



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

IPT, 50/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018¹

Fecha de corrección: 27 de marzo de 2020

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y se asocia con una alta mortalidad, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). Su incidencia es muy heterogénea, siendo especialmente elevada en países del sudeste asiático y África subsahariana (con más del 80% de los casos).

La incidencia de CHC aumenta con la edad, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (ratio estimado hombre: mujer 2,4:1).

En España, en el año 2015 se diagnosticaron 5.862 casos (4.252 en varones y 1.610 en mujeres), lo que representa un 2,4% de todas las neoplasias (2). La tasa de incidencia ajustada por edad en varones se sitúa en 14,1 por cada 100.000 habitantes y año, superior a la tasa en Europa que es de 11,1 por 100.000 habitantes/año. En mujeres la tasa de incidencia ajustada por edad es de 3,7 por 100.000 habitantes y año (3).

En cuanto a la mortalidad, en el año 2014 el número de fallecidos a causa del CHC en nuestro país fue de 4.536 (3.389 hombres y de 1.650 mujeres) (4).

Globalmente, la infección por el virus de la hepatitis B representa el principal factor de riesgo, especialmente en países menos desarrollados (5). En España, el consumo de alcohol constituye la causa más frecuente de CHC, seguido de la infección por el virus de la hepatitis C (6). En los últimos años la diabetes mellitus, la obesidad y la dislipemia se han relacionado con una mayor mortalidad por CHC. En cualquier caso, el riesgo de CHC va a depender del grado de afectación hepática. Así, en un 80% de los casos, el CHC se desarrolla en el contexto de una cirrosis hepática (7), siendo el CHC la principal causa de muerte en los pacientes con cirrosis (8).

El pronóstico va a depender no solo del estadio tumoral sino también del grado de disfunción hepática y la presencia de síntomas (7). El sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) establece el pronóstico de acuerdo a cinco estadios, que a su vez relaciona con distintas opciones de tratamiento (9). Los estadios muy inicial (BCLC 0 que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada [Child-Pugh A], totalmente asintomáticos, que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni diseminación) e inicial (BCLC A, que comprende a pacientes asintomáticos con función hepática conservada [Child-Pugh A y B] con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos hasta 3 cm de diámetro), son candidatos a tratamientos con intención curativa. Éstos consisten en la resección quirúrgica del tumor, el trasplante hepático o la ablación percutánea (en los casos en los que ninguno de los anteriores pueda llevarse a

cabo), alcanzándose tasas de supervivencia a los 5 años que varían entre el 60% y el 80%. En el estadio intermedio (BCLC B, que incluye a pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado) la quimioembolización transarterial, con agentes como doxorubicina, es una opción de tratamiento. La tasa de supervivencia esperada sin tratamiento en este grupo de pacientes a un año es del 49,6%. En los pacientes del estadio avanzado (BCLC C, pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extrahepática o con afectación leve del estado general) sorafenib, un inhibidor multiquinasa, constituye el estándar de tratamiento. En este grupo de pacientes la supervivencia mediana sin tratamiento es de 4-8 meses (7). Sorafenib también es el estándar de tratamiento en pacientes con un estadio intermedio que progresan tras la quimioembolización transarterial. Por último, los pacientes en un estadio terminal (BCLC D, pacientes con Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como por ejemplo ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea), son pacientes con una afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida, que presentan un mal pronóstico, con medianas de supervivencia que no superan los cuatro meses y en los que la única opción terapéutica posible es aplicar el mejor tratamiento de soporte (9, 10).

La aplicación, en los últimos años de programas de detección precoz ha permitido el diagnóstico en fases más tempranas, donde aún es posible aplicar tratamientos con intención curativa (7). Datos de un estudio realizado en población española, sugieren que alrededor del 45% de los pacientes son diagnosticados en estadios iniciales (6).

REGORAFENIB (STIVARGA®) (11)

Regorafenib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CHC que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

Regorafenib también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico y tumores del estroma gastrointestinal.

Regorafenib se presenta en comprimidos de 40 mg. La dosis recomendada es de 160 mg (4 comprimidos) administrados una vez al día durante 3 semanas, seguido de 1 semana sin tratamiento. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

El tratamiento con regorafenib se debe mantener mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Puede ser necesario realizar interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. La dosis mínima diaria recomendada es de 80 mg.

Únicamente la indicación en CHC será objeto de este informe.

Farmacología (11)

Regorafenib es un fármaco antitumoral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), la metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R).

Regorafenib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por glucuronidación mediada por UGT1A9. Se recomienda evitar la administración conjunta con inhibidores o inductores potentes de dichas enzimas.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

Se han identificado en plasma dos metabolitos principales (M-2 y M-5), que son farmacológicamente activos, y seis metabolitos menores. M-2 también sufre metabolismo por CYP3A4 y glucuronidación por UGT1A9.

Los metabolitos M-2 y M-5 son sustratos débiles de la glicoproteína P. Por su parte, M-5 es sustrato débil de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Eficacia

Los datos de eficacia de regorafenib en el tratamiento del carcinoma hepatocelular proceden de un ensayo clínico fase III pivotal (RESORCE, estudio 15982) y de un ensayo fase II de soporte (estudio 14596).

Estudio RESORCE (12,13)

Fue un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con CHC que habían recibido tratamiento previo con sorafenib.

Los pacientes debían presentar un estadio B ó C según los criterios BCLC). Otros criterios de inclusión fueron un estado de funcionalidad hepática clase A según la escala Child- Pugh, un estado funcional ≤ 1 de acuerdo a la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), una GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², una adecuada función de la médula ósea y una esperanza de vida de al menos tres meses. Los pacientes debían haber presentado progresión radiológica a sorafenib y debían haber recibido la última dosis de sorafenib en las 10 semanas previas a la aleatorización.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales, varices esofágicas con riesgo de sangrado que no estaban siendo tratadas, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (*New York Heart Association* [NYHA] >1), arritmia cardíaca en tratamiento con antiarrítmicos (excepto beta bloqueantes o digoxina) o aquellos con angina inestable, infarto de miocardio o eventos tromboembólicos en los 6 meses previos a la entrada en el estudio. Tampoco se permitió la participación en el estudio de sujetos con proteinuria, derrame pleural o ascitis, heridas no curadas, úlceras o fracturas óseas, cualquier tipo de malabsorción, enfermedad pulmonar intersticial, feocromocitoma o trasplante hepático previo o candidatos a trasplante o pacientes con antecedentes de hemorragia clínicamente importante (grado 3 o superior) en los 30 días previos a la aleatorización. Además, los pacientes debían haber tolerado sorafenib, esto es, no debían haber suspendido el tratamiento con sorafenib por toxicidad o debían haber recibido 400 o más mg diarios al menos 20 de los 28 días antes de discontinuar. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido cualquier otro tratamiento sistémico distinto de sorafenib.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG). Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión (TTP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la tasa de control de la enfermedad (TCE). Otras variables analizadas fueron la duración de la respuesta, la duración de la enfermedad estable y la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante dos cuestionarios, uno específico, FACT-Hep (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary*) y otro genérico, EQ-5D (*EuroQoL five dimensions*). Los cuestionarios de calidad de vida se debían cumplimentar en el momento basal, el primer día de cada ciclo y en la última visita. El cuestionario FACT-Hep consiste en la suma de FACT-G (que incluye 5 subescalas relacionadas con el bienestar) y las subescalas específicas de cáncer hepatobiliar.

Un total de 573 pacientes (población por intención de tratar) fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir tratamiento con regorafenib más el mejor tratamiento de soporte (BSC, de sus siglas en inglés) o placebo más BSC. Regorafenib se administró a una dosis de 160 mg al día, durante 3 semanas consecutivas, de cada

ciclo de cuatro semanas. La misma pauta se utilizó para la administración de placebo.

La aleatorización se estratificó por la región geográfica (Asia vs. resto del mundo), estado funcional ECOG (0 vs. 1), nivel de α -fetoproteína (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml), presencia o ausencia de enfermedad extrahepática y presencia o ausencia de invasión macrovascular.

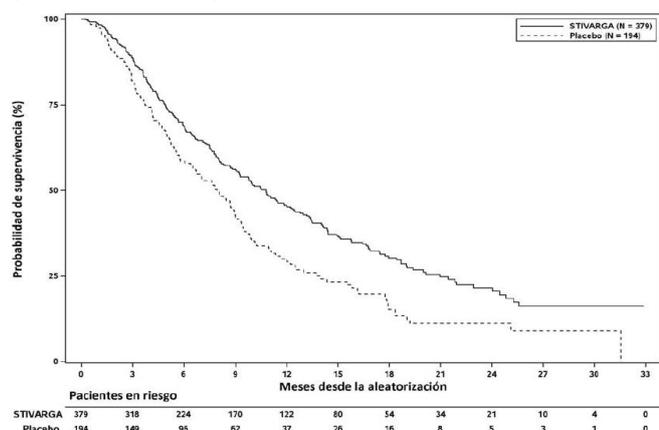
El tratamiento se continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada según Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 o RECIST modificado (mRECIST), progresión clínica (definida como ECOG ≥ 3 o deterioro sintomático, incluyendo deterioro de la función hepática) o toxicidad inaceptable. Los pacientes podían continuar el tratamiento tras la progresión según criterio del investigador si se consideraba que el paciente podía seguir beneficiándose del mismo. No se permitió el cruce de pacientes de un brazo a otro. Los pacientes asignados a placebo podían recibir regorafenib tras el análisis primario.

Las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre ambos brazos de tratamiento, a excepción del porcentaje de pacientes de 65 años o más, que fue superior en el brazo de regorafenib (47,5% vs. 40,2%) y la presencia de enfermedad extrahepática, superior en los asignados al brazo control (69,9% vs. 75,8%). La mediana de edad era de 63 años, el 88% eran hombres, el 36% de raza caucásica y el 41% asiáticos. El 66% tenía un estado funcional ECOG de 0 y el 34% de 1. La mayoría tenía un estadio C de la BCLC (87%) y Child-Pugh clase A (98%). El desarrollo de nuevas lesiones extrahepáticas durante el tratamiento previo con sorafenib se observó en un 40% de los pacientes. Alrededor del 19% no presentaba ni invasión macrovascular ni enfermedad extrahepática. El 65% presentaba estadio IVB de la clasificación TNM y alrededor del 75% tenía cirrosis hepática. Entre las principales causas de desarrollo de hepatocarcinoma destacan la hepatitis B (38%) y el abuso de alcohol (25%). El 15% de los sujetos había recibido radioterapia previa y el 61% embolización transarterial locoregional o procedimientos de infusión de quimioterapia. La mediana de duración del tratamiento previo con sorafenib fue de 7,8 meses en ambos grupos.

Un 19,3% de los pacientes del brazo de regorafenib y el 27,8% del brazo de placebo recibieron algún tratamiento antineoplásico posterior. No se observó desequilibrio entre los grupos en cuanto a los tratamientos recibidos tras el estudio.

En la tabla 1 se recogen los principales resultados de eficacia del ensayo RESORCE y en la figura 1 se representan las curvas de supervivencia global. Con regorafenib se obtuvo un incremento en la mediana de SG de 2,8 meses en comparación con placebo (HR 0,63 [IC 95% 0,5-0,79]).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (estudio RESORCE)



Un 80% de los pacientes completaron los cuestionarios de calidad de vida y aproximadamente el 90% de ellos se consideraron válidos para ser analizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con los cuestionarios EQ-5D y FACT-G. Se observaron diferencias estadísticamente significativas con los cuestionarios FACT-Hep y Trial Outcome Index [TOI consiste en la suma de los dominios bienestar físico (PWB), bienestar funcional (FWB) y la subescala de cáncer hepatobiliar (HCS)]. No obstante, las diferencias eran inferiores a los valores establecidos en la literatura como diferencias mínimas clínicamente relevantes.

Los resultados del análisis de subgrupos en relación con la variable principal, SG, según edad, sexo, región geográfica, niveles de alfa-fetoproteína, Child-Pugh basal, invasión macrovascular y la etiología del CHC por hepatitis B fueron, en líneas generales, consistentes con los obtenidos para la población general.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo RESORCE

	Regorafenib + BSC	Placebo + BSC
Supervivencia global		
Nº eventos (%)	233 (61,5)	140 (72,2)
Mediana, meses (IC 95%)	10,6 (9,1; 12,1)	7,8 (6,3; 8,8)
Hazard ratio (IC 95%)	0,627 (0,50; 0,79)	
Valor-p	0,00002	
TSG 6 meses (IC 95%)	0,68 (0,63; 0,73)	0,58 (0,51; 0,65)
TSG 12 meses (IC 95%)	0,45 (0,40; 0,51)	0,29 (0,22; 0,37)
TSG 24 meses (IC 95%)	0,21 (0,15; 0,26)	0,11 (0,05; 0,17)
Supervivencia libre de progresión*		
Nº eventos (%)	293 (77,3)	181 (93,3)
Mediana, meses (IC 95%)	3,1 (2,8; 4,2)	1,5 (1,4; 1,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,455 (0,37; 0,56)	
Valor-p	0,000001	
Tiempo hasta la progresión*		
Nº eventos (%)	274 (72,3)	173 (89,2)
Mediana, meses (IC 95%)	3,2 (2,9; 4,2)	1,5 (1,4; 1,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,442 (0,36; 0,55)	
Valor-p	0,000001	
Tasa de respuesta objetiva ^{a, *}		

Nº respondedores (%)	40 (10,6)	8 (4,1)
Valor-p (regorafenib vs. placebo)	0,004728	
Tasa de control de la enfermedad ^{b, *}		
Nº respondedores (%)	247 (65,2)	70 (36,1)
Valor-p (regorafenib vs. placebo)	< 0,000001	
Respuesta completa, n	2 (0,5)	0
Respuesta parcial, n	38 (10,0)	8 (4,1)
Enfermedad estable, n	206 (54,4)	62 (32)
Duración de la respuesta		
Mediana, días (IC 95%)	106 (57; 138)	81 (57, A)

BSC: mejor tratamiento de soporte; TSG: tasa de supervivencia global; IC: intervalo de confianza; A: dato censurado, no pudo ser estimado.

a. Respuesta completa + respuesta parcial.

b. Respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable mantenida por 6 semanas.

*Evaluado por el investigador según criterios RECIST modificados.

Estudio de soporte 14596 (12)

Se trata de un ensayo fase II multicéntrico, abierto y no controlado, en el que se incluyeron 36 pacientes con carcinoma hepatocelular, Child-Pugh clase A y que habían presentado progresión radiológica de la enfermedad durante el tratamiento previo con sorafenib. Los pacientes recibieron regorafenib a una dosis de 160 mg al día durante 3 semanas seguido de una semana de descanso.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del ensayo pivotal. La mayoría de los pacientes eran hombres (89%), de raza blanca (72%) y tenían una mediana de edad de 61 años (40-76 años).

El objetivo primario del estudio era evaluar la seguridad de regorafenib. Como variables secundarias se incluyeron la TTP, TRO, TCE y SG.

La TRO alcanzada fue del 2,8% (IC 95% 0,1- 14,5%), en forma de respuestas parciales. Un 69% de los pacientes consiguió la estabilización de la enfermedad. La TCE fue del 72%. Las medianas de SG y TTP fueron 13,8 meses (IC 95%: 9,3 – 18,3) y 4,3 meses (IC 95%: 2,9 – 13,1), respectivamente.

Seguridad (12)

Los datos de seguridad de regorafenib en el CHC proceden fundamentalmente de los 567 pacientes del ensayo RESORCE (población que recibió al menos una dosis de tratamiento), de los que 374 recibieron regorafenib.

La mediana de exposición al tratamiento (incluyendo las interrupciones del mismo) fue de 15,6 semanas (rango: 0,1 - 128,0) para regorafenib y de 8,4 semanas (rango: 0,7 - 119) para placebo.

La mayoría de los pacientes presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento (TEAE, de sus siglas en inglés), de los cuales, el 92,5% en el brazo experimental y el 51,8% en el grupo control, se consideraron relacionados con el tratamiento. Los TEAE más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de regorafenib (vs. placebo) fueron eritrodismesia palmoplantar ("síndrome mano-pie" – 51% vs. 7%), diarrea (41% vs. 15%), hipertensión (31% vs. 6%), disminución del apetito (31% vs. 14%), fatiga (29% vs. 24%), elevación de enzimas hepáticas (25% vs. 20% aspartato aminotransferasa [AST]; 14% vs. 11% alanino aminotransferasa [ALT]), y elevación de bilirrubina en sangre (24% vs. 16%). La mayoría se produjeron durante el primer ciclo de tratamiento.

El 79,7% de los TEAE registrados con regorafenib fueron de grado ≥ 3 , comparado con el 58,5% con placebo. Los EA grado ≥ 3 más frecuentes en el brazo experimental fueron hipertensión (15%),

síndrome mano-pie (12%), incremento de AST (10%), hipofosfatemia (8%), incremento de bilirrubina (7,5%) y fatiga (6%). El 51,9% y 17,6% de los TEAE grado ≥ 3 se consideraron relacionados con el tratamiento.

Entre los efectos adversos de especial interés asociados al tratamiento con regorafenib destacaron los siguientes:

EA cardiacos, eventos isquémicos cardiacos (1,9% regorafenib vs. 0% placebo); arritmias cardiacas (3,7% regorafenib vs. 2,1% placebo), principalmente fibrilación auricular (1,3% regorafenib vs. 0% placebo); e insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo (16,8% regorafenib vs. 14,5% placebo).

EA renales, (16,8% regorafenib vs. 9,3% placebo); sobre todo proteinuria (8,6% regorafenib vs. 1,0% placebo); e insuficiencia renal (1,9% regorafenib vs. 4,1% placebo).

EA hepatobiliares, en el grupo de regorafenib, los EA más frecuentes fueron hiperbilirrubinemia (3,7%), insuficiencia hepática (2,4% con regorafenib vs. 4,7% con placebo), e ictericia (2,1%), elevación de enzimas hepáticas (aumento de ALT: 70% regorafenib vs. 59% placebo y aumento de AST: 93% regorafenib vs. 85% placebo) y bilirrubina (78% y 54% con regorafenib y placebo, respectivamente).

EA relacionados con trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, en el grupo de regorafenib, se observó eritrodisestesia palmoplantar 52%, alopecia 7% y erupción cutánea 5%.

Trastornos vasculares y acontecimientos tromboembólicos, sobre todo hipertensión (30,7% regorafenib vs. 6,2% placebo), la mayoría durante el primer ciclo de tratamiento

EA gastrointestinales, se observaron 6 casos de pancreatitis, 3 de ellos graves; los EAs más frecuentes fueron diarrea (41,2% regorafenib vs. 15,0% placebo) y dolor abdominal (21,1% regorafenib vs. 15,5% placebo), la mayoría de gravedad media a moderada).

EA respiratorios (disnea).

EA metabólicos y nutricionales (disminución del apetito).

Hemorragias, incidencia similar en ambos grupos, 17,6% regorafenib vs. 16,1% placebo), epistaxis, hematuria, hemoptisis).

EA infecciosos, bronquitis (3,7%), nasofaringitis (3,5%) e infecciones del tracto urinario (3,5%), entre las más frecuentes.

Un 44% de los pacientes tratados con regorafenib y el 47% de los que recibieron placebo, presentaron algún efecto adverso grave (EAG), de los que el 10,4% y el 2,6% en los brazos experimental y control, respectivamente, se consideraron relacionados con el tratamiento. En el brazo de regorafenib los EAG relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron deterioro del estado físico, ascitis e insuficiencia hepática. Se registró un mayor número de EAG en los pacientes ≥ 75 años tratados con regorafenib, destacando las alteraciones vasculares, así como infecciones e infestaciones.

Se registraron nueve TEAEs con desenlace mortal dentro de los 30 días tras la última administración de la terapia que se consideraron relacionados con el tratamiento. Dos en el grupo de placebo (insuficiencia hepática aguda) y siete en el brazo de regorafenib (perforación duodenal, meningorragia, shock hemorrágico, encefalopatía hepática, infarto de miocardio, deterioro general del estado físico y muerte).

El tratamiento se suspendió debido a TEAE en un 25% de los pacientes en el brazo de regorafenib y un 19% de los tratados con placebo. En el 10,4% y 3,6% de los casos, para regorafenib y placebo respectivamente, la suspensión de la terapia fue debida a efectos adversos relacionados con el tratamiento, siendo la principal causa entre los pacientes tratados con regorafenib, la eritrodisestesia

palmoplantar (1,9%) y la elevación de AST (2,4%). Por otra parte, el 58,3% y el 29% de los pacientes precisaron interrupciones temporales del tratamiento y un 47,9% y 7,8% reducciones de dosis con regorafenib y placebo, respectivamente. Los TEAE que más frecuentemente conllevaron interrupciones de dosis fueron la eritrodisestesia palmoplantar (11,2%), aumento de bilirrubina sanguínea (5,9%), aumento de AST (5,1%), fatiga (4,5%) y diarrea (4,0%). Adicionalmente, Los principales TEAE que condujeron a reducciones de dosis incluyeron la eritrodisestesia palmoplantar (20,1%) y la diarrea (4,3%).

En los pacientes de origen asiático la incidencia de algunos efectos adversos como eritrodisestesia palmoplantar, elevación de ALT y AST e hipoalbuminemia fue mayor que en los pacientes de raza caucásica.

En el ensayo de RESORCE se registró la pancreatitis (1,6%) como nuevo efecto adverso, no descrito previamente con regorafenib. Se ha registrado también una mayor incidencia de infecciones mortales (1,3% vs. 0 placebo), la mayoría de origen respiratorio y trastornos vasculares mortales (0,8% vs. 0%), aunque en ningún caso se consideraron relacionados con el tratamiento.

DISCUSIÓN

Hasta el momento, el único agente autorizado en Europa en el tratamiento del CHC avanzado era sorafenib. Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que actúa inhibiendo la proliferación y vascularización tumoral. Sorafenib demostró en el ensayo pivotal un incremento de 2,8 meses en la mediana de SG (7,9 meses alcanzados con placebo frente a 10,7 meses con sorafenib; HR 0,69 [IC 95% 0,55-0,87]), en pacientes con CHC avanzado, la mayoría en un estadio C de la BCLC (14, 15).

Regorafenib ha sido autorizado en el tratamiento del CHC, en pacientes que ya han recibido tratamiento previo con sorafenib.

En general, el diseño del estudio RESORCE se considera adecuado, así como el comparador ya que en caso de progresión al tratamiento con sorafenib, no existe ninguna alternativa de tratamiento disponible, más allá de ofrecer al paciente el mejor tratamiento de soporte. Por otra parte, el hecho de que el perfil de seguridad de regorafenib se asocie con efectos secundarios conocidos importantes podría haber comprometido el cegamiento del estudio.

En el ensayo RESORCE, regorafenib consiguió un aumento de 2,8 meses en la mediana de SG comparado con placebo (HR 0,63 [IC 95% 0,5-0,79] (12). El beneficio de regorafenib se observa también en variables como la SLP, con un aumento de 1,6 meses en la mediana de SLP frente a placebo (HR 0,46 [IC 95% 0,37-0,56]). La SLP fue evaluada por los investigadores, no hubo un comité independiente que se encargara de su evaluación.

Este incremento en la supervivencia así como el retraso en la progresión de la enfermedad parecen venir dados en gran parte por la estabilización de la enfermedad más que por la reducción del volumen tumoral, a tenor de las bajas tasas de respuesta observada con regorafenib (11%). Por otro lado, el beneficio parece observarse en mayor medida a partir de los nueve meses de seguimiento, tal y como se desprende del análisis de las curvas de supervivencia (figura 1).

El beneficio del tratamiento con regorafenib frente a placebo se mantiene en la mayoría de los subgrupos analizados, si bien existen algunos subgrupos en los que parece que el efecto pudiese ser menor. Sin embargo, la ausencia de interacción demuestra la consistencia del efecto del fármaco en todos los subgrupos. No obstante, podría existir una posible asociación estadística en las diferencias obtenidas entre los pacientes con/sin enfermedad

extrahepática (p de interacción = 0,056). Según esta, los pacientes con enfermedad extrahepática obtendrían mayor beneficio con regorafenib en términos de SG [HR 0,60 (IC 95% 0,47 - 0,77)] que los pacientes sin enfermedad extrahepática [HR 0,97 (IC 95% 0,63 - 1,48)]. Sin embargo, dichas diferencias no se presentan en los análisis de la SLP y TTP en este subgrupo.

Con todo ello, el beneficio de regorafenib sobre la SG, podría considerarse relevante teniendo en cuenta el contexto y la ausencia, hasta el momento de alternativas terapéuticas para estos pacientes. La población del ensayo RESORCE fue altamente seleccionada. La inclusión de pacientes se limitó a aquellos que toleraron el tratamiento previo con sorafenib y a aquellos con un estado general y función hepática bien conservados (ECOG 0 -1; Child-Pugh A). Por otra parte, no se incluyeron en el ensayo pacientes con varices esofágicas no tratadas o con riesgo de hemorragia. Si bien los pacientes con varices esofágicas deben recibir profilaxis de sangrado, se desconoce el impacto de la no inclusión de estos pacientes en relación a una posible reducción del riesgo de hemorragias. Antes de iniciar tratamiento con regorafenib se debe descartar la existencia de varices esofágicas o tratarlas previamente en caso de que existan (11). Regorafenib no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales, ya que éstos fueron excluidos del ensayo. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en otras neoplasias, la incidencia de metástasis cerebrales es baja en los pacientes con CHC (16). Por todo ello, dada la población altamente seleccionada del ensayo RESORCE, la validez externa del ensayo podría ser limitada.

En este escenario, en el que se busca un efecto paliativo, parece especialmente importante considerar el perfil de seguridad y la tolerabilidad del tratamiento. En este sentido el 92,5% de los pacientes del ensayo RESORCE presentaron algún EA relacionado con el tratamiento con regorafenib, de los que la mitad fueron EA grado 3-4 (frente al 52% del grupo placebo, de los que el 17% fueron EA grado 3-4). Los EA más frecuentes fueron eritrodismesia palmoplantar, diarrea, hipertensión, anorexia, elevación de enzimas hepáticas y de bilirrubina (12). Entre los EAG asociados al tratamiento con regorafenib destacan los trastornos gastrointestinales (2,4%) y aquellos incluidos dentro de la clase “trastornos generales y relacionados con el lugar de administración” (2,1%), entre los que destaca el deterioro general de la salud física.

Las interrupciones temporales del tratamiento (58%), así como las reducciones de dosis (48%) debido a EA relacionados con el tratamiento fueron relativamente frecuentes con regorafenib, si bien el número de sujetos que precisaron la retirada del mismo fue de solo un 10% (12).

En términos generales, los datos de seguridad de regorafenib en CHC están en línea con los ya conocidos para este principio activo, a excepción de los 6 casos de pancreatitis registrados en el ensayo RESORCE, 3 de ellos graves. Al igual que otros inhibidores de tirosina quinasa, regorafenib presenta una toxicidad importante, aunque manejable y dentro de lo esperado para este tipo de fármacos.

Por otro lado, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida entre regorafenib y placebo ni en la escala genérica, ni en la escala específica para CHC.

En este contexto, de situación avanzada de la enfermedad, en el que preservar la calidad de vida del paciente es de gran importancia, la toxicidad asociada a regorafenib resulta problemática (17).

Un aspecto a considerar es que se excluyó del ensayo con regorafenib a los pacientes que hubieran presentado intolerancia al tratamiento previo con sorafenib, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad de regorafenib en este grupo de pacientes. Regorafenib pertenece a la misma clase farmacológica que sorafenib, por tanto, al

incluir solo pacientes que han tolerado sorafenib se han podido infraestimar los EA detectados, especialmente los EAG.

CONCLUSIÓN

Regorafenib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CHC en pacientes previamente tratados con sorafenib con un incremento en la mediana de SG de 2,8 meses comparado con placebo (HR 0,63 [IC 95% 0,5-0,79]). Regorafenib también demostró superioridad frente a placebo en SLP con un incremento en la mediana de 1,6 meses (HR 0,46 [0,37; 0,56]).

Regorafenib ha demostrado eficacia en un contexto en el que actualmente no existen alternativas terapéuticas. Sin embargo, los resultados de eficacia obtenidos pueden considerarse de relevancia clínica modesta. Regorafenib presenta una toxicidad importante, produciendo EA grado ≥ 3 en aproximadamente el 50% de los pacientes en el estudio RESORCE. Las reacciones adversas más frecuentes son la eritrodismesia palmoplantar, diarrea, hipertensión y anorexia. Los EAG relacionados con el tratamiento con regorafenib más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales y trastornos generales, tales como deterioro.

Se desconoce la eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes intolerantes al tratamiento previo con sorafenib, con un estado funcional ECOG ≥ 2 y con función hepática deteriorada (Child-Pugh B o C).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se podría valorar el uso de regorafenib en pacientes con CHC que presenten un estado funcional (ECOG) 0-1, Child-Pugh A y hayan sido pretratados con sorafenib con buena tolerancia al mismo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Stivarga® (regorafenib) en la indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

REFERENCIAS

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391:1301-14.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(7):799-825.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374-403.
4. Las cifras del cáncer en España 2017. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017> (Acceso octubre 2017).
5. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609-16.

6. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el periodo 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(2): 61-71.
7. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146(11):511.e1-511.e22.
8. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43(6):1303-10.
9. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
10. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii41-8.
11. Ficha técnica de Stivarga® (Regorafenib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf (Acceso septiembre 2017).
12. European Public Assessment Report (EPAR) Stivarga® (Regorafenib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002573/WC500234119.pdf (Acceso septiembre 2017).
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, 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. *Lancet*. 2017; 389: 56–66.
14. European Public Assessment Report Nexavar® (sorafenib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000690/WC500027710.pdf (Acceso octubre 2017).
15. Ficha técnica de Nexavar® (sorafenib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06342001/FT_06342001.pdf (Acceso septiembre 2017).
16. Wang S, Wang A, Lin J, Xie Y, Wu L. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues. *Oncotarget*. 2017;8(15):25814-29.
17. HAS, INFARMED et al. Regorafenib indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib. Rapid assessment on other pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: PTJA02 2017. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Regorafenib_Final-Assessment-Report.pdf (Acceso noviembre 2017).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española para el Estudio del Hígado y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.