



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/04032015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en cáncer colorrectal

Fecha de publicación: 4 de marzo de 2015

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más común en Europa y el tercero del mundo, con una tasa de incidencia ajustada por edad en la Unión Europea de 46,3/100.000 habitantes en 2012 (1). En España, la tasa estimada ajustada por edad oscila entre 45-65 nuevos casos por cada 100.000 habitantes para hombres y en 24-36 casos por cada 100.000 habitantes para mujeres, con una mortalidad ajustada por edad de entre 17-26/100.000 y 8-12/100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente (1-3).

La mayoría de los pacientes con CCR tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico y no es frecuente que aparezca en menores de 40 años.

Se han identificado algunos factores de riesgo que se han relacionado con una mayor probabilidad de aparición de CCR. Entre otros, se pueden citar la alimentación, la obesidad, un estilo de vida sedentario, el tabaquismo, la edad, los antecedentes de pólipos colorrectales, de enfermedad inflamatoria intestinal y los antecedentes familiares de CCR.

A nivel histológico, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente, llegando incluso a representar cerca del 95% de los CCR.

Se estima que entre un 20-25% de los pacientes son diagnosticados inicialmente con CCR en estadio metastásico, y que un 20-25% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis durante el tratamiento (4,5).

A la hora de determinar el tratamiento de elección para un paciente con CCR son varios los factores a considerar, como el estado general, las enfermedades concomitantes, el estadio y tipo de tumor, la tolerancia al tratamiento y los factores pronósticos del paciente (son especialmente importantes en estadios avanzados, el estado funcional, el tipo de metástasis y la presencia de determinadas mutaciones). Como regla general y atendiendo al estadio de la enfermedad según clasificación TNM<sup>†</sup>, se pueden establecer las siguientes pautas.

- Estadio 0 (Tis N0 M0): escisión local.
- Estadio I (T1-2 N0 M0): amplia resección quirúrgica. Resección con anastomosis/colectomía.
- Estadio II A, B, C (T3, N0 M0, T4 a-b N0 M0): Resección quirúrgica amplia con anastomosis/colectomía. Se valorará el uso de quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo ± radioterapia (en el caso del cáncer de recto).
- Estadio III (Tx, N1-2, M0): Resección con anastomosis/colectomía seguido de FOLFOX4 o XELOX ± radioterapia (en el caso del cáncer de recto).

En los pacientes con estadio IV (M1) el tratamiento comprende diferentes abordajes en función de la resecabilidad tanto del tumor primario como de las metástasis identificadas. La opción quirúrgica,

farmacológica y radioterápica también pueden ser consideradas desde un punto de vista paliativo.

De manera breve, entre las opciones farmacológicas el tratamiento quimioterápico para el CCR metastásico (CCRM) se basa en la combinación de una fluoropirimidina (5FU) con ácido folínico (LV) y oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI). La opción de capecitabina junto con oxaliplatino (XELOX) es utilizada en determinadas situaciones.

En los últimos años han sido autorizados cuatro medicamentos biológicos que pueden ser administrados en combinación con los esquemas de quimioterapia estándar o en monoterapia en algunos casos. Cetuximab está autorizado en pacientes con RAS no mutado en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán (6).

Panitumumab está autorizado en primera línea en pacientes con RAS no mutado en combinación con FOLFOX, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (7).

Bevacizumab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto (8).

Aflibercept, en combinación con FOLFIRI está autorizado en pacientes con CCRM, que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino (9).

## REGORAFENIB (STIVARGA®)

Regorafenib ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CCRM que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichos tratamientos. Ello incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (10).

Stivarga se presenta como comprimidos de 40 mg recubiertos con película (10).

La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

### Farmacología

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR).

### Eficacia

La eficacia de regorafenib está basada en un único ensayo pivotal Fase III-CORRECT, estudio 14387 (11,12). El estudio CORRECT fue un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ambos brazos incluyeron el mejor cuidado de soporte) en pacientes con CCRM que habían progresado tras el fracaso a terapias estándar.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con CCRM (estadio IV; adenocarcinoma) confirmado a nivel histológico o citológico, estado funcional, según ECOG, de 0-1, expectativa de vida de al menos 3 meses, que presentaran progresión durante o

<sup>†</sup> Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds (2009) TNM Classification of Malignant Tumours (ed 7) (Wiley-Blackwell, West Sussex, United Kingdom)

dentro de los tres meses siguientes a la administración del último tratamiento. Los pacientes tenían que haber recibido fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y cetuximab o panitumumab (KRAS no mutado o desconocido) como tratamientos previos, a menos que estuviesen contraindicados o se hubiesen interrumpido por toxicidad inaceptable. Se incluyeron pacientes tratados con oxaliplatino en adyuvancia que hubieran presentado progresión durante o en los 6 meses tras la finalización de la terapia adyuvante. Si el paciente había presentado progresión tras los 6 meses de la finalización de la adyuvancia, tuvo que ser tratado con una terapia basada en oxaliplatino. Los sujetos con metástasis sintomáticas a nivel del sistema nervioso central fueron excluidos del estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir regorafenib 160 mg una vez al día durante 3 semanas más una de descanso o placebo. Los pacientes fueron estratificados en función de haber recibido previamente bevacizumab (sí/no), el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica ( $\geq 18$  meses vs  $< 18$  meses) y la región geográfica.

El objetivo principal del estudio fue demostrar superioridad de regorafenib frente a placebo en términos de supervivencia global (SG). Para ello se estimó un tamaño de muestra de 690 pacientes con 582 eventos en 32 meses y un HR de 0,75 con una potencia del 90%. Se esperaba una mediana de SG de 4,5 meses para el grupo comparador y una reducción del riesgo de muerte del 33%.

La variable principal del estudio fue la SG. Fueron consideradas como principales variables secundarias la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global [TRG; respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP)], la tasa de control de la enfermedad [TCE; RC+RP+ estabilización de la enfermedad (EE)], la duración de la respuesta (DR) y la calidad de vida.

Tras una rápida inclusión de pacientes, un total de 760 pacientes fueron aleatorizados entre mayo de 2010 y marzo de 2011 (505 pacientes al grupo de regorafenib y 255 al grupo de placebo). Tras la discontinuación del tratamiento, los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o la fecha de corte del estudio (21 de julio de 2011).

Las características basales de los pacientes fueron comparables entre los dos brazos de tratamiento. Cerca de un 98% de los pacientes presentaron histología de adenocarcinoma. Alrededor de un 60% fueron varones, de raza blanca (77-78%) y menores de 65 años (61-65%) con una mediana de 61 años de edad. Entre un 52% a un 57% de los pacientes presentaron un estado funcional según ECOG de 0. El análisis del estado mutacional de KRAS fue posible en un 94,7% y un 98,4% de los pacientes en el grupo de regorafenib y placebo, respectivamente. Un 54,1% y un 61,6% de los sujetos presentaban mutación en KRAS (regorafenib y placebo, respectivamente). Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de diferentes biomarcadores, entre ellos KRAS, con nuevas muestras clínicas; el nuevo análisis del estado mutacional de KRAS fue posible en un 66% de los pacientes. Un 69% de los sujetos presentaban mutación en KRAS y un 31% no presentaban mutación.

Todos los pacientes habían sido tratados previamente con fluoropirimidina, bevacizumab, irinotecan y oxaliplatino. La gran mayoría de los sujetos con KRAS no mutado habían recibido tratamiento con panitumumab y/o cetuximab. Casi un 50% de los pacientes habían recibido cuatro o más líneas de tratamiento para enfermedad metastásica.

Todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis de población por intención de tratar (ITT).

Con fecha 21 de julio de 2011 se llevó a cabo el segundo análisis intermedio previsto, con un 56,8% de los eventos requeridos. Los resultados de SG en este análisis ofrecieron una reducción del riesgo de muerte frente a placebo de aproximadamente un 23% [HR=0,774;

IC95% (0,64-0,94)] con unas medianas de 196 y 151 días para regorafenib y placebo respectivamente. En el segundo análisis intermedio planificado se hizo una enmienda al protocolo, el estudio se detuvo por eficacia, se abrió el ciego y los pacientes del brazo de placebo pasaron a recibir regorafenib. Sólo 4 pacientes del grupo placebo pasaron a recibir regorafenib.

Una posterior actualización de estos datos (SG) a fecha 13 de noviembre de 2011 y un 97% de los eventos requeridos mostró un HR=0,79 (IC95% 0,66-0,94) con unas medianas de SG de 194 y 152 días para regorafenib y placebo respectivamente (ver tabla 1).

Tabla 1: resultados en SG en el estudio CORRECT (fecha de corte 13.11.2011)\*

	Regorafenib N=505	Placebo N=255	Total N=760
Nº (%) de sujetos con evento	369 (73,1%)	197 (77,3%)	566 (74,5%)
Nº (%) de sujetos censurados	136 (26,9%)	58 (22,7%)	194 (25,5%)
HR (regorafenib/placebo) (IC95%)	0,790 (0,664-0,939)		
Mediana en días (IC95%)	194 (177-214)	152 (134-178)	179 (167-197)
Diferencia entre regorafenib-placebo (días)	42 (1,4 meses)		
Tasa de supervivencia a:			
3 meses (IC95%)	0,80 (0,77-0,84)	0,73 (0,67-0,78)	0,78 (0,75-0,81)
6 meses (IC95%)	0,52 (0,48-0,57)	0,43 (0,37-0,50)	0,49 (0,46-0,53)
9 meses (IC95%)	0,35 (0,31-0,40)	0,27 (0,21-0,32)	0,32 (0,29-0,36)
12 meses (IC95%)	0,24 (0,20-0,28)	0,17 (0,11-0,23)	0,22 (0,18-0,25)

\* Informe público de evaluación de Strivarga. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002573/WC500149166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf) (acceso Octubre 2013)

En relación a las principales variables secundarias, los resultados de SLP (según investigador) tomados en el momento del segundo análisis intermedio con el 88% de los eventos requeridos, mostró un HR=0,494 (IC95% 0,42-0,58) con unas medianas de SLP de 59 y 52 días respectivamente.

Los resultados de la TRG (evaluada por el investigador) no mostraron diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento (1% vs 0,4%, regorafenib y placebo, respectivamente). La TCE fue significativamente mejor para los pacientes tratados con regorafenib (41% vs 14,9%). Debido al bajo número de pacientes con respuesta (RC +RP = 5) en el brazo de regorafenib no se pudo determinar la DR.

Los datos sobre calidad de vida en base a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D no revelaron diferencias significativas entre tratamientos. Los porcentajes de pacientes que completaron los cuestionarios fueron del 92%, 79% y 73% a nivel basal, segundo y tercer ciclo respectivamente para EORTC QLQ-C30. Un 93%, 84% y 79% lo hicieron a nivel basal, segundo y tercer ciclo respectivamente para EQ-5D.

Los análisis de sensibilidad no estratificados llevados a cabo tanto en SG como en SLP mostraron la robustez de los resultados, proporcionando unos HR muy similares a los observados en los análisis estratificados de SG y SLP.

Los análisis de subgrupos en SG realizados (demografía, región, tiempo desde el diagnóstico, tratamientos previos, KRAS, características basales) mostraron que los efectos más relevantes se alcanzan en aquellos subgrupos con ausencia de mutación en KRAS [KRAS no mutado: HR 0,65 IC95% (0,48-0,89) vs KRAS mutado: HR 0,87 IC95% (0,67-1,12)] y en colon como tumor primario [colon: HR 0,70 IC95% (0,56-0,89) vs recto: HR 0,95 IC95% (0,63-1,44)]. Los subgrupos analizados según SLP no mostraron diferencias relevantes.

Por último, se analizaron de manera retrospectiva 3 biomarcadores genéticos (KRAS, PIK3CA, BRAF) y 15

biomarcadores no genéticos (ANG-2, IL-6, IL-8, VEGFR-1, TIE-1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A-121, BMP-7, VWF, M-CSF, SDF-1 y TIMP-2). El análisis de los biomarcadores no genéticos no aportó datos lo suficientemente robustos como para poder obtener conclusiones<sup>‡</sup>.

Los resultados en SG para el análisis "de novo" según KRAS mostraron los siguientes resultados; regorafenib/placebo en KRAS no mutado HR: 0,67 [IC95%: 0,41, 1,08] y KRAS- mutado (regorafenib/placebo HR: 0,81 [IC95%: 0,61, 1,09].

## Seguridad

El perfil de seguridad de regorafenib ha sido determinado sobre una base de 7 estudios con un total de 1.269 pacientes (1.145 pacientes oncológicos, 621 con CCR) de los cuales 505 fueron tratados en el estudio pivotal (11).

Considerando toda la información disponible de los distintos ensayos clínicos de regorafenib, las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con regorafenib son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente ( $\geq 30\%$ ) en los pacientes tratados con regorafenib son astenia/fatiga, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, síndrome mano-pie, diarrea, pérdida de peso, infección, hipertensión y disfonía.

Se han descrito como reacciones adversas muy frecuentes ( $>10\%$ ): infección, trombocitopenia, anemia, disminución del apetito, cefalea, hemorragia (con algunos casos fatales), hipertensión, disfonía, diarrea, estomatitis, hiperbilirrubinemia, síndrome mano-pie, exantema, astenia/fatiga, dolor, fiebre, mucositis y pérdida de peso.

Entre las reacciones adversas de especial interés, cabe resaltar que se produjo lesión hepática grave inducida por fármacos con desenlace fatal en 3 pacientes (uno de ellos dentro del estudio CORRECT) de los más de 1.100 pacientes tratados con regorafenib en todos los ensayos clínicos (0,3%).

Según los datos del estudio pivotal, los pacientes recibieron una media real de 8,85 semanas de tratamiento con regorafenib y 6,29 semanas en el caso de placebo. La dosis media real diaria fue de  $147,13 \pm 18,64$  mg.

Un 75,6% de los pacientes tratados con regorafenib (378 sujetos) en el estudio CORRECT experimentaron alguna modificación de la dosis. Un 20% (n=100) de los pacientes en el brazo de regorafenib tuvieron reducción de la dosis, mientras que en un 70,4% (n=352) de los pacientes se tuvo que interrumpir la administración del medicamento (ver tabla 2).

Tabla 2: exposición a los tratamientos en el estudio CORRECT\*

	Regorafenib N=500	Placebo N=255
Tiempo medio real de tratamiento (semanas)	8,85±8,78	6,29±3,79
Dosis diaria media real (mg)	147,13±18,64	159,25±4,85
Pacientes con alguna modificación de la dosis, n(%)	378 (75,6%)	97 (38,3%)
Pacientes con cualquier reducción de la dosis, n (%)	100 (20%)	8 (3,2%)
Pacientes con cualquier interrupción de la dosis, n (%)	352 (70,4%)	95 (37,5%)

\* Informe público de evaluación de Sivarga. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002573/WC500149166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf) (acceso Octubre 2013)

En el estudio pivotal, un 99,6% (n=498) y un 96,8% (n=245) de los pacientes en el brazo de regorafenib y placebo, respectivamente,

experimentaron algún acontecimiento adverso (AA) de los que un 93% y un 61% fue relacionado con el tratamiento (regorafenib y placebo, respectivamente).

Del total de AAs, un 56% (n=280) en el grupo de regorafenib y un 26,5% (n=67) en el grupo placebo fueron grado 3, siendo grado 4 un 8,6% (n=43) y un 7,9% (n=20), respectivamente. Un 43,8% (n=219) y un 39,5% (n=100) fueron catalogados como graves [(11,8% vs 3,6%) para AAs graves relacionados con el tratamiento, regorafenib y placebo, respectivamente]. De estos, un 17,6% (n=88) en el brazo de regorafenib condujeron a una discontinuación permanente del tratamiento frente a un 12,6% (n=32) en el grupo tratado con placebo. Un 66,6% (n=333) de los pacientes aleatorizados a regorafenib experimentaron algún AA que provocó una modificación de la dosis (22,5%, n=57 en placebo).

Los AAs grado 3 relacionados más frecuentemente con regorafenib comparado con placebo fueron el síndrome mano-pie (16,6% vs 0,4%), la diarrea (8,2% vs 2,0%), la hipertensión (7,6% vs 0,8%), la fatiga (15,5% vs 8,3%), el rash (5,8% vs 0,4%), la mucositis (3,2% vs 0%), las anomalías en el recuento de plaquetas (3,2% vs 0,4%), la anomalía de la hemoglobina (5,4% vs 3,2%), la hiperbilirrubinemia (6,8% vs 4,3%), los incrementos de la AST (2,4% vs 1,2%) y el dolor abdominal (9,8% vs 5,7%). La mayor parte de los AAs asociados a regorafenib suelen aparecer en los dos primeros ciclos de tratamiento.

Los acontecimientos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento descritos más frecuentemente en el estudio CORRECT se describen en la tabla 3.

Tabla 3: efectos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio CORRECT\*

	Regorafenib N=500	Placebo N=225
Síndrome palmo-plantar	44,6%	7,1%
Diarrea	33,8%	8,3%
disminución del apetito	30,4%	15,4%
Fatiga	29,0%	19,4%
Disfonía	28,4%	5,5%
Hipertensión	27,8%	5,9%
Astenia	19,8%	8,7%
Rash	19,6%	2,4%
Estomatitis	16,4%	2,4%
Mucositis	15,2%	1,2%
Nauseas	14,4%	11,1%
Pérdida de peso	13,8%	2,4%
Pirexia	10,4%	2,4%

\* Informe público de evaluación de Sivarga. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002573/WC500149166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf) (acceso Octubre 2013)

En el mismo estudio principal, la incidencia global de hemorragia fue del 21,4% en los pacientes tratados con regorafenib, frente al 7,5% en los que recibieron el placebo. Se observaron infecciones con mayor frecuencia en los pacientes tratados con regorafenib que en los que recibieron placebo (todos los grados: 30,8% frente a 17,0%). La mayoría de las infecciones de los pacientes tratados con regorafenib fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 22,0%). La incidencia global de proteinuria surgida durante el tratamiento fue del 7,4% en los pacientes tratados con regorafenib, frente al 2,4% en los que recibieron el placebo. De estos acontecimientos, el 40,5% de los del grupo tratado con regorafenib y el 66,7% de los del grupo tratado con placebo se han notificado como no recuperados/no resueltos.

‡ Datos confidenciales no mostrados.



Los análisis de la hormona estimulante del tiroides (TSH) mostraron resultados > LSN con posterioridad a la situación basal en el 23,1% de los pacientes del grupo tratado con regorafenib y en el 13,3% de los del grupo tratado con placebo.

Aunque no se observaron diferencias en los eventos de muerte por toxicidad, el porcentaje de eventos adversos graves fue superior en pacientes mayores de 65 años (9,8% en <65; 15,5% en 65-74; 13,2% en 75-84).

Por último, el tratamiento con regorafenib no parece estar relacionado con un mayor riesgo de muerte, ya que según los datos del estudio pivotal, las muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad representaron el 2,4% (n=6) y el 2,2% (n=11) para placebo y regorafenib, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El tratamiento del CCRm ha conseguido en los últimos años un incremento sustancial en la esperanza de vida asociada a los nuevos medicamentos, llegando a doblar la mediana de supervivencia desde los 12 meses en el año 2000 (13) hasta los 21-26 meses con los últimos tratamientos autorizados (14-16).

A día de hoy, el tratamiento de elección, tanto para la primera como para la segunda línea, incluye irinotecan u oxaliplatino, cada uno de ellos en combinación con 5FU/LV (FOLFIRI y FOLFOX, respectivamente). La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, junto con los anticuerpos cetuximab y panitumumab en pacientes con KRAS no mutado, han aportado avances en el arsenal terapéutico disponible en CCR. Tras fallo o ausencia de idoneidad a todas estas terapias, no existe a fecha de elaboración de este informe, ningún tratamiento autorizado para pacientes con CCRm, lo cual se traduce en una necesidad no cubierta para aquellos pacientes que a pesar de haber agotado todas las alternativas posibles y presentando un buen estado general, no disponen de opciones terapéuticas.

El estudio CORRECT, ha mostrado un aumento en la mediana de la SG de 1,4 meses frente a placebo. Este efecto sobre la supervivencia general parece robusto a tenor de los resultados en los distintos subgrupos analizados. Además, la actividad antitumoral del producto parece demostrada, al menos, según la tasa de control de la enfermedad. Por otro lado, el efecto de regorafenib sobre el tumor no parece provocar cambios sustanciales en el mismo. No se observa una disminución de la masa tumoral y la respuesta vista en términos de TCE se debe fundamentalmente a la estabilización del mismo, sin apenas resultados en respuestas parciales o completas. Esta aparente débil actividad antitumoral está también reflejada en la variable de la SLP. Así, tal y como se puede apreciar en los datos de progresión en función del tiempo, la mitad de los pacientes ya habían progresado cuando la primera evaluación del tumor se llevo a cabo (8 semanas) provocando una ausencia de diferencias en la mediana de SLP entre los dos brazos del estudio. No obstante, según algunos autores (17,18) los criterios RECIST no serían los más indicados a la hora de evaluar la progresión tumoral en determinados casos y, por tanto, los resultados de SLP podrían no estar mostrando el verdadero efecto de regorafenib sobre la progresión. De hecho, considerando la relativa ausencia de respuestas parciales y completas pero si la presencia de estabilizaciones, se ha postulado que regorafenib podría estar impidiendo en cierta manera el crecimiento acelerado del tumor, que es tan característico en fases avanzadas. En cualquier caso, con los datos publicados y según la metodología comúnmente aceptada para determinar la progresión del tumor, en más de la mitad de los pacientes regorafenib no mostró ningún beneficio en términos de retraso de la progresión del tumor, si bien es importante señalar que a los 5 meses, aproximadamente un 20% de los pacientes tratados

con regorafenib continuaban vivos y libres de progresión, lo cual es relevante. Esta tasa de SLP, cae hasta el 13% a los 6 meses y al 5% a los 9 meses, todo ello con tasas del 2,1% y el 1% para placebo a los 6 y 9 meses, respectivamente.

Si existe un efecto relevante sobre la progresión tumoral, no parece reflejarse en la expectativa de vida, ya que según el porcentaje de pacientes vivos a distintos tiempos (3, 6, 9 y 12 meses), la diferencia entre los tratados con regorafenib respecto a placebo no supera en ningún caso el 10%, lo cual parece estar resaltando la discutible relevancia clínica del efecto sobre la SG, con tan solo 1,4 meses de diferencia. No obstante, la ganancia de apenas un mes y medio no es algo nuevo en los últimos tratamientos de CCR (19-20).

Ante este modesto efecto sobre la supervivencia, merece la pena prestar atención a los datos sobre la calidad de vida de los pacientes, ya que si bien la ganancia en supervivencia es escasa, una mejora en la calidad de vida, especialmente considerando que regorafenib está autorizado tras fracaso a terapias disponibles, sería valorada positivamente. Aún así, no se han demostrado diferencias entre los distintos cuestionarios empleados en el estudio pivotal, por lo que el pequeño efecto observado en SG y el controvertido dato sobre SLP, no se traducen en un beneficio perceptible para el paciente.

Una de las posibles explicaciones a esta ausencia de una mejora en la calidad de vida se podría encontrar en la tolerabilidad y perfil de seguridad. Así, más de la mitad de los pacientes expuestos a regorafenib experimentaron un efecto adverso grado 3 relacionado con el medicamento, consistente principalmente en el síndrome mano-pie, diarrea, hipertensión, fatiga, rash y mucositis. Significativo es también el mayor porcentaje de pacientes con modificaciones, reducciones e interrupciones de dosis en el grupo de regorafenib.

El ensayo CORRECT utilizó medidas estándar de calidad de vida, validadas en pacientes con cáncer, para evaluar el impacto del tratamiento con regorafenib en la calidad de vida de los pacientes. Aunque el EORTC QLQ-30 y el EQ-5D no abordan algunos de los eventos adversos típicamente asociados con regorafenib (por ejemplo, eritrodisestesia palmoplantar), en ausencia de instrumentos validados más específicos, la aproximación se considera válida.

En conjunto, todo parece indicar que el tratamiento con regorafenib produce un beneficio en SG que si bien es considerado estadísticamente significativo, su relevancia clínica es discreta. Este beneficio en expectativa de vida no se acompaña de ningún cambio en términos de reducción de la masa tumoral, ni en mejoras en la calidad de vida del paciente, indicando su perfil de toxicidad que el fármaco no es bien tolerado.

Ante este hecho es necesario intentar identificar mejor la población diana para optimizar el tratamiento, maximizando el beneficio y reduciendo, o al menos, contrarrestando la toxicidad asociada.

En función de los subgrupos analizados para la variable principal (en SLP no existen subgrupos especialmente relevantes) llaman la atención los resultados en función de la mutación en KRAS y la localización del tumor primario (colon/recto). En estos subgrupos la reducción en el riesgo de muerte se eleva hasta un 35% y 30%, frente a KRAS no mutado y colon, respectivamente. Estos datos, pese a ser relevantes desde la perspectiva de justificar el tratamiento en aquellos pacientes con mayores expectativas de mejora, deben ser considerados cautelosamente, dado primero el carácter exploratorio que cualquier análisis de subgrupos posee y especialmente en este caso, debido a los posibles desequilibrios que pudiesen existir en factores pronóstico/características basales de estas subpoblaciones, puesto que estos dos subgrupos no fueron estratos en la aleatorización. En lo concerniente a la plausibilidad biológica de un

efecto diferencial de regorafenib en función de la mutación en KRAS y localización del tumor primario, si bien se ha descrito una mayor presencia de mutaciones KRAS en colon, no se ha observado una relación directa de este efecto en los datos del estudio, fundamentalmente debido al bajo número de muestras. También conviene señalar que a priori no parece existir ninguna razón por la cual regorafenib se comporte de manera diferencial en función de la localización del tumor (colon/recto) y que más bien el efecto observado según localización anatómica podría ser debido al azar o a diferencias en las características basales de los pacientes.

En relación al estado mutacional de KRAS, se obtuvieron muestras de tejido [239 pacientes (31%)] y ADN plasmático [503 pacientes (66%)] con el fin de evaluar el efecto de este biomarcador sobre la supervivencia. Si bien el número de los nuevos análisis no fue tan extenso como en los realizados al inicio del estudio, el empleo de estas muestras al ser más recientes permitió dar robustez a los resultados previamente obtenidos. Los resultados mostraron un mejor resultado en SG para los pacientes con KRAS no mutado. Por otro lado, los resultados en SG no se correlacionan con aquellos obtenidos en SLP, en donde tanto los mutados como los no mutados parecen obtener un beneficio similar. A este respecto, los datos de SLP en estos subgrupos siguen la misma tendencia que en la población total del estudio (HR positivo pero con progresión en más de la mitad de los pacientes en el primer análisis de progresión a las 8 semanas).

Las diferencias observadas en función de la mutación KRAS en relación a la supervivencia, no se manifiestan (de manera significativa) ni en cuanto al perfil de seguridad y en calidad de vida, por lo que se desprende que no están ligadas a una peor tolerabilidad del medicamento en el subgrupo de pacientes con mutación en KRAS.

Una posible explicación de este efecto sobre la SG en aquellos pacientes con presencia de la mutación, podría estar relacionada con los tratamientos que recibieron los pacientes una vez que progresaron. Ciertamente, en el subgrupo de KRAS mutado, un mayor porcentaje de pacientes pertenecientes al brazo de placebo recibieron tratamientos posteriores (33,1% vs 24,9%). No obstante, también debe ser tenido en cuenta que la población reclutada en este ensayo clínico había ya recibido todas las opciones disponibles de tratamiento, por lo que no parece plausible atribuir a las líneas posteriores un efecto de tal magnitud que pueda modificar la supervivencia. Además, y para resaltar este hecho, en un análisis llevado a cabo a posteriori sobre la SG censurando aquellos pacientes que recibieron tratamientos tras la progresión del tumor, no se observaron diferencias respecto al análisis principal llevado a cabo a fecha 21 de julio de 2011, el cual es el más adecuado a la hora de comparar los resultados debido a que es sobre el que se censuraron los pacientes [HR= 0,695 IC95% (0,559; 0,865) vs HR=0,774 IC95% (0,64-0,94)].

En un intento de arrojar un poco más de luz sobre la relevancia del hallazgo según mutación KRAS y, a la vez, intentando buscar algún subgrupo de pacientes con mejores resultados y/o mejor tolerabilidad, se realizó un análisis en función de la progresión temprana del tumor (punto de corte en 8 semanas, el cual fue el momento del primer análisis de progresión). Este análisis sugirió que aquellos pacientes que evidenciaron progresión en las primeras 8 semanas de tratamiento, el uso de regorafenib estaba asociado a un hipotético efecto negativo en términos de SG [HR= 1,21 IC95%(0,99-1,47)]. Este supuesto efecto sobre la SG en los pacientes que progresan tempranamente (< 8 semanas) se observó también en aquellos pacientes con mutación en KRAS (HR 1,34, IC 95% 1,01-1,78). En otras palabras, los pacientes con mutación en KRAS podrían obtener una menor ganancia en supervivencia al ser tratados con regorafenib y que este efecto sería hipotéticamente más

marcado en aquellos con una rápida progresión tras el inicio del tratamiento. Frente a estos hallazgos llevados a cabo en función del tiempo de la progresión, habría que añadir que todos los análisis realizados fueron no aleatorizados, por lo que es probable que existan factores pronóstico y/o características basales que estén influyendo en el resultado. Adicionalmente, aquellos pacientes del grupo de regorafenib que progresan rápidamente (< 8 semanas) tendrán con toda probabilidad un peor pronóstico que los mismos pacientes (< 8 semanas) asignados al grupo placebo, por lo que resulta difícil poder establecer conclusiones claras a este respecto.

Con el fin de aclarar el papel de la mutación en KRAS en el efecto de regorafenib, la compañía presentará los datos de dos estudios clínicos, uno de los cuales ya está en marcha, en los que se explorará si la presencia de la mutación puede predecir la respuesta a regorafenib (10).

Por último, hay que señalar que el resto de biomarcadores no produjo ningún resultado que señalase con cierto grado de fiabilidad un subgrupo de pacientes en los que el tratamiento con regorafenib provocase una mayor respuesta y/o menores problemas de toxicidad.

Stivarga recibió por parte de la Comisión Europea la autorización de comercialización el 26 de agosto de 2013. El balance beneficio/riesgo fue considerado positivo pese al modesto resultado en términos de SG (1,4 meses de diferencia). Se consideró que debido al lugar en el arsenal terapéutico que ocuparía regorafenib (tras fracaso a terapias disponibles) el beneficio mostrado en esta población superaba el potencial riesgo asociado a su uso. Sin embargo, con los datos disponibles en este momento no es posible identificar al subgrupo de pacientes en los que pueda maximizarse la eficacia y/o reducir el riesgo. Este fármaco puede representar una opción de tratamiento en aquellos pacientes con un estado funcional según ECOG de 0-1, una expectativa de vida de al menos 3 meses y, además, cumplir los criterios de acceso al ensayo clínico de regorafenib:

- Pacientes adultos con CCRm previamente tratados con las terapias disponibles. Esto incluye necesariamente quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y cetuximab o panitumumab (RAS no mutado) a menos que estuviese contraindicado o se hubiese interrumpido el tratamiento por toxicidad inaceptable.
- Haber experimentado progresión durante o dentro de los tres meses siguientes a la administración de la última terapia.
- Los pacientes tratados con oxaliplatino en adyuvancia tienen que haber progresado durante o en los 6 meses tras la finalización de la terapia adyuvante. Si el paciente ha progresado tras los 6 meses de la finalización de la adyuvancia, deberá haber sido retratado con una terapia basada en oxaliplatino.

No existen datos en pacientes con metástasis cerebrales como para recomendar su uso.

Es necesario conocer el estado mutacional del gen KRAS antes de la primera administración de regorafenib. Es importante que un laboratorio con experiencia emplee un método validado. En aquellos pacientes con mutación confirmada en KRAS que pudieran ser candidatos a regorafenib, se deberá valorar especialmente la relación beneficio/riesgo esperada, ya que no puede descartarse una menor eficacia en esta población con un aumento de la toxicidad asociada al tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Regorafenib ha demostrado un efecto marginal en el aumento de la supervivencia general con un elevado riesgo de efectos adversos y sin ninguna mejora en la calidad de vida del paciente.

El análisis de los datos disponibles no ha permitido el hallazgo de ningún subgrupo de pacientes donde se pueda maximizar el beneficio y/o reducir la toxicidad asociada.

## GLOSARIO

**BRAF** (serine/threonine-protein kinase B-Raf; en inglés): gen que codifica a la proteína B-Raf.

**EGFR** (epidermal growth factor receptor; por sus siglas en inglés): receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**FGFR** (Fibroblast growth factor receptors; por sus siglas en inglés): conjunto de receptores que se unen a la familia de proteínas conocidas como factor de crecimiento de fibroblasto.

**FOLFIRI**: Irinotecán (180 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el día 1; leucovorin (ác. folínico) (400 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el día 1; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) como dosis de ataque el día 1; luego, 5-FU (2.400–3.000 mg/m<sup>2</sup>) mediante bomba ambulatoria administrada durante 46 horas cada dos semanas

**FOLFOX4**: Oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el primer día; leucovorin (ác. folínico) (200 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas los días 1 y 2; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) como dosis de ataque; luego, 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) mediante bomba ambulatoria administrada durante 22 horas los días 1 y 2 cada dos semanas.

**KIT**: gen "v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog" que codifica a una familia de proteínas tirosin quinasa.

**KRAS** (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue; por sus siglas en inglés): oncogen implicado en la oncogénesis, supervivencia celular y angiogénesis.

**PDGFR** (Platelet-derived growth factor receptors; por sus siglas en inglés): receptor tirosin quinasa de la superficie celular.

**RAF**: proto-oncogen serina/treonina-proteína quinasa involucrado en la vía de señalización de la mayoría de los receptores de tirosin quinasa.

**RET** (REarranged during Transfection; por sus siglas en inglés): proto-oncogen que codifica un receptor de tirosin quinasa expresado en tejidos y tumores derivados de la cresta neural.

**VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor; por sus siglas en inglés): factor de crecimiento endotelial vascular.

**XELOX**: Capecitabina oral (1.000 mg/m<sup>2</sup>) dos veces por día por 14 días, más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 cada tres semanas.

## REFERENCIAS

1. 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 Apr;49(6):1374-403.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso Octubre 2013)
3. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer

incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 3).

4. Schmol HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2479-516

5. Van Cutsem E, Nordlinger B. & Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010 21 (suppl 5): v93-v97

6. Ficha Técnica de Erbitux [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (acceso octubre 2013)

7. Ficha Técnica de Vectibix [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf) (acceso octubre 2013)

8. Ficha Técnica de Avastin [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf) (acceso octubre 2013)

9. Ficha Técnica de Zaltrap. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002532/WC500139484.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf) (acceso Octubre 2013)

10. Ficha Técnica de Stivarga. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf) (acceso Octubre 2013)

11. Informe público de evaluación de Stivarga. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002573/WC500149166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf) (acceso Octubre 2013)

12. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.

13. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al, for the Irinotecan Study Group. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–14.

14. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–705

15. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9

16. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34



17. Ricotta R, Sartore-Bianchi A, Verrioli A, Vanzulli A, Siena S. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. Lancet. 2013 May 4;381(9877):1537.

18. Thierry A, André T, Raymond E, de Gramont A. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. Lancet. 2013 May 4;381(9877):1536-7

19. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:29–37.

20. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:3499–3506

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

**Ana Ruiz Casado**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.