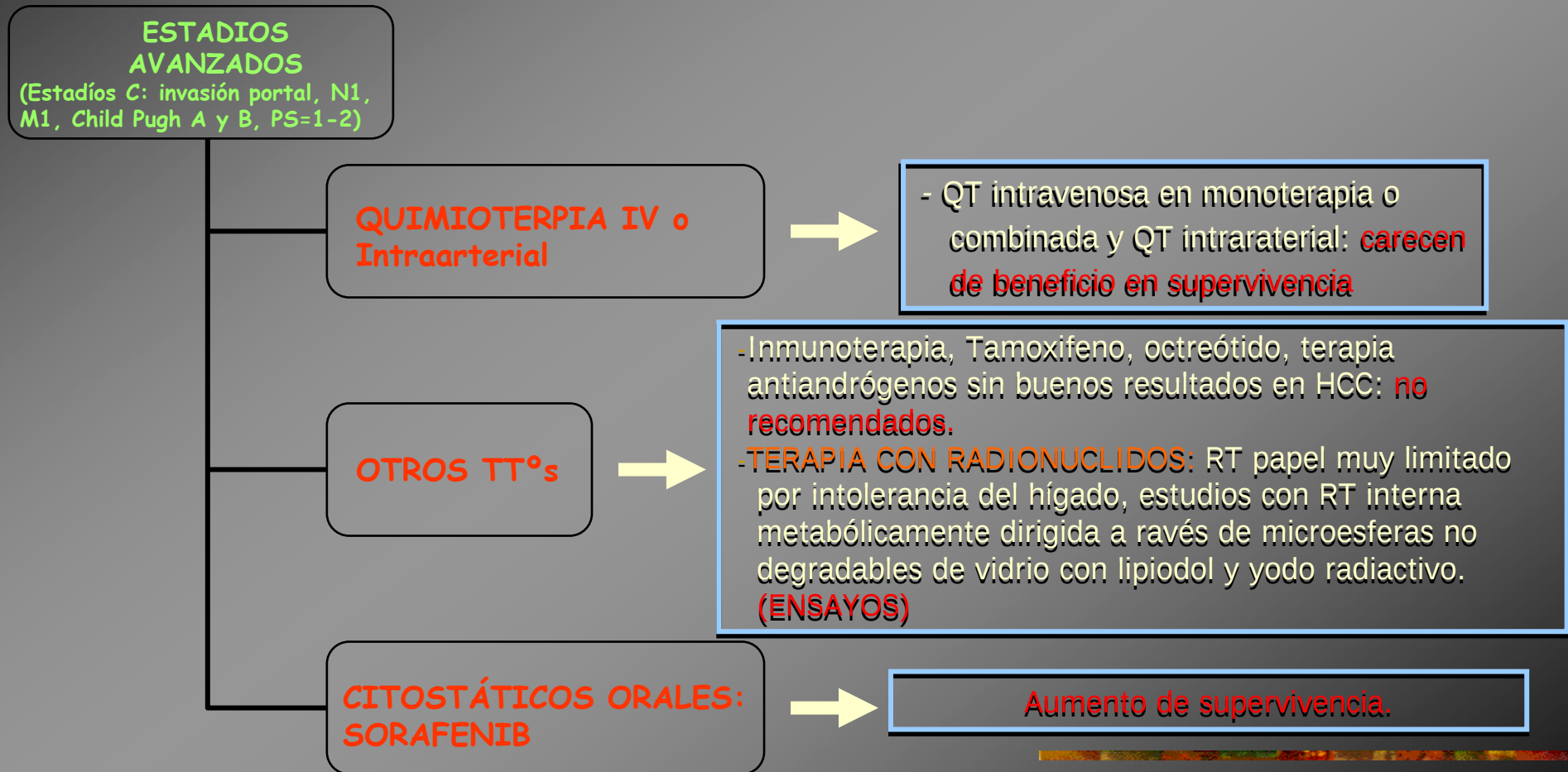


-QET o TACE combinada con ablación por radiofrecuencias (RFA) en pacientes con HCC > 3cm.

- **Objetivo:** comparar tasas de supervivencia entre TACE+RFA vs TACE vs RFA.
- **Método:** 291 pacientes son randomizados con HCC entre 3cm y 7,5 cm de diámetro, no resecables, de 3 ó menos lesiones. Sin TTº previo para HCC. Excluidos Child Pugh C, estadio final, metástasis extrahepática y trombois venosa portal entre otros. PS=0 (77%), Child Pugh A y B (60% vs 40%) y multinodular (55%).
- **Resultados:** mediana de supervivencia de 24 meses en el grupo de TACE (3,4 cursos) frente a 22 en grupo RFA (3.6 cursos) y 37 meses en TACE-RFA grupos (4,4 cursos) en periodo de seguimiento de mediana de 28,5 meses.
TACE-RFA supervivencia mejor frente a RFA en pacientes uninodulares (HR:2.5) y TACE-RFA supervivencia mejor que TACE sólo (HR: 1,99).

ENFOQUE TERAPEÚTICO:

ENFERMEDAD AVANZADA



ENFERMEDAD AVANZADA

- La mediana de supervivencia de los pacientes con HCC avanzado sin tratar, es de **6-7 meses**.

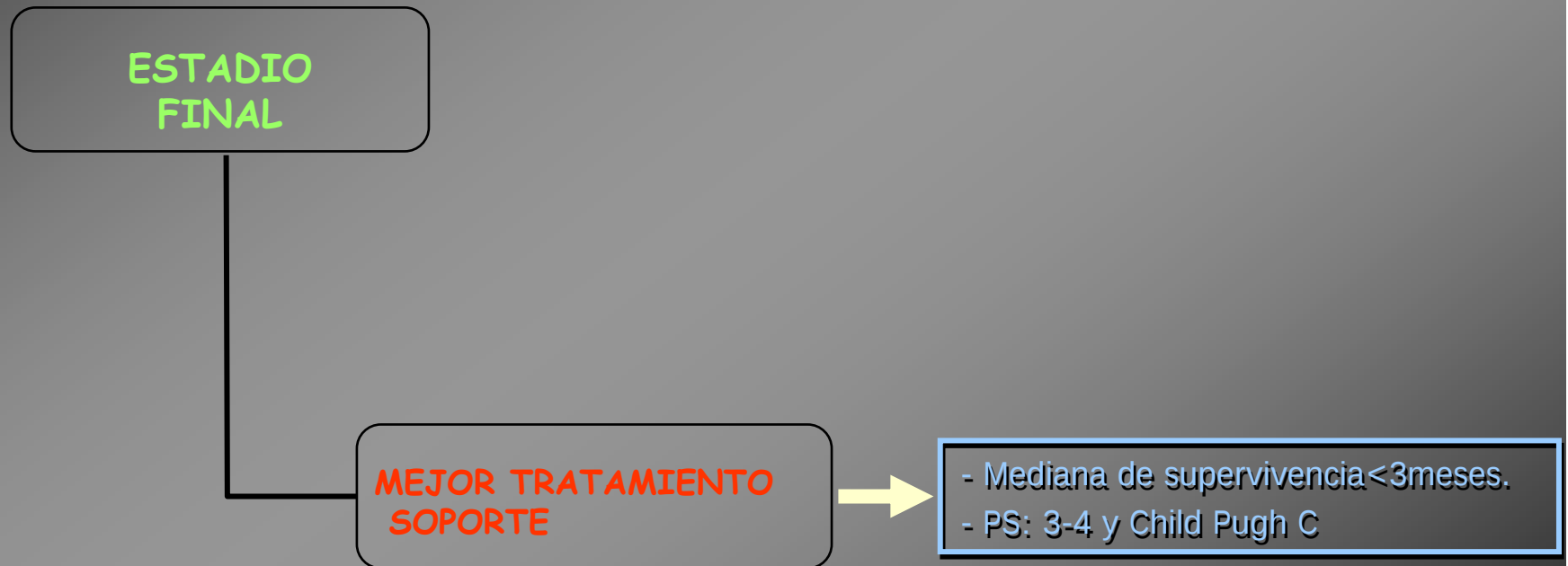
- **Sorafenib** mejora supervivencia de 7,9 meses en grupo control a **10,7 meses**, lo que ha supuesto su aprobación.

Table 1. Levels of evidence in the assessment of benefits in the treatment of hepatocellular carcinoma according to the strength of study design and of endpoints*

Treatments assessed	Benefit	Evidence
Surgical treatments		
Surgical resection	Increased survival	3iiA
Adjuvant therapies	Uncertain	1iiA
Liver transplantation	Increased survival	3iiA
Neoadjuvant therapies	Treatment response	2iiDiii
Locoregional treatments		
Percutaneous treatments	Increased survival	3iiA
Percutaneous ethanol injection		
Radiofrequency ablation	Better local control	1iiD
Chemoembolization	Increased survival	1iiA
Arterial chemotherapy	Treatment response	3iiDiii
Internal radiation (I131, Y90)	Treatment response	3iiDiii
Systemic treatments		
Sorafenib	Increased survival	1iA
Tamoxifen	No benefit	1iA
Systemic chemotherapy	No benefit	1iiA
Interferon	No benefit	1iiA

* Classification of evidence adapted from National Cancer Institute: www.cancer.gov. Twenty classifications are as follows: Study design: randomized controlled trial, meta-analysis = 1 (double-blinded: 1i, nonblinded: 1ii). Nonrandomized controlled trials = 2. Case series = 3 (population-based 3i, non-population-based, consecutive 3ii, non-population-based, nonconsecutive: 3iii); endpoint: survival (A), cause-specific mortality (B), quality of life (C). Indirect surrogates (D) (disease-free survival [Di], progression-free survival [Dii], tumor response [Diii]).

ENFOQUE TERAPEÚTICO: ESTADIO FINAL



SORAFENIB

“Primer tratamiento eficaz que mejora la supervivencia 3 meses en el cáncer de hígado avanzado”

“Los resultados del ensayo han modificado las recomendaciones de las guías internacionales en el tratamiento del cáncer de hígado”.

“Nexavar® se convierte en el primer y único tratamiento aprobado en Europa para el hepatocarcinoma”.

“Única terapia sistémica que ha demostrado aumentar la supervivencia global en pacientes con la forma más común de cáncer hepático”



- **SORAFENIB: Informe GÉNESIS**

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Sorafenib

Nombre comercial: Nexavar®

Laboratorio: Bayer

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la proteinkinasa. Código ATC: L01XE

Vía de administración: Oral

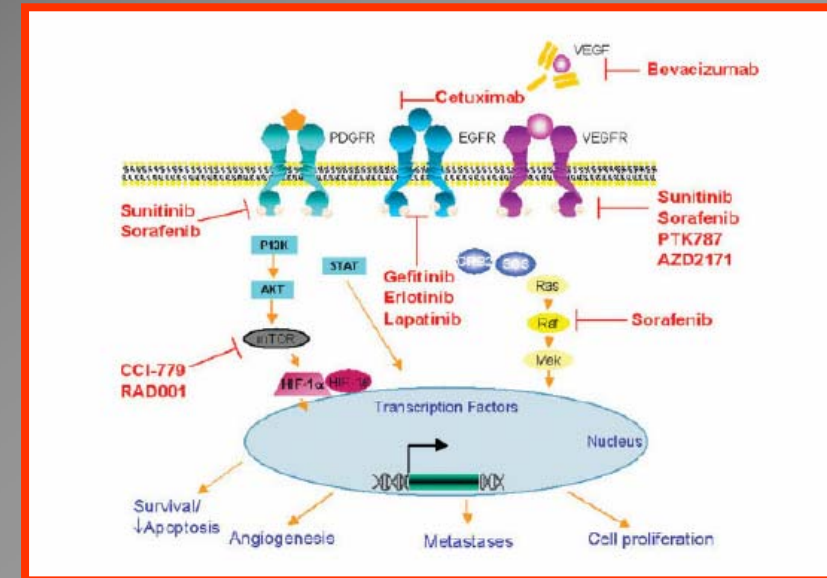
Tipo de dispensación: Medicamento DH (de Diagnóstico Hospitalario).

Vía de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMEA.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
NEXAVAR 200 mg, comprimidos recubiertos	112	6543641	33,38 €	32,96

- **SORAFENIB: informe GENESIS**



4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Inhibe el crecimiento tumoral y reduce la angiogénesis. Sorafenib 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- β). Las RAF quinazas son quinazas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.¹

- **SORAFENIB: informe GENESIS**

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS y EMEA:

Tratamiento de carcinoma de células renales avanzado en pacientes en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia (28/7/2006).¹

Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular (10/2007).

FDA: Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular irreseccable (11/2007) y del Carcinoma Renal avanzado (20/12/2005).²

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Sorafenib en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar Sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas, con un vaso de agua.

El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

La aparición de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a 400 mg una vez al día.¹

¿Qué podemos ofrecer a un paciente con cáncer?

- Mayor SUPERVIVENCIA
 - Mayor CALIDAD DE VIDA
- TIEMPO DE SUPERVIVENCIA
- CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

Box 1. Endpoints in clinical trials in hepatocellular carcinoma.

Recommended primary and secondary endpoints

Survival: Time from randomization to death. Patients alive at the end of follow-up are censored.

- Primary endpoint in phase 3 studies assessing primary treatments.
- Primary/secondary endpoint in phase 2/3 studies assessing adjuvant or neoadjuvant treatments.
- Secondary endpoint in phase 2 studies assessing primary treatments.

Time to recurrence (TTR)*: Time from randomization to recurrence. Evidence of recurrence should follow the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) amendments (see text for details). Once evidence of hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence is confirmed, TTR will be defined as the time that recurrence was first suspected.

- Primary/secondary endpoint in phase 2/3 studies assessing adjuvant or neoadjuvant treatments.

Time to progression*: Time from randomization to radiological progression. Definition of progression is based on the RECIST amendments. Deaths during follow-up without evidence of radiological progression are censored.

- Primary endpoint in phase 2 studies assessing primary treatments.
- Secondary endpoint in phase 3 studies assessing primary treatments.

Time to local recurrence*: Time from randomization to local radiological progression. Definition of progression is based on the RECIST amendments. Deaths during follow-up without evidence of radiological progression are censored.

- Secondary endpoint in studies assessing locoregional therapies.

Tertiary endpoints†

Cancer-specific death: Time from randomization to HCC-related death. Patients alive at the end of follow-up are censored.

- Competing risk analysis is recommended to assess this endpoint.

Time to symptomatic progression: Time from randomization to deterioration of symptoms as assessed by a standardized questionnaire.

- No reliable questionnaires have been thoroughly validated in HCC research.

Disease-free survival: Composite endpoint. Time from randomization to either recurrence or death. Patients alive and free of recurrence at the end of follow-up are censored.

- Vulnerable endpoint in HCC research.

Progression-free survival: Composite endpoint. Time from randomization to either radiological progression or death. Patients alive and free of progression at the end of follow-up are censored.

- Vulnerable endpoint in HCC research.

Response rate: Definition of response is based on the RECIST amendments.

* Time to progression and time to local recurrence can vary considerably if evaluation interval varies among studies or between study arms of an individual study.

† Tertiary endpoints include composite endpoints that are vulnerable in HCC research, such as disease-free and progression-free survival, that are difficult to measure with standard tools, such as time to symptomatic progression, or that are not time-to-event endpoints, such as response rate or disease control rate.

- **SORAFENIB: informe GENESIS**

LLovet B, Ricci V, Mazzaferro P et al. Randomized phase III trial of Sorafenib vs placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25 (Suppl:18S); Jun 2007 // Scientific Discussion EMEA (Septiembre 2007) and FDA (Nov 2007).

Breve descripción del ensayo:

- **Nº de pacientes:** 602 aleatorizados en el momento del análisis por ITT (299 en el grupo de sorafenib y 303 en el Grupo Control).

- **Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes del grupo activo recibían sorafenib 400 mg/12h y los del grupo control, placebo, diariamente en régimen continuo. No se considera la opción de reducción de dosis en los pacientes que reciben placebo.

- **Criterios de inclusión:** Pacientes con CHC, histológica o citológicamente diagnosticado (Biopsia), no candidatos a tratamiento quirúrgico (resección o trasplante), ablación o tratamiento loco-regional, de acuerdo a los criterios de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Función hepática preservada **Chil-Pugh A** (el 3%, n=21, va a ser Chil-Pugh B). Expectativa vital >12 semanas y estado funcional en la escala **ECOG ≤ 2**.

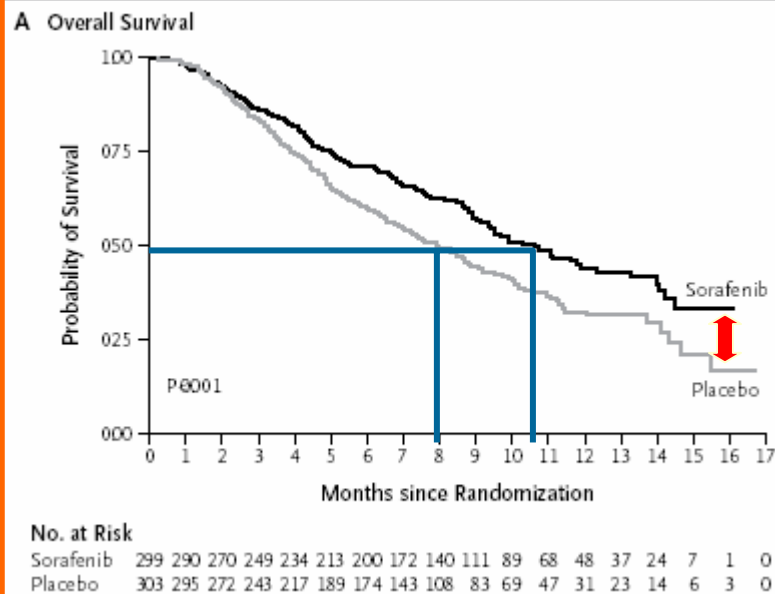
Parámetros Bioquímicos: plaquetas $\leq 60 \times 10^9/L$, HB $\geq 8.5g/dl$, BR $\leq 3mg/dl$, ALT y AST $\leq 5 \times$ valor normal, amilasa y lipasa $\leq 1.5 \times$ valor normal, Cr sérica $\leq 1.5 \times$ valor normal, PT-INR ≤ 2.3 o PT ≤ 6 seg. sobre el control.

- **Criterios de exclusión:** Insuficiencia cardíaca >NYHA clase 2. Enfermedad coronaria o patología isquémica que contraindique el uso de medicación antiangiogénica. Arritmia cardíaca tratada con fármacos diferentes a digoxina o betabloqueantes. Hipertensión arterial no controlada. Hemorragia digestiva en los últimos 30 días, (si ha habido sangrado por varices esofágicas previas debería establecerse tratamiento preventivo de recidiva). Embarazadas y Cirugía mayor en los 30 días anteriores.

- **Pérdidas:** No reciben tratamiento en el grupo de Sorafenib 2 pacientes y en el de placebo 1. No se detallan motivos.

- **Tipo de análisis:** por Intención de Tratar (ITT).

SORAFENIB



Sin datos de
calidad de vida

22.000 €/paciente
coste medio tratamiento

Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Josep M. Llovet, M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard, M.D., Edward Gane, M.D., Jean-Frédéric Blanc, M.D., Andre Cosme de Oliveira, M.D., Armando Santoro, M.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Alejandro Forner, M.D., Myron Schwartz, M.D., Camillo Porta, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Luigi Bolondi, M.D., Tim F. Greten, M.D., Peter R. Galle, M.D., Jean-François Seitz, M.D., Ivan Borbath, M.D., Dieter Häussinger, M.D., Tom Giannaris, B.Sc., Minghua Shan, Ph.D., Marius Moscovici, M.D., Dimitris Voliotis, M.D., and Jordi Bruix, M.D., for the SHARP Investigators Study Group*

Table 2. Summary of Efficacy Measures.*

Outcome	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall survival (mo)			0.69 (0.55–0.87)	<0.001
Median	10.7	7.9		
95% CI	9.4–13.3	6.8–9.1		
1-yr survival rate (%)	44	33		0.009
Time to symptomatic progression (mo)†			1.08 (0.88–1.31)	0.77
Median	4.1	4.9		
95% CI	3.5–4.8	4.2–6.3		
Time to radiologic progression (mo)			0.58 (0.45–0.74)	<0.001
Median	5.5	2.8		
95% CI	4.1–6.9	2.7–3.9		
Level of response (%):‡				
Complete	0	0		NA
Partial	2	1		0.05
Stable disease	71	67		0.17
Disease-control rate (%)§	43	32		0.002

SORAFENIB

Table 1. (Continued.)

Variable	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)
Previous therapy — no. (%)		
Surgical resection	57 (19)	62 (20)
Locoregional therapy		
Transarterial chemoembolization	86 (29)	90 (30)
Percutaneous ethanol injection	28 (9)	20 (7)
Radiofrequency ablation	17 (6)	12 (4)
Radiotherapy**	13 (4)	15 (5)
Systemic anticancer therapy		
Hormonal therapy	7 (2)	8 (3)
Cytotoxic chemotherapy	1 (<1)	1 (<1)
Concomitant systemic antiviral therapy — no. (%)	6 (2)	2 (1)

Se incluyeron pacientes con HCC avanzado, Child-Pugh A y PS 0-1 (en el 92%).

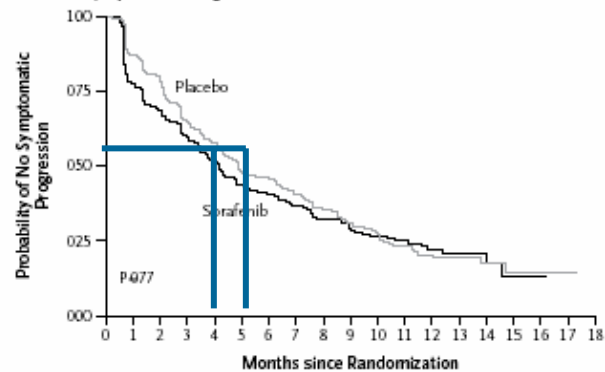
El 70% presentaban diseminación extrahepática y/o invasión vascular.

Se carece de datos sobre mejora en calidad de vida y de estudios comparativos con otras opciones (quimioembolización si procede).

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)
Age — yr	64.9±11.2	66.3±10.2
Sex — no. (%)		
Male	260 (87)	264 (87)
Female	39 (13)	39 (13)
Region — no. (%)		
Europe and Australasia	263 (88)	263 (87)
North America	27 (9)	29 (10)
Central and South America	9 (3)	11 (4)
Cause of disease — no. (%)		
Hepatitis C only	87 (29)	82 (27)
Alcohol only	79 (26)	80 (26)
Hepatitis B only	56 (19)	55 (18)
Unknown	49 (16)	56 (19)
Other	28 (9)	29 (10)
ECOG performance status — no. (%)†		
0	161 (54)	164 (54)
1	114 (38)	117 (39)
2	24 (8)	22 (7)
BCLC stage — no. (%)‡		
B (intermediate)	54 (18)	51 (17)
C (advanced)	244 (82)§	252 (83)
Macroscopic vascular invasion — no. (%)	108 (36)	123 (41)
Extrahepatic spread — no. (%)	159 (53)	150 (50)
Lymph nodes	89 (30)	65 (21)
Lung	67 (22)	58 (19)
Macroscopic vascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)		
Absent	90 (30)	91 (30)
Present	209 (70)	212 (70)
Child-Pugh class — no. (%)¶		
A	284 (95)	297 (98)
B	14 (5)	6 (2)

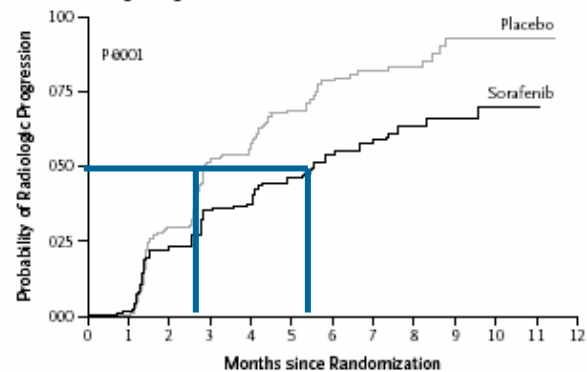
B Time to Symptomatic Progression



No. at Risk

Sorafenib	299	226	196	161	137	111	99	78	59	47	36	27	18	14	7	1	1	0	0
Placebo	303	259	229	184	157	126	117	87	63	47	39	28	18	13	8	5	3	1	0

C Time to Radiologic Progression



No. at Risk

Sorafenib	299	267	155	101	91	65	37	23	18	10	4	2	0
Placebo	303	275	142	78	62	41	21	11	10	3	1	1	0



La mediana del tiempo hasta **progresión clínica** no mostró diferencias significativas;

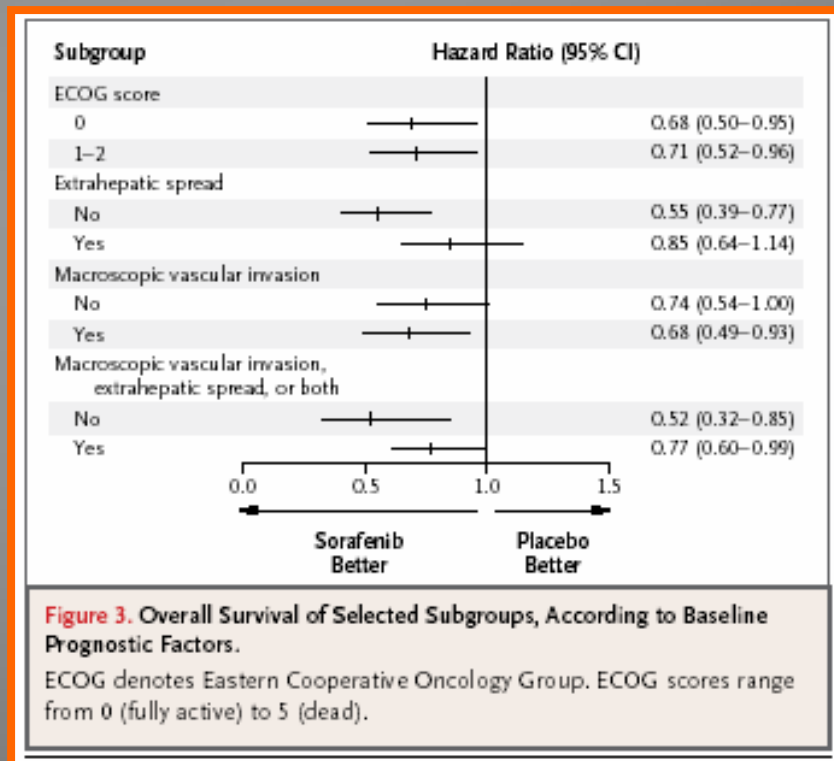
La mediana del tiempo hasta **progresión radiológica** fue de 2,7 meses más; **5,5 meses** con Sorafenib vs. **2,8 meses** en grupo control.

La respuesta total fue de **2,3%** (todas parciales).

- **SORAFENIB: Criterios primarios de selección**

EFICACIA

Ensayo clínico Fase III con Sorafenib frente a placebo con 602 pacientes demuestra aumento en la mediana de supervivencia de 2,8 meses; **10,7 vs. 7,9** (HR=0,69; IC95% 0,55-0,87).



- **SORAFENIB: Criterios primarios de selección**

SEGURIDAD

La incidencia de diarrea con Sorafenib fue de 39% vs 11% con placebo.

Eritrodisestesia palmoplantar: 21% vs. 3%.

Pérdida de peso 9% vs. 1%.

Anorexia 14% vs. 3%.

Alopecia 14% vs. 2%.

RAMs grado III-IV: diferencias en diarrea (8% vs. 2%) y eritrodisestesia (8% vs. 0%).

Table 3. Incidence of Drug-Related Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Sorafenib (N= 297)			Placebo (N= 302)			P Value	
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade percent	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Overall incidence	80			52				
Constitutional symptoms								
Fatigue	22	3	1	16	3	<1	0.07	1.00
Weight loss	9	2	0	1	0	0	<0.001	0.03
Dermatologic events								
Alopecia	14	0	0	2	0	0	<0.001	NA
Dry skin	8	0	0	4	0	0	0.04	NA
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0	<0.001	<0.001
Pruritus	8	0	0	7	<1	0	0.65	1.0
Rash or desquamation	16	1	0	11	0	0	0.12	0.12
Other	5	1	0	1	0	0	<0.001	0.12
Gastrointestinal events								
Anorexia	14	<1	0	3	1	0	<0.001	1.00
Diarrhea	39	8	0	11	2	0	<0.001	<0.001
Nausea	11	<1	0	8	1	0	0.16	0.62
Vomiting	5	1	0	3	1	0	0.14	0.68
Voice changes	6	0	0	1	0	0	<0.001	NA
Hypertension	5	2	0	2	1	0	0.05	0.28
Liver dysfunction	<1	<1	0	0	0	0	0.50	0.50
Abdominal pain not otherwise specified	8	2	0	3	1	0	0.007	0.17
Bleeding	7	1	0	4	1	<1	0.07	1.00

* Listed are adverse events, as defined by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria (version 3.0), that occurred in at least 5% of patients in either study group. NA denotes not applicable.

- **SORAFENIB: Criterios secundarios de selección**

Adecuación

- Al ser un tratamiento oral, es cómodo para el paciente.
- Permite tratamiento adicional a pacientes que carecen de opciones.
- Dispensación en Farmacia del Hospital o en Oficina de Farmacia según Comunidad Autónoma.

Coste

- El coste de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg de sorafenib)/12 h es de 3.691€/28 días.
- Administrado hasta progresión (mediana 165 días), el coste medio del tratamiento es **22.150 €** (considerando 168 días - 24 semanas).

Coste-efectividad: $22.150 \text{ €} / 2,8 \text{ meses}^* = 7.911 \text{ €/mes}$, que equivalen a 94.929 €/año. Asumiendo una calidad de vida del 100%, **94.929 €/QALY** se encuentra lejos de los criterios límite de eficiencia (**30.000-50.000 €/QALY**).

* 2,8 meses es la ganancia en la *mediana* de supervivencia, que no equivale a ganancia media, pero valorando las curvas de supervivencia estimamos que puede ser una buena aproximación. **QALY**: año de vida ajustado por calidad.

- SORAFENIB: informe GENESIS**

	Sorafenib Nexavar®
Precio unitario (PVL+IVA)	Sorafenib 200 mg PVL+iva: 32,96 € PVP+iva: 33,38 €
Posología	400 mg/12h
Coste día	131,84 €
Coste global o Coste global tratamiento año	48.122 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	48.122
Coste tratamiento hasta progresión (calculado para 24 semanas)	131,84 € x 168 días = 22.150€
Costes asociados	Monitorización INR (No se considera)
Coste incremental (diferencial) Sorafenib vs Placebo	22.150 €

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
<i>LLoret B et al.</i>	Principal	Supervivencia Global	No hay alternativa	10 (6 a 34)	48.122 €	481.220 € (288.732 € a 1.636.148 €)

- **SORAFENIB: Criterios primarios y secundarios de selección**

	CRITERIOS DE SELECCIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES
CRITERIOS PRIMARIOS	EFICACIA	Mejora de la supervivencia 2,8 meses (mediana) y tiempo hasta progresión (2,7 meses)	No mejora tiempo hasta progresión clínica. Sin datos en calidad de vida ni frente a otras opciones.
	SEGURIDAD		Frecuentes: diarrea, reacción mano-pie (estos dos pueden ser grado III-IV), pérdida de peso, anorexia, alopecia (estos tres son grado I-II).
CRITERIOS SECUNDARIOS	Adecuación	Tratamiento oral. Permite oferta de tto. si no hay alternativas.	
	Coste		22.150 € por tratamiento; 7.911 €/mes de supervivencia; >90.000 €/QALY.

• SORAFENIB: informe GENESIS SAS

EVALUACION: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: Junio/2008

Decisión adoptada por el Comité : D-2. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

- Se incluye con recomendaciones específicas (D-1): *Tratamiento del CHC avanzado histológica o citológicamente diagnosticado, con expectativa vital >12 semanas y estado funcional en la escala ECOG ≤ 2 . Solo si la función hepática es preservada (Chil-Pugh A) y no es posible la quimioembolización*. El Comité considera que el tratamiento es ineficiente, al suponer un coste estimado superior a los 90.000 €/año de vida ajustado por calidad (QALY).

- La decisión de tratamiento y la discusión y seguimiento de cada caso debe realizarse de manera multidisciplinar (como se comenta en el apartado anterior).

Destacamos tres puntos importantes para una utilización más adecuada del fármaco

- Pendiente de datos en pacientes Chil-Pugh B.
- Necesidad de Factores predictivos.

-Coste elevado para un aumento de Supervivencia Global que en términos relativos es del 44% pero en términos absolutos es de 2,8 meses.

Scottish Medicines Consortium



sorafenib, 200mg tablets (Nexavar®)

No. (482/08)

Bayer Schering Pharma

06 June 2008

The Scottish Medicines Consortium has completed its assessment of the above product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland. The advice is summarised as follows:

ADVICE: following a full submission

sorafenib (Nexavar®) is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of hepatocellular carcinoma.

In one trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma, sorafenib was superior to placebo in terms of overall survival, but not for the time to symptomatic progression.

The manufacturer's justification of the treatment's cost in relation to its benefit was not sufficient to gain acceptance by SMC.

Conclusión:

Sorafenib consigue aumento de supervivencia (2,8 meses) en pacientes con HCC avanzado, enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A) y buen estado funcional ($PS \leq 2$) aunque presenten afección extrahepática y vascular.

Carecemos de datos sobre calidad de vida. Coste muy elevado: **tratamiento no eficiente**.

Valorar su uso en pacientes con esas características y que carezcan de alternativa de tratamiento, (incluida QET).

Citostáticos orales

- Cada vez son más numerosos los fármacos antineoplásicos de administración oral.
- Los pacientes prefieren la quimioterapia oral (mayor autonomía, evitan los pinchazos y riesgos asociados a catéteres o reservorios en vías centrales).
- Los antineoplásicos orales también son un reto para los profesionales:
 - Adherencia al tratamiento.
 - Efectos adversos generales de la citotoxicidad, propios y nuevos de cada molécula, cuyo control y manejo requiere de la intervención del profesional especializado.
 - Necesidad de establecer un plan de gestión de riesgos específico y tratamiento de residuos en el domicilio.

Citostáticos orales

- La mayoría de los citostáticos orales recientemente aprobados son considerados DH por AGEMED saliendo del circuito de la atención especializada y dispensándose en O.F.
- La ley 29/2006, del 26 de junio, de Garantías de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios en artículo 82:

“Adquisición a través de farmacia de hospital de aquellos medicamentos para uso extrahospitalario que exijan una particular vigilancia, supervisión y control por parte del equipo multidisciplinar de atención de la salud”.
- Así lo han reconocido para los antineoplásicos orales algunos Servicios de Salud de varias Comunidades Autónomas disponiendo instrucciones propias que regulan este aspecto:
 - Galicia.
 - Cataluña.
 - Comunidad de Madrid.

OBJETIVO:

En base a esto GEDEFO ha realizado un documento consenso (redactado inicialmente por Zona Noroeste):

- Documento en actual validación
- Postura de los farmacéuticos miembros de GEDEFO, (profesionales especializados en farmacoterapia oncológica).
- Basado en el conocimiento y revisión de la bibliografía científica sobre antineoplásicos orales en términos de seguridad, eficacia y coste.
- Participación de la mayor parte de los miembros de GEDEFO y suscrito por elevado número de farmacéuticos de hospital.
- La adherencia al documento implica su aceptación en el ámbito de una “declaración de intenciones”, sin carácter vinculante.

POSICIONAMIENTO: donde y quien dispensa?, quien prescribe?, seguimiento?

1. Manipulación como agentes citotóxicos, problemas de ADHERENCIA, margen terapéutico estrecho y toxicidad potencial alta, justifican la **dispensación hospitalaria, tutelada por un farmacéutico especialista con capacitación en oncología.**
2. Estos medicamentos forman parte de un plan o estrategia terapéutica (quimioterapia, cirugía y radioterapia), por lo que deben **prescribirse por un especialista en tratamientos antineoplásicos** en centros con capacidad de respuesta a posibles complicaciones y en ambiente de trabajo multidisciplinar.
3. Un farmacéutico miembro del equipo multidisciplinar oncológico proporcionará **A.F. individualizada** a cada paciente corresponsabilizándose del cumplimiento, seguimiento y control de la adherencia y colaborando en la valoración de eficacia y seguridad con el médico prescriptor (necesidad de adecuación de recursos disponibles).

Como farmacéuticos especializados en farmacoterapia oncológica, creemos que nos corresponde poner en conocimiento de las autoridades sanitarias las especiales características de estos fármacos y promover la dispensación Hospitalaria, eliminando diferencias territoriales.

¡Muchas gracias por vuestra atención!

