

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Regorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma en progresión a sorafenib

1. RESUMEN

El cáncer de hígado es la segunda causa de muerte, con una incidencia de más de 850.000 casos nuevos por año a nivel mundial. Entre los tumores malignos hepáticos, el carcinoma hepatocelular (CHC) es el más frecuente, siendo aproximadamente el 90% de los casos (1). El principal factor de riesgo asociado a su aparición es la cirrosis hepática, especialmente la secundaria a la infección por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el alcohol (2).

El tratamiento del CHC se realiza en función de la clasificación Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC), que incluye variables pronósticas como el estadio del tumor, la función hepática y el estado de salud del paciente (3). En los estadios iniciales se recomienda el tratamiento curativo mediante la resección, la ablación local o el trasplante hepático dependiendo de la función hepática, el estado general y las enfermedades asociadas (4). Con dichos tratamientos se obtiene una mediana de supervivencia a los 5 años del 40-70%. En pacientes con estadios intermedios y con función hepática preservada, el tratamiento indicado es la quimioembolización, alcanzando medias de supervivencia global de 20 meses (4).

El estadio avanzado de la clasificación BCLC comprende aquellos tumores con invasión portal, ganglios afectos y/o con enfermedad a distancia (3). En los pacientes que presentan dichos estadios y con una función hepática preservada, está indicado el tratamiento sistémico. El único tratamiento sistémico aprobado en primera línea para el tratamiento del CHC es el sorafenib. Su aprobación en CHC se basa en los resultados del ensayo SHARP, un estudio multicéntrico, fase III, doble ciego, controlado con placebo (5). Dicho estudio comparó, en pacientes con CHC que no hubieran recibido tratamiento sistémico, sorafenib (a dosis de 400 miligramos (mg), dos veces al día) versus placebo.

Los objetivos principales del estudio fueron supervivencia global y tiempo a progresión sintomática. La mediana de supervivencia global fue de 10.7 meses en los pacientes tratados con sorafenib versus 7.9 meses en los tratados con placebo, con una Hazard Ratio (HR) de 0.69 Intervalo de Confianza (IC) 95% (0.55-0.87; $p < 0.001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de tiempo a la progresión sintomática. Los principales efectos secundarios fueron la diarrea, la pérdida de peso, la reacción cutánea palmo-plantar y la hipofosfatemia.

Desde la publicación de los datos del estudio SHARP, se han evaluado varios fármacos en segunda línea sin obtener resultados positivos. Recientemente, el estudio RESORCE, ha evaluado el regorafenib en pacientes con CHC que han progresado a sorafenib, demostrando una mayor eficacia frente a placebo.

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa oral que bloquea la actividad de varias proteínas quinasas involucradas en angiogénesis, oncogénesis, metástasis e inmunidad tumoral.

El estudio RESORCE es un estudio fase 3 randomizado, doble ciego, multicéntrico que evaluó el tratamiento con regorafenib en pacientes con progresión a sorafenib (6). El objetivo primario del estudio era supervivencia global. Se incluyeron 573 pacientes que recibieron placebo o 160 mg de regorafenib durante las semanas 1 a 3 de ciclos de 4 semanas. El estudio demostró una mejoría en la supervivencia global con 10.6 meses de supervivencia mediana con regorafenib versus 7.8 con placebo, con una HR de 0.63 (95% CI 0.50-0.79; $p < 0.0001$). Los eventos adversos más relevantes fueron la hipertensión, la reacción cutánea palmo-plantar, la astenia y la diarrea.

En base a dichos resultados se recomienda el tratamiento con regorafenib en pacientes afectos de CHC, Child Pugh A, estadio B (que no se puedan beneficiar de tratamientos locales) o C de la BCLC y que hayan tolerado tratamiento con sorafenib y hayan progresado a dicho tratamiento.

2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de regorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma en progresión a sorafenib

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Octubre 2017

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico:

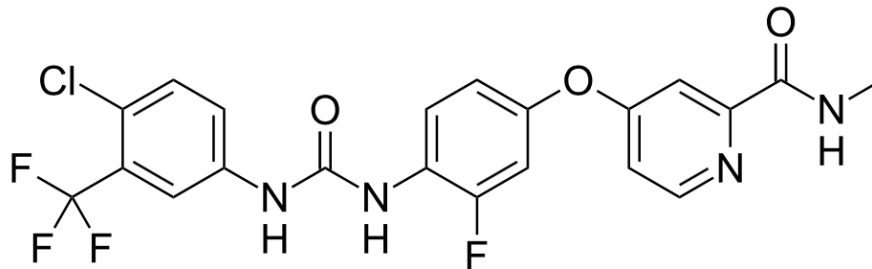
Regorafenib

4.1.2. Nombre comercial:

Stivarga

4.1.3. Estructura química:

4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoil}amino)-3-fluorophenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide hydrate.



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Regorafenib está indicado en pacientes afectos de CHC que hayan sido tratados previamente con sorafenib.

4.1.5. Laboratorio: Bayer

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Regorafenib es un fármaco antineoplásico, un inhibidor de las proteínas quinasas.

Código ATC: L01XE21

4.1.7. Vía de administración:

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación:

Dispensación hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios:

Stivarga 40 mg comprimidos recubiertos con película.
Precio 84 comprimidos: PVP 3386.15 Euros

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteínas quinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral [Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1, -2, -3, TIE2], la oncogénesis [KIT, RET, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1 (RAF-1), BRAF, BRAF V600E], la metástasis [VEGFR3, Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), Fibroblast growth factor receptor (FGFR)] y la inmunidad tumoral [Colony stimulating factor receptor 1 (CSF1R)].

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Regorafenib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti Endothelial growth factor receptor (EGFR). Fecha de aprobación EMA: 26 /08/2013.

- Tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo. Fecha de aprobación EMA: 28/07/2014

- Carcinoma hepatocelular que hayan sido previamente tratados con sorafenib. Fecha de aprobación EMA: 2/08/2017

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Regorafenib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 2,5 mg/l al cabo de unas 3 a 4 horas tras una dosis única por vía oral de 160 mg administrada en forma de 4 comprimidos de 40 mg cada uno. Tras dosis únicas de 60 mg o 100 mg, el promedio de la biodisponibilidad relativa de los comprimidos, en comparación con una

solución oral, fue del 69% y el 83%, respectivamente. Las concentraciones de regorafenib y sus principales metabolitos farmacológicamente activos (M-2 y M-5) alcanzaron sus máximos niveles cuando el fármaco se administró después de un desayuno (ligero) bajo en grasa, en comparación con un desayuno alto en grasa o un estado de ayuno. La exposición a regorafenib aumentó un 48% cuando se administró con un desayuno alto en grasa y un 25 36% cuando se administró con un desayuno bajo en grasa, en comparación con el estado de ayuno. La exposición a los metabolitos M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo) es mayor cuando regorafenib se administra con un desayuno bajo en grasa en comparación con el estado de ayuno y menor cuando se administra con una comida alta en grasa en comparación con el estado de ayuno.

4.2.4.2. Distribución

Los perfiles de concentración plasmática - tiempo de regorafenib y sus principales metabolitos circulantes mostraron múltiples picos a lo largo del intervalo de administración de 24 horas, que se atribuyen a circulación entero hepática. La unión a proteínas in vitro de regorafenib a las proteínas plasmáticas humanas es alta (99,5%). La unión a proteínas in vitro de M-2 y M-5 es mayor (99,8% y 99,95%, respectivamente) que la de regorafenib. Los metabolitos M-2 y M-5 son sustratos débiles de la glicoproteína P. El metabolito M-5 es un sustrato débil de la Breast Cancer Resistant Protein (BCRP).

4.2.4.3. Metabolismo

Regorafenib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronidación mediada por UGT1A9. Se han identificado en plasma dos metabolitos principales y seis metabolitos menores de regorafenib. Los principales metabolitos circulantes de regorafenib en el plasma humano son M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo), que son farmacológicamente activos y presentan concentraciones similares a las de regorafenib en el estado estacionario. Además, M-2 sufre metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronidación mediada por UGT1A9. La flora microbiana del tracto gastrointestinal puede reducir o hidrolizar los metabolitos, lo que permite la reabsorción de la sustancia activa no conjugada y los metabolitos (circulación entero hepática).

4.2.4.4. Eliminación

Tras la administración oral, la semivida de eliminación media de regorafenib y su metabolito M-2 en plasma oscila entre 20 y 30 horas en diferentes

estudios. La semivida de eliminación media del metabolito M-5 es de aproximadamente 60 horas (intervalo de 40 a 100 horas). Alrededor del 90% de la dosis radiactiva se recuperó en un plazo de 12 días después de la administración, con aproximadamente el 71% de la dosis excretada en heces (47% en forma de compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y alrededor del 19% de la dosis excretada en orina en forma de glucurónidos. La excreción urinaria de glucurónidos disminuyó por debajo del 10% en las condiciones del estado estacionario. El compuesto original encontrado en las heces podría derivarse de la degradación intestinal de los glucurónidos o la reducción del metabolito M-2 (N-óxido), así como de regorafenib no absorbido. La flora microbiana puede reducir M-5 a M-4 en el tracto gastrointestinal, lo que permite la reabsorción de M-4 (circulación entero hepática). M-5 se excreta finalmente vía M-4 como M-6 (ácido carboxílico) en las heces.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Regorafenib ha sido evaluado en 2 ensayos clínicos como tratamiento del CHC. Inicialmente se realizó un estudio fase 2 en el que se evaluó la eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes con CHC (7) y posteriormente se realizó el estudio pivotal, un ensayo clínico fase 3 en el que se randomizaron pacientes con CHC que hubieran progresado a sorafenib a recibir regorafenib versus placebo (6).

Ensayo clínico fase 2 con regorafenib de segunda línea para pacientes con CHC intermedio o avanzado

Se realizó un ensayo clínico fase 2 con regorafenib para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética en pacientes con CHC que hubieran progresado a sorafenib. El ensayo se condujo en 13 centros europeos y asiáticos. Se incluyeron pacientes con estadios BCLC B y C, Child-Pugh clase A y función hematológica y renal adecuada. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido previamente tratamientos dirigidos que no fueran sorafenib y pacientes que hubieran discontinuado sorafenib por toxicidad. Los pacientes recibieron 160 mg de regorafenib vía oral, una vez al día durante las primeras 3 semanas de ciclos de 4 semanas, seguidas de 1 semana sin tratamiento. El objetivo primario del estudio fue la evaluación de la seguridad y los objetivos secundarios incluyeron la eficacia y la farmacocinética.

Resultados

Firmaron el consentimiento informado 56 pacientes. Sin embargo, 20 pacientes no recibieron tratamiento de estudio (17 por fallo de *screening*, 1 por eventos adversos, 1 por muerte y 1 por retirada del consentimiento informado). Des de setiembre de 2009, 36 pacientes recibieron al menos una dosis de regorafenib y fueron incluidos en el análisis de seguridad.

| Características basales de los pacientes; n (%) | |
|---|----------------|
| Sexo | |
| Masculino | 32 (89) |
| Femenino | 4 (11) |
| Etnicidad | |
| Caucásica | 26 (72) |
| Asiática | 10 (28) |
| ECOG | |
| 0 | 28 (78) |
| 1 | 8 (22) |
| Estadio BCLC | |
| B | 4 (11) |
| C | 32 (89) |
| Child-Pugh | |
| 5 | 27 (75) |
| 6 | 9 (25) |
| Infección por virus hepatitis | |
| B | 14 (39) |
| C | 13 (36) |
| Consumo de alcohol | |
| Abstinente | 28 (78) |
| Leve | 6 (17) |
| Moderado | 2 (6) |
| Número de líneas previas | |
| 1 | 30 (83) |
| 2 | 4 (11) |
| 3 | 1 (3) |
| 4 | 1 (3) |

Tabla 1: Características basales de los pacientes

La mediana de duración del tratamiento fue de 19.5 semanas (rango de 2-103). Las razones de discontinuar tratamiento fueron: eventos adversos (n=20; 56%); progresión de la enfermedad (n=10; 28%); retirada del consentimiento informado

(n=2, 6%) y muerte (n=1, 3%). 35 pacientes (97%) requirieron modificaciones de dosis.

Seguridad y tolerabilidad

35 de los 36 pacientes (97%) experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. 21 pacientes (58%) tuvieron un evento grado 3 o superior relacionado con el tratamiento.

| Eventos adversos | Cualquier grado | Grado \geq 3 |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| | n (%) | n (%) |
| Cualquier evento adverso | 35 (97) | 21 (58) |
| Diarrea | 19 (53) | 2 (6) |
| Fatiga | 19 (53) | 6 (17) |
| Enfermedad palmo plantar | 19 (53) | 5 (14) |
| Hipotiroidismo | 15 (42) | 0 |
| Anorexia | 13 (36) | 0 |
| Hipertensión | 13 (36) | 1 (3) |
| Nauseas | 12 (33) | 0 |
| Cambios en la voz | 10 (28) | 0 |
| Estreñimiento | 9 (25) | 0 |
| Cefalea | 7 (19) | 0 |
| Pérdida de peso | 7 (19) | 0 |
| Proteinuria | 6 (17) | 1 (3) |
| Mucositis oral | 5 (14) | 1 (3) |
| Vómitos | 5 (14) | 0 |
| Dolor abdominal | 4 (11) | 1 (3) |
| Fiebre | 4 (11) | 0 |
| Hiperbilirrubinemia | 4 (11) | 2 (6) |
| Hipertiroidismo | 4 (11) | 1 (3) |
| Alteración del estado de ánimo | 4 (11) | 0 |
| Hipofosfatemia | 2 (6) | 2 (6) |

Tabla 2: Eventos adversos

Eficacia

La mediana de tiempo a la progresión fue de 4.3 meses (95% IC 2.9-13.1). La mediana de supervivencia fue de 13.8 meses (95% IC 9.3-18.3). La mejor respuesta basada en criterios modificados de evaluación de respuesta en tumores sólidos (mRECIST) fue respuesta parcial en un paciente (3%), estabilidad en 25 pacientes (69%) y progresión en 5 pacientes (14%). La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) fue del 3% y la tasa de control de la enfermedad (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) fue del 72%.

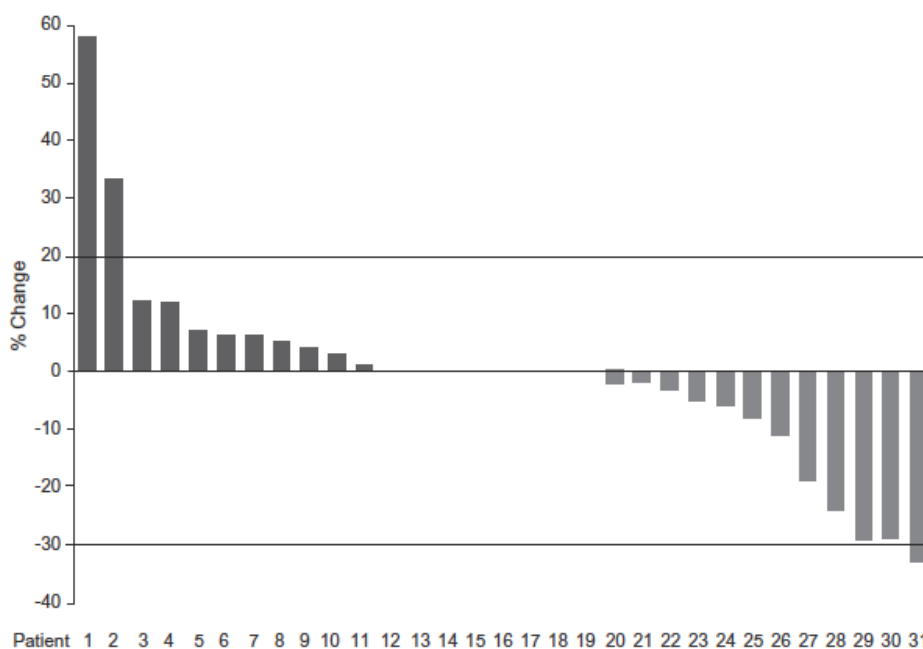


Figura 1: Mejor cambio de tamaño des de la lesión diana, medido usando mRECIST.

Ensayo clínico RESORCE

La eficacia de regorafenib se evaluó en un ensayo clínico fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con CHC tratados previamente con sorafenib.

Se realizó en 152 centros de 21 países en América del Norte, América del Sur, Europa, Asia y Australia.

Se incluyeron pacientes con CHC, estadio BCLC B o C (que no se pudieran beneficiar de tratamientos locales) y que hubieran presentado progresión radiológica durante el tratamiento con sorafenib. Los pacientes debían haber tolerado sorafenib (haber recibido 400 o más mg diarios al menos 20 de los 28

días antes de discontinuar). Se randomizaron los participantes 2:1 a recibir placebo o 160 mg de regorafenib una vez al día durante 3 semanas de tratamiento y una de descanso. Se estratificaron los pacientes según región geográfica, invasión macrovascular, enfermedad extrahepática, niveles de alfa fetoproteína y ECOG.

El objetivo primario del estudio era supervivencia global, analizado por intención de tratar. Los objetivos secundarios fueron supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión, tasa de respuestas objetivas y tasa de control de la enfermedad. La calidad de vida relacionada con la salud fue un objetivo terciario.

Respeto al diseño estadístico, asumiendo una mediana de supervivencia de 8 meses en el grupo de placebo, se necesitaban 560 pacientes para tener un poder estadístico del 90% para detectar un 43% de incremento en la supervivencia global con regorafenib, comparado con placebo. Para el objetivo primario de supervivencia global, los grupos fueron comparados usando el test log-Rank. La HR de supervivencia global fue calculada usando el modelo estratificado de COX. Se realizó un análisis interino de futilidad después de que el 30% de los eventos hubieron ocurrido.

Resultados

Entre mayo de 2013 y diciembre de 2015, 843 pacientes fueron evaluados para participar en el ensayo, de los que 573 fueron incluidos y randomizados (379 a regorafenib y 194 a placebo).

| Características Basales | Regorafenib (n=379) | Placebo (n=194) |
|------------------------------------|---------------------|-----------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 333 (88%) | 171 (88%) |
| Femenino | 46 (12%) | 23 (12%) |
| Edad | 64 (54-71) | 62 (55-68) |
| Raza | | |
| Blanca | 138 (36%) | 68 (35%) |
| Asiática | 156 (41%) | 78 (40%) |
| Negra | 6 (2%) | 2 (1%) |
| Otros/no reportada | 79 (21%) | 46 (24%) |
| ECOG | | |
| 0 | 247 (65%) | 130 (67%) |
| 1 | 132 (35%) | 64 (33%) |
| Enfermedad extrahepática | 265 (70%) | 147 (76%) |
| Alfa fetoproteína \geq 400 ng/ml | 162 (43%) | 87 (45%) |

| | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Child-Pugh | | |
| A | 373 (98%) | 188 (97%) |
| B | 5 (1%) | 6 (3%) |
| Estadio BCLC | | |
| A | 1 (<1%) | 0 |
| B | 53 (14%) | 22 (11%) |
| C | 325 (86%) | 172 (89%) |
| Etiología CHC | | |
| Hepatitis B | 143 (38%) | 73 (38%) |
| Consumo de alcohol | 90 (24%) | 55 (28%) |
| Hepatitis C | 78 (21%) | 41 (21%) |
| Desconocido | 66 (17%) | 32 (16%) |
| Esteatohepatitis no alcohólica | 25 (7%) | 13 (7%) |
| Otros | 28 (7%) | 10 (5%) |
| Duración del tratamiento con sorafenib (meses) | 7.8 (4.2-14.5) | 7.8 (4.4-14.7) |

Tabla 3: Características basales de los pacientes

Eficacia

De los pacientes que iniciaron tratamiento, 309 (83%) de los que recibieron regorafenib y 183 (95%) de los que recibieron placebo, discontinuaron tratamiento. La causa más frecuente para la discontinuación fue progresión de la enfermedad (60% en el grupo de regorafenib y 84% en el grupo de placebo).

La duración mediana del tratamiento fue de 3.6 meses (1.6-7.6) con regorafenib y 1.9 meses (1.4-3.9) con placebo. La mediana de supervivencia global fue de 10.6 meses (IC 95% 9.1-12.1) con regorafenib y 7.8 meses (6.3-8.8) con placebo, con una HR de 0.63 (IC 95 % 0.50-0.79), $p < 0.0001$. El beneficio en supervivencia global se mantuvo en el análisis pre planeado de subgrupos. La supervivencia libre de progresión mediana medida por mRECIST fue de 3.1 meses (IC 95% 2.8-4.2) en el brazo de regorafenib y de 1.5 meses (1.4-1.6) en el brazo placebo. El beneficio fue consistente en el análisis de subgrupos. 2 pacientes en el grupo de regorafenib obtuvieron una respuesta completa. 38 pacientes (10%) en el grupo de regorafenib y 8 pacientes (4%) en el grupo de placebo obtuvieron una respuesta parcial. 40 pacientes (11%) en el grupo de regorafenib y 8 (4%) en el grupo de placebo, obtuvieron respuesta objetiva ($p = 0.0047$). 247 (65%) de los pacientes en el grupo de regorafenib versus 70 (36%) en el grupo de placebo obtuvieron control de la enfermedad ($p < 0.0001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el análisis de calidad de vida relacionada con salud.

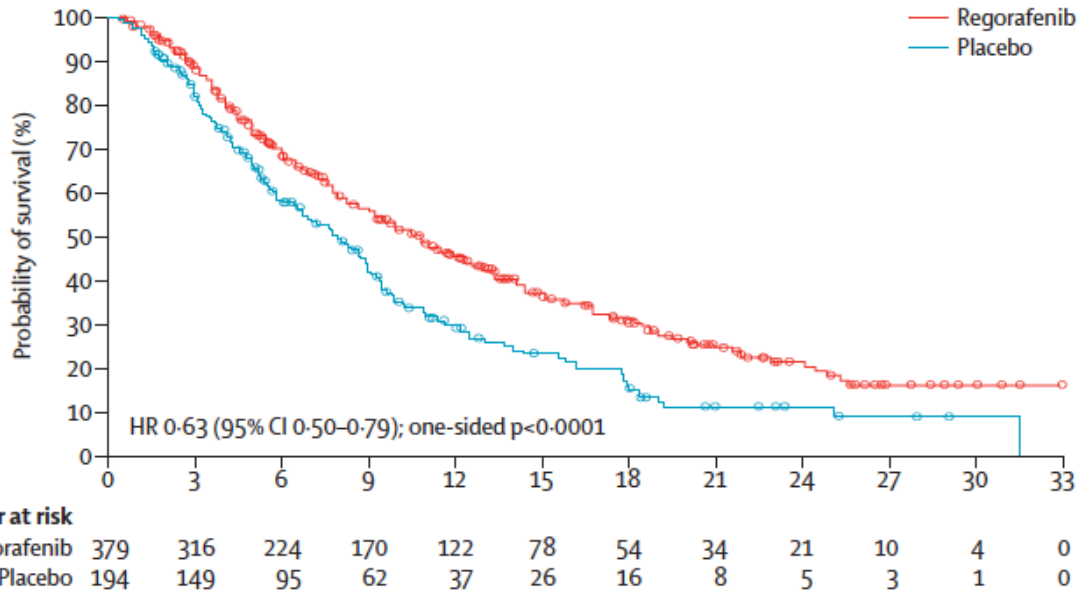


Figura 2: Análisis Kaplan-Meier de supervivencia global

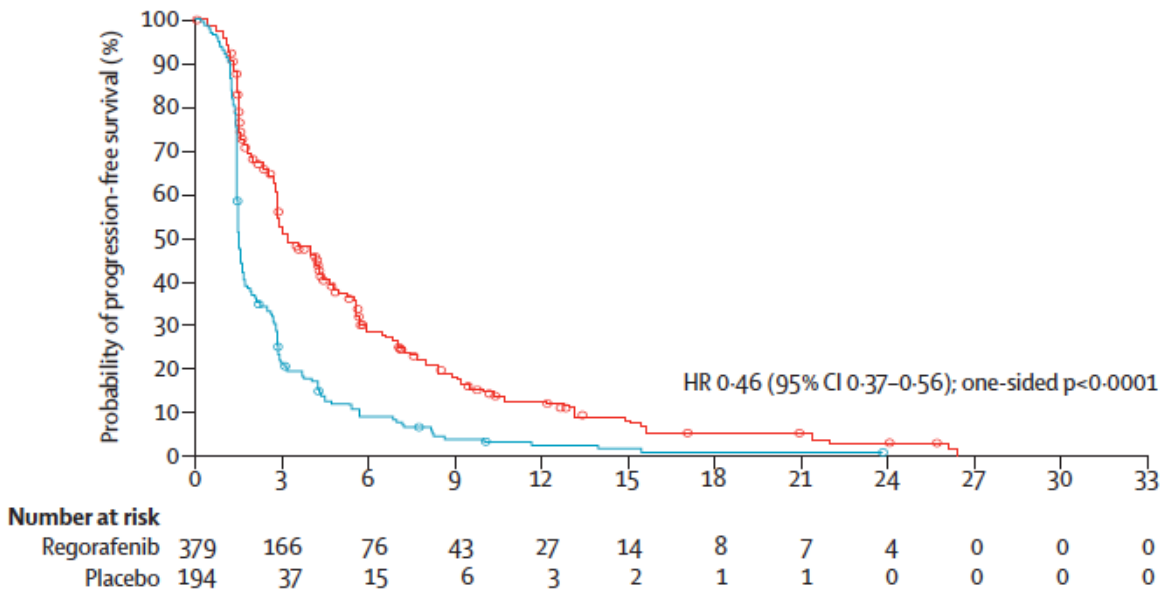


Figura 3: Análisis Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión

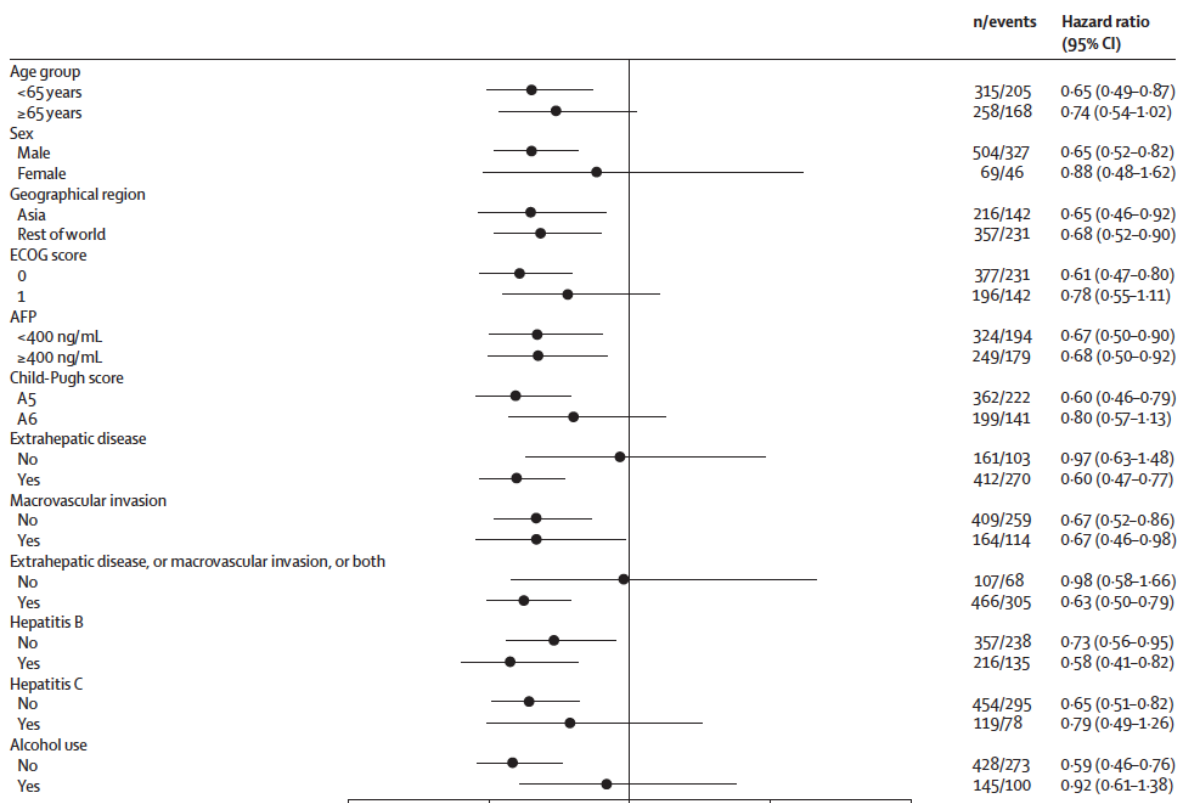


Figura 4: Análisis de subgrupos. Supervivencia global

Seguridad

Todos los pacientes que recibieron regorafenib y 179 (93%) de los que recibieron placebo tuvieron al menos un evento adverso. En 346 (93%) pacientes que recibieron regorafenib y en 100 (52%) de los que recibieron placebo, los eventos adversos estuvieron posiblemente relacionados con el fármaco. Los eventos adversos grado 3 y 4 más relevantes fueron: hipertensión (57 pacientes en el grupo de regorafenib versus 9 en el grupo de placebo), reacción cutánea palmo plantar (47 versus 1), astenia (34 versus 9), diarrea (12 en el grupo de regorafenib versus ninguno en el grupo de placebo). Ocurrieron eventos adversos graves en 166 (44%) pacientes que recibieron regorafenib y en 90 (47%) de los pacientes que recibieron placebo. Dichos eventos adversos fueron atribuidos al tratamiento de estudio en 39 (10%) de los pacientes asignados a regorafenib y en 5 (3%) de los pacientes asignados a placebo. Eventos adversos relacionados con el fármaco tuvieron como consecuencia interrupciones o reducciones de dosis en 202 pacientes (54%) en el grupo de regorafenib y en 20 (10%) del grupo placebo. En 39 pacientes (10%) del grupo de regorafenib se discontinuó el fármaco por eventos adversos relacionados con el fármaco, mientras que en el grupo placebo fue en 7 (4%). Los eventos adversos mas frecuentes que conllevaron la discontinuación del

fármaco fueron aumento en las cifras de AST o ALT y reacción cutánea palmo plantar.

| Evento adverso | Regorafenib (n=374) | | | Placebo (n=193) | | |
|--------------------------------|---------------------|-----------|---------|-----------------|----------|---------|
| | Cualquier grado | Grado 3 | Grado 4 | Cualquier grado | Grado 3 | Grado 4 |
| Cualquier evento adverso | 346 (93%) | 173 (46%) | 14 (4%) | 100 (52%) | 31 (16%) | 1 (1%) |
| Reacción cutánea palmo plantar | 196 (52%) | 47 (13%) | NA | 13 (7%) | 1 (1%) | NA |
| Diarrea | 125 (33%) | 9 (2%) | 0 | 18 (9%) | 0 | 0 |
| Astenia | 110 (29%) | 24 (6%) | NA | 37 (19%) | 3 (2%) | NA |
| Hipertensión | 87 (23%) | 48 (13%) | 1 (<1%) | 9 (5%) | 6 (3%) | 0 |
| Anorexia | 88 (24%) | 10 (3%) | 0 | 12 (6%) | 0 | 0 |
| Aumento de la bilirrubina | 70 (19%) | 24 (6%) | 1 (<1%) | 7 (4%) | 4 (2%) | 0 |
| Aumento AST | 48 (13%) | 16 (4%) | 3 (1%) | 15 (8%) | 9 (5%) | 1 (1%) |
| Mucositis oral | 42 (11%) | 4 (1%) | 0 | 5 (3%) | 1 (1%) | 0 |
| Vómitos | 27 (7%) | 1 (<1%) | 0 | 5 (3%) | 0 | 0 |
| Hipofosfatemia | 22 (6%) | 16 (4%) | 2 (1%) | 2 (1%) | 1 (1%) | 0 |
| Ronquera | 34 (9%) | 0 | NA | 0 | 0 | NA |

Tabla 4. Eventos Adversos más relevantes. NA= no aplica

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

| Tabla 5. Resumen del diseño del estudio: |
|---|
| <p>Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. (6)</p> |
| <p>Resumen del ensayo:</p> <p>Tipo de ensayo clínico: Ensayo clínico fase 3, randomizado, doble ciego, multicéntrico.</p> <p>Nº de pacientes: 843 pacientes cribados. 573 pacientes incluidos y randomizados.</p> <p>Fármaco en investigación: Regorafenib.</p> <p>Control: Placebo.</p> <p>- Objetivos:</p> |

- Objetivo principal: Supervivencia global.

- Objetivos secundarios: Supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión, tasa de respuestas objetivas, tasa de control de la enfermedad.

- Objetivos terciarios: Calidad de vida relacionada con salud.

- Variables:

-Variable principal: Supervivencia global (tiempo des de la randomización hasta la muerte por cualquier causa)

-Variables secundarias: Supervivencia libre de progresión (tiempo des de la randomización a la progresión radiológica o clínica o muerte, por intención de tratar). Tiempo a la progresión (tiempo des de la randomización hasta la progresión radiológica o clínica, por intención de tratar). Tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta parcial o completa). Tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable mantenida al menos 6 semanas).

-Variables terciarias: Calidad de vida relaciona con salud, evaluada mediante los cuestionarios Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-General); FACT-Hepatobiliar, EQ-5D y EQ-VAS.

- Principales criterios de inclusión:

Pacientes con hepatocarcinoma estadio BCLC B o C.
 Progresión radiológica durante el tratamiento con sorafenib.
 Tolerancia previa a sorafenib definida como: haber recibido 400 o mas mg diarios al menos 20 de los 28 días antes de discontinuar.
 Al menos una lesión medible por mRECIST

- Principales criterios de exclusión:

Haber recibido otros tratamientos sistémicos para CHC
 Discontinuación de sorafenib por toxicidad

- Análisis estadístico: Error alfa unilateral de 0.025. Randomización 2:1 (regorafenib: placebo). Asumiendo supervivencia mediana de 8 meses en el grupo de placebo. Se calcula tamaño muestral de 560 pacientes para tener un poder estadístico del 90% para detectar un 43% de incremento en la supervivencia global con regorafenib, comparado con placebo. Para el objetivo primario de supervivencia global, los grupos fueron comparados usando el log-Rank test. La HR de supervivencia global fue calculada usando el modelo estratificado de COX. Se realizó un análisis interino de futilidad después de que el 30% de los eventos hubieron ocurrido.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio:

Referencia:

| Variable | Regorafenib | Placebo | p | HR |
|--|--------------------|------------------|--------------------|---------------------------------|
| Supervivencia Global | 10.6 meses | 7.8 meses | P<0.0001 | HR 0.63 IC95%= 0.50-0.79 |
| <i>Supervivencia libre de progresión</i> | <i>3.1 meses</i> | <i>1.5 meses</i> | <i>P<0.0001</i> | <i>HR 0.43 IC95%= 0.35-0.52</i> |
| <i>Tiempo a la progresión</i> | <i>3.2 meses</i> | <i>1.5 meses</i> | <i>P<0.0001</i> | <i>HR 0.41 IC95%= 0.34-0.51</i> |
| <i>Tasa de respuesta objetiva</i> | <i>11%</i> | <i>8 (4%)</i> | <i>p=0.0047</i> | |
| <i>Tasa de control de la enfermedad</i> | <i>65%</i> | <i>36%</i> | <i>p<0.0001</i> | |

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo clínico RESORCE, ensayo fase 3 que condujo a la aprobación de Regorafenib en segunda línea para pacientes con CHC en progresión a sorafenib, fue un estudio bien diseñado, a doble ciego, randomizado y dotado de una potencia estadística adecuada. El ensayo incluyó análisis de calidad de vida y usó los factores de estratificación oportunos. Fue bien balanceado y reflejó las diferentes etiologías del CHC. Se trata de un estudio positivo tanto en su objetivo principal como en los secundarios, ofreciendo un aumento de la supervivencia global de 2.7 meses, que es estadísticamente significativo. Los resultados del estudio son consistentes en los diferentes subgrupos. Sin embargo, el beneficio en supervivencia global es menos pronunciado en algunos de los subgrupos del estudio (mujeres, pacientes con ECOG 1, pacientes con hepatitis C o consumo de alcohol, pacientes sin enfermedad extrahepática), probablemente a causa del pequeño tamaño muestral de dichos subgrupos.

Con dichos resultados está indicado el tratamiento con regorafenib en aquellos pacientes con CHC que hayan progresado a sorafenib y lo hayan tolerado bien. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la población del estudio fue un grupo seleccionado, en el que no se incluyeron pacientes con comorbilidades cardiovasculares, varices esofágicas o pacientes afectados virus de la hepatitis C o B que requirieran tratamiento. En pacientes dentro de este contexto, no existe evidencia suficiente para administrar el fármaco.

4.3.4. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan el tratamiento con regorafenib en aquellos pacientes en progresión a sorafenib y con Child Pugh A.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

| Nombre | Regorafenib | Nivolumab |
|-------------------------------|--|--|
| Presentación | Stivarga 40 mg | Opdivo concentrado para perfusión 10 mg/ml |
| Posología | 160 mg durante 3 semanas seguidas de una semana de descanso | Administración endovenosa 3mg/kg cada 2 semanas |
| Características diferenciales | Fármaco multitirosin quinasa Aprobación basada en resultados de ensayo clínico fase 3 comparado con placebo | Fármaco antiPD-1 (anticuerpo monoclonal) Aprobación por la FDA basado en los resultados del estudio Checkmate 040 (fase 1/2). |

En septiembre de 2017 Nivolumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento del CHC en progresión o intolerante a sorafenib. Se realizó una aprobación acelerada del fármaco en dicha indicación, basándose en los resultados del estudio Checkmate-040. Un estudio multicéntrico Fase II, abierto, en pacientes con CHC Child Pugh A que hubieran progresado o fueran intolerantes a sorafenib. La tasa de respuesta global fue del 14.3 %, incluyendo 3 respuestas completas y 19 parciales. La duración de la respuesta fue de 3.2 a 38.2 meses y el 91% de los pacientes respondedores tuvieron respuestas de 6 o más meses. Sin embargo, todavía hay pendientes los resultados de ensayos clínicos fase 3. Actualmente hay un ensayo fase 3 en curso (NCT 02576509) que compara Nivolumab versus sorafenib en primera línea para pacientes con CHC.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La FDA y la EMA dieron la aprobación a regorafenib para el tratamiento del CHC que hubiera progresado a sorafenib. Fecha de aprobación FDA: 27/4/17. Fecha de aprobación EMA: 2/08/2017

4.5.2. Categorización

Se recomienda el tratamiento con regorafenib en pacientes afectos de CHC, Child Pugh A, estadio B o C de la BCLC, que no se puedan beneficiar de tratamientos locales y que hayan tolerado tratamiento con sorafenib y hayan progresado a dicho tratamiento.

4.5.3. Innovación

Hasta la obtención de los resultados del estudio RESORCE, todos los ensayos con nuevos fármacos en pacientes con CHC que hubieran progresado a regorafenib no habían sido positivos. Es por esto que regorafenib es el primer fármaco aprobado en pacientes con CHC en progresión a sorafenib, escenario sin tratamiento hasta entonces. Asimismo, este estudio propone que el uso consecutivo de dos inhibidores multitirosina quinasa es efectivo y aporta beneficio en supervivencia.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Aunque diferentes estudios han intentado hallar biomarcadores que permitan mejorar la predicción pronóstica y diagnóstica en CHC, hasta la fecha no se han podido identificar.

Existen estudios exploratorios que correlacionan la toxicidad palmo-plantar con la supervivencia global y el tiempo a la progresión en pacientes con CHC tratados con sorafenib (8). Sin embargo, dicho evento no permite preseleccionar pacientes

que puedan responder mejor a inhibidores multitirosina quinasa dado que el evento se produce tras la administración del fármaco.

En el ensayo clínico RESORCE se planificaron estudios exploratorios retrospectivos que actualmente se están realizando para identificar biomarcadores predictores de respuesta. Entre ellos se está realizando el análisis de miRNA circulantes para definir aquellos miRNA o aquellas firmas asociadas con los objetivos de supervivencia. Asimismo se está realizando una determinación del perfil inmune y una determinación del perfil mutacional.

4.5.5. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Basándonos en los resultados del estudio RESORCE, los pacientes con CHC que han progresado a sorafenib, lo han tolerado y que presentan una función hepática preservada con Child Pugh A, obtiene un incremento en la supervivencia global con el tratamiento con regorafenib de 2.8 meses comparado con los pacientes que reciben placebo. El tratamiento con regorafenib supone el incremento de 0.18 años de vida ajustados por calidad de vida (65 días ajustados por calidad de vida) (9). El coste por ciclo de tratamiento es de 3386.15 euros, por lo que, teniendo en cuenta la duración media de tratamiento de 3.6 meses, el coste por paciente estimado sería de 12190.14 euros.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Los efectos adversos más graves en pacientes tratados con regorafenib son la insuficiencia hepática, la hemorragia, la perforación intestinal y la infección. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados son el dolor, la reacción cutánea palmo-plantar, la astenia, la diarrea, la disminución del apetito, la hipertensión y la infección.

En el estudio RESORCE, los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron la reacción cutánea palmo plantar (51.6% versus 7.3% placebo), diarrea (41.2% versus 15% placebo), anorexia (30.7% versus 14% placebo), hipertensión (30.7% versus 6.2% placebo) y astenia (28.6% versus 24.4% placebo). Los eventos adversos grado 3 más frecuentes en el brazo de regorafenib fueron la hipertensión (14.7% regorafenib versus 4.7% placebo) y la reacción cutánea palmo-plantar (12.3% regorafenib versus 0.5% placebo). Los eventos adversos grado 4 más frecuentes en el brazo de regorafenib fueron el incremento de la lipasa (1.9% en el grupo de regorafenib versus 0% en el grupo de placebo) y el incremento de AST (1.1 % en el grupo de regorafenib versus 1.6% en el grupo de placebo). El perfil de toxicidad de regorafenib en pacientes con CHC es similar a la

conocida por las drogas dirigidas al VEGFR e inhibidores tirosina quinasa en general.

Dado que el estudio RESORCE no incluía pacientes que no hubieran tolerado el tratamiento con sorafenib, no hay datos de seguridad en dichos pacientes. Así como tampoco en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh B) y ECOG PS2.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

| Evento adverso | Regorafenib (n=374) | | Placebo (n=193) | |
|--------------------------------|---------------------|---------|-----------------|---------|
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Cualquier evento adverso | 173 (46%) | 14 (4%) | 31 (16%) | 1 (1%) |
| Reacción cutánea palmo plantar | 47 (13%) | NA | 1 (1%) | NA |
| Diarrea | 9 (2%) | 0 | 0 | 0 |
| Astenia | 24 (6%) | NA | 3 (2%) | NA |
| Hipertensión | 48 (13%) | 1 (<1%) | 6 (3%) | 0 |
| Anorexia | 10 (3%) | 0 | 0 | 0 |
| Aumento de la bilirrubina | 24 (6%) | 1 (<1%) | 4 (2%) | 0 |
| Aumento AST | 16 (4%) | 3 (1%) | 9 (5%) | 1 (1%) |
| Mucositis oral | 4 (1%) | 0 | 1 (1%) | 0 |
| Vómitos | 1 (<1%) | 0 | 0 | 0 |
| Hipofosfatemia | 16 (4%) | 2 (1%) | 1 (1%) | 0 |
| Ronquera | 0 | NA | 0 | NA |

Tabla 7. Resultados de toxicidad grado 3-4 relevantes en el estudio: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. (6)

4.6.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) y los pacientes con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en los

pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que se dispone de escasos datos para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), no es posible proporcionar una recomendación posológica. Se recomienda efectuar una estrecha monitorización de la seguridad global en estos pacientes. No se recomienda el uso de regorafenib en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), dado que regorafenib no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave comparada con pacientes con una función renal normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (de edad igual o superior a 65 años) y los de edades más jóvenes.

Sexo

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los hombres y las mujeres. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición o eficacia entre los pacientes de distintos grupos étnicos. Se observó una incidencia más alta de reacción cutánea mano-pie, anomalías graves en las pruebas de función hepática y disfunción hepática en los pacientes asiáticos (en especial los japoneses) tratados con regorafenib en comparación con los caucásicos. Los pacientes asiáticos tratados con regorafenib en los estudios clínicos eran principalmente de Asia oriental (aproximadamente el 90%). Se dispone de datos limitados sobre regorafenib en la población de pacientes de raza negra. No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia.

5. CONCLUSIONES

El tratamiento con regorafenib ha demostrado proporcionar una mejoría significativa en supervivencia global en aquellos pacientes que han progresado al tratamiento con sorafenib. El estudio pivotal (RESORCE), es un estudio positivo para su objetivo principal,

así como en los objetivos secundarios de supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de la enfermedad.

El aumento en supervivencia global se mantuvo en el análisis de subgrupos pre especificado, sin embargo es menos pronunciado en algunos subgrupos de población como pacientes de sexo femenino, pacientes con ECOG 1, pacientes con hepatitis C o consumo de alcohol así como en ausencia de enfermedad extrahepática. Esto podría ser debido al tamaño muestral limitado de estos subgrupos.

La tasa de respuestas obtenidas en el estudio (11%) es relativamente baja y la mejoría en control de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global es mayormente a cargo de los pacientes que han obtenido estabilización de la enfermedad, por lo que indirectamente indica que el fármaco tendría efecto menor en los síntomas relacionados con la enfermedad. Sin embargo, la tasa de respuesta es más alta en comparación con la tasa de respuesta obtenida con sorafenib, mostrando un potencial mayor efecto farmacológico con regorafenib.

Hay que considerar la frecuencia de eventos adversos en el grupo de tratamiento con regorafenib. En el brazo de regorafenib hubo un 93% de los pacientes que presentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento (versus el 52% en el grupo de placebo), un 46% de los pacientes presentaron un evento adverso grado 3 y un 4% grado 4 (versus un 16% y un 1% en el grupo placebo respectivamente). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento conllevaron interrupciones o reducciones de dosis en el 54% de los pacientes en el grupo de regorafenib y en el 10% de los pacientes en el grupo de placebo y a discontinuar el tratamiento en el 10% de los pacientes en el grupo de regorafenib y en el 4% del grupo placebo.

Asimismo, no existen datos de eficacia ni seguridad de regorafenib en los pacientes que discontinuaron sorafenib por toxicidad o en aquellos pacientes en los que sorafenib fue reducido a dosis menores de 400 mg diarios.

Igualmente, habrá que tener en cuenta que la población afecta de CHC es un grupo muy heterogéneo en cuanto a volumen de enfermedad, presencia de comorbilidades, ECOG, función hepática, función renal y requerimiento de tratamiento para los virus de la hepatitis B y C. Estos casos no están reflejados en el estudio RESORCE, por lo que hay que ser cautos a la hora de prescribir dicho tratamiento en estos subgrupos de pacientes.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Se recomienda el tratamiento con regorafenib en pacientes afectados de CHC, Child Pugh A, estadio B (que no se puedan beneficiar de tratamientos locales) o C de la BCLC, y que hayan tolerado tratamiento con sorafenib y hayan progresado a dicho tratamiento.

No se recomienda el tratamiento con regorafenib en aquellos pacientes con CHC que no hayan tolerado sorafenib, que presenten un ECOG igual o mayor a 2 o una función hepática con Child Pugh B.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
2. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
3. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
4. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):599-641.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
7. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3412-9.
8. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 2014;61(2):318-24.
9. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2017;123(19):3725-31.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe declara no conflicto de intereses