



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE REGORAFENIB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A SORAFENIB



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, con progresión de enfermedad a sorafenib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

AUC	Área bajo la curva
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CP	Child-Pugh
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guías de práctica clínica
HC	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratios</i>
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
MA	Meta-análisis
MTSP	Mejor terapia de soporte paliativo
MMC	Media de mínimos cuadrados
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE REGORAFENIB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD A SORAFENIB

QALY	Quality-adjusted life year
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	11
A. ANTECEDENTES.....	11
B. ASPECTOS GENERALES.....	13
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: REGORAFENIB.....	13
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
IV. RESULTADOS.....	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i. Guías de práctica clínica.....	20
ii. Evaluación de tecnologías sanitarias.....	25
iii. Ensayos clínicos.....	30
V. DISCUSIÓN.....	40
VI. CONCLUSIONES.....	46
VII. RECOMENDACIONES.....	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
IX. ANEXO.....	53
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	53
X. MATERIA SUPLEMENTARIO.....	54



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los aspectos generales del hepatocarcinoma (HC) se detallan a profundidad en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, y N.º 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. En breve, el HC es la principal forma de cáncer hepático primario a nivel mundial. En sus estadios avanzados, sólo sorafenib ha demostrado prolongar la supervivencia global (SG) de este grupo de pacientes, por lo que es el único tratamiento sistémico de primera línea aprobado para esta condición.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con sorafenib como tratamiento sistémico de primera línea de los pacientes con HC avanzado. Luego de progresión a sorafenib, se ofrece la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP). Así, los especialistas solicitaron la evaluación de uso de regorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa, bajo la hipótesis de que ofrecería beneficio adicional a la MTSP, en el tratamiento de los pacientes con HC avanzado que progresan a sorafenib.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura a setiembre del 2019, se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) de Europa; tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, de la *Scottish Medicine Consortium* (SMC) de Escocia, y de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido; y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) RESORCE, como evidencia científica para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar.
- En general, las tres GPC de la NCCN, de la ESMO y de la EASL recomiendan a regorafenib como tratamiento de elección para los pacientes comprendidos en la pregunta PICO, con un alto nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación. Respecto a la MTSP, en general, las tres GPC la recomiendan como tratamiento alternativo de esta misma población que se encuentran en estadios terminales o que no son candidatos para trasplante hepático, con un bajo nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación.
- Con respecto a las ETS, todas indicaron que el uso de regorafenib, en comparación con la MTSP, no era una intervención costo-efectiva en sus respectivos sistemas sanitarios para una población que calza de forma exacta a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. No obstante, los



miembros de los paneles de la NICE y de la SMC aprobaron regorafenib luego de acuerdos comerciales con la empresa que lo manufactura (*Bayer*) y luego de evaluarlo bajo el proceso de tratamiento para el final de la vida, el cual aumenta el umbral de pago de los índices de costo-efectividad. Por otro lado, los miembros del panel de la CADTH no recomendaron su aprobación sino hasta que la empresa presente una mejor propuesta económica.



- Todas las GPC y ETS mencionadas basaron sus recomendaciones respecto al uso de regorafenib en los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) RESORCE, un estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico, financiado por *Bayer*., que evaluó la eficacia y seguridad de regorafenib vs. placebo en 573 pacientes con HC avanzado que progresaron al uso de sorafenib, y que fue incluido como evidencia directa para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar.



- El análisis primario del ECA RESORCE fue publicado por Bruix et al. (2017a), y mostró que, luego de una mediana de seguimiento de 7.0 meses, los pacientes asignados a regorafenib, en comparación con el placebo, presentaron un aumento estadísticamente significativo de la SG de 2.8 meses (medianas de 10.6 vs. 7.8 meses), y una reducción del 15 % en el riesgo relativo (RR) de muerte (RR 0.85, $p = 0.0124$, cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI). Asimismo, la siguiente publicación de Bruix et al. (2017b), que corresponde a los resultados de SG del ECA RESORCE luego de un año de seguimiento al corte de la *data* de la primera publicación de Bruix et al. (2017a), mostró hallazgos consistentes, en decir, un aumento de 2.8 meses de la SG (medianas de 10.7 vs. 7.9 meses) y una reducción del 12 % del RR de muerte (RR 0.88, $p = 0.0027$, cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI). Cabe notar que sorafenib fue incluido como tratamiento de primera línea de los pacientes con HC avanzado, luego de haber probado una mejora similar de 2.8 meses en la SG frente a la MTSP. Es decir, en el ECA SHARP, un estudio de fase III que comparó sorafenib vs. placebo como tratamiento de primera línea de pacientes con HC avanzado que recibían la MTSP, se evidenció que sorafenib aumentó la SG en 2.8 meses (medianas de 10.7 vs. 7.9 meses), y redujo en un 11 % la tasa de sobrevida al año.



- Respecto a los resultados de calidad de vida, éstos no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento respecto a ninguno de los cuestionarios aplicados durante el desarrollo del estudio. Además, los resultados de seguridad mostraron que regorafenib sería un medicamento tolerable para los pacientes con HC avanzado, en vista que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los eventos adversos (EA) serios, EA de grado 4, EA fatales y discontinuación del tratamiento por EA. Si bien se encontraron

diferencias respecto a los EA totales, EA emergentes durante el tratamiento y EA de grado 3, con resultados desfavorables para el grupo regorafenib, éstos EA fueron manejables y esperables con el uso de medicamentos tipo inhibidores de la tirosina quinasa, con un perfil de seguridad similar al observado con sorafenib en el ECA SHARP.



- Con respecto a los resultados de sobrevida libre de progresión (SLP) del ECA RESORCE, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, pero sin relevancia clínica, a favor de regorafenib (medianas de 3.1 vs. 1.5 meses). Es necesario tener en cuenta que, en un dictamen metodológico previo, el IETSI determinó que no era posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado válido de los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG o calidad de vida en los pacientes con HC metastásico (Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). Así, se tiene una incertidumbre alrededor del beneficio clínico en el que se traducirían las diferencias en la SLP con regorafenib, comparado con la MTSP, en términos de desenlace de relevancia clínica (SG y calidad de vida), para la población de la pregunta PICO.



- Antes de extrapolar los datos del ECA RESORCE a la población de la pregunta PICO, es necesario conocer las ventajas y limitaciones del análisis llevado a cabo por los autores. Por un lado, se tiene una serie de amenazas a la validez interna del estudio, al encontrarse la posibilidad de introducción de riesgo de sesgo de detección, de realización y de desgaste en la evaluación de los desenlaces de eficacia. Los dos primeros se darían como consecuencia de la pérdida del doble ciego durante el desarrollo del estudio, al presentarse una gran proporción de pacientes con el EA eritrodisestesia palmoplantar en el grupo regorafenib, en comparación con el grupo placebo (51 % vs. 7 %), lo que pudo haber conllevado a introducir terapias, manejos o cuidados diferenciados y favorables para el grupo de intervención. Asimismo, se tiene un desbalance en las potenciales pérdidas observadas durante el desarrollo del ECA RESORCE (31 vs. 6 potenciales pérdidas en los grupos regorafenib y placebo, respectivamente), lo que introduce un riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia.



- Por otro lado, es importante indicar que en el ECA RESORCE se prohibió el uso de terapias antitumorales adicionales o terapias subsecuentes luego de progresión tumoral, previo al análisis primario de SG. Además, se llevó a cabo un análisis por intención de tratar, lo que mantiene la aleatorización y reduce los sesgos de selección y desgaste en los resultados de SG del ECA RESORCE. Adicionalmente, es de relevancia indicar que, la evidencia empírica disponible a la fecha señala que los ECA que pierden el doble ciego o cuentan con un doble cegamiento poco claro,

sobreestiman los desenlaces subjetivos o blandos en alrededor del 22 %, mientras que no se ha encontrado una sobreestimación estadísticamente significativa en los desenlaces duros u objetivos como la mortalidad (Savović et al., 2012).

- En ese sentido, se cuenta con argumentos sólidos para extrapolar los datos de SG con regorafenib del ECA RESORCE para la población de interés del presente dictamen preliminar. Siendo que éste es un desenlace duro y objetivo, que no estaría sujeto a sobreestimaciones por pérdida del doble ciego y que ha mostrado tener resultados consistentes en el tiempo según las publicaciones de Bruix et al., 2017a y Bruix et al., 2017b. Por otro lado, las amenazas a la validez interna observadas en el ECA RESORCE limita la interpretación del desenlace subjetivo o blando de relevancia clínica como la calidad de vida, para la población de la pregunta PICO.
- En resumen, los resultados del ECA RESORCE muestran que regorafenib, en comparación con el placebo, presenta un beneficio neto respecto a la SG de los pacientes con HC avanzado que progresan a sorafenib, con un perfil de seguridad tolerable y esperable con el uso de un inhibidor de la tirosina quinasa. No obstante, existe una incertidumbre alrededor del beneficio que se tendría con regorafenib respecto a la calidad de vida en la población de la pregunta PICO.
- Por lo tanto, la evidencia disponible en la actualidad muestra un balance riesgo beneficio favorable para regorafenib, respecto a la MTSP, para la población de la pregunta PICO. Además, es importante considerar que los pacientes con HC avanzado con progresión a sorafenib se encuentran en un vacío terapéutico en EsSalud y que los resultados observados con regorafenib en el ECA RESORCE son similares a los mostrados con sorafenib en el ECA SHARP. Sin embargo, se desconoce si dicho medicamento, en comparación con la MTSP, tendría un perfil de costo-oportunidad favorable para un sistema de salud público como EsSalud, dado que su aprobación (costo anual por paciente de S/ 239,672.16), podría poner en riesgo la financiación de otros tratamientos disponibles en la institución que también han mostrado un beneficio para la salud de los asegurados. En ese sentido, se recomienda realizar estudios de fármaco-economía para determinar el impacto que tendría la aprobación de regorafenib en el sistema sanitario de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de regorafenib para el manejo de pacientes adultos con hepatocarcinoma avanzado con progresión a sorafenib, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE REGORAFENIB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD A SORAFENIB

estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de regorafenib, en comparación con la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP), en el tratamiento de pacientes adultos con hepatocarcinoma (HC) avanzado con progresión a sorafenib. Así, el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico regorafenib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO presentada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Diagnóstico hepatocarcinoma con progresión radiográfica a la primera línea con sorafenib, que hayan tolerado sorafenib ($\geq 400\text{mg}$ diarios por al menos 20 de los 28 días) y recibido la última dosis de sorafenib dentro de las 10 semanas de la solicitud.
I	Regorafenib
C	Mejor cuidado de soporte
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global 2. Sobrevida libre de progresión 3. Tasa de respuesta

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con médico especialista en oncología y representantes del equipo técnico del IETSI-EsSalud. Esta reunión ayudó en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, para disminuir el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Es importante mencionar que para la elaboración de la pregunta PICO final, el Equipo Técnico del IETSI prioriza los desenlaces finales clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente sobre los desenlaces subrogados. Específicamente, para la

presente evaluación, se priorizaron desenlaces finales como sobrevida global (SG), calidad de vida y eventos adversos (EA), y se incluyó sólo un desenlace subrogado, la sobrevida libre de progresión (SLP), como indicador de otros desenlaces subrogados correlacionados como la tasa de respuesta objetiva (TRO), que fueron propuestos por el médico solicitante originalmente. Esto a pesar de que en un dictamen preliminar previo del IETSI, no fue posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado válido de los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG o calidad de vida en los pacientes con HC metastásico (Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). En ese sentido, el IETSI ha indicado en múltiples ocasiones que la evaluación de desenlaces subrogados o intermedios en diversos tipos de cáncer, y especialmente para enfermedades avanzadas o metastásicas, debería contar con evidencia empírica que soporte su capacidad predictiva de desenlaces finales de relevancia clínica para el paciente, a pesar de que sean apreciables en la práctica clínica de muchos especialistas en oncología. Estas afirmaciones se condicen con algunos estudios que indican que, en los últimos años, las agencias reguladoras internacionales han aprobado una gran cantidad de medicamentos basados en beneficios de desenlaces intermedios, que posteriormente, no han mostrado una mejor calidad de vida o una mayor SG, a costa de un mayor costo y, en ocasiones, una mayor toxicidad (Davis et al., 2017) (Kim & Prasad, 2015) (Gyawali, Hey, & Kesselheim, 2019).

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib
I	Regorafenib
C	Mejor terapia de soporte paliativo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global* 2. Sobrevida libre de progresión** 3. Calidad de vida 4. Eventos adversos

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.

** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del hepatocarcinoma (HC) se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, y N.º 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. En breve, el HC es el tumor maligno del hígado más frecuente en el mundo, que afecta anualmente a más de medio millón de personas (Finkelmeier, Waidmann, & Trojan, 2018). En general, al momento del diagnóstico, más del 80 % de pacientes con HC se presentan en estadios avanzados (localmente avanzado o metastásico) debido a la aparición tardía de síntomas (Connell, Harding, & Abou-Alfa, 2016). El tratamiento de elección para los pacientes con HC avanzado es el tratamiento sistémico con sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa. Los pacientes con HC avanzado que progresan a sorafenib presentan un pronóstico desfavorable, siendo que se ha reportado una mediana de supervivencia posprogresión en alrededor de seis a ocho meses (Kuzuya et al., 2018; Personeni, Pressiani, Santoro, & Rimassa, 2018).

En ese sentido, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con la MTSP como opción de manejo de los pacientes con HC avanzado que progresan a sorafenib, de acuerdo con las recomendaciones de algunas de las GPC (Forner et al., 2016). Así, se solicitó al IETSI la evaluación de regorafenib, respecto a la MTSP, con el fin de valorar si regorafenib presenta un beneficio adicional en el tratamiento de los pacientes de la población de la pregunta PICO.

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de regorafenib, comparado con la MTSP, en los pacientes con HC avanzado, con progresión a sorafenib.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: REGORAFENIB

Regorafenib (BAY 73-4506) es un medicamento antitumoral oral que bloquea la angiogénesis y la proliferación celular tumoral. Es decir, regorafenib es un inhibidor de la tirosina quinasa del tipo multiquinasa, el cual tiene como mecanismo de acción el bloqueo de forma potente de múltiples proteoquinasa tales como las quinasa implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR 1-3, PDGFR-b), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF), la metástasis ((VEGFR3, PDGFR, FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R)(Ravi & Singal, 2014).

En abril y setiembre del 2017 la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* y la *European Medicines Agency (EMA)* aprobaron regorafenib (Stivarga®, Compañía *Bayer Pharma AG*) para el tratamiento de pacientes con HC avanzado que hayan sido tratados previamente

con sorafenib luego de evaluar los resultados del ECA *pivotal*¹ de fase III RESORCE. En dicho ECA, regorafenib mostró mejores resultados, respecto al placebo, en los desenlaces de SG, SLP y TRO, en 573 pacientes con HC avanzado que progresaron a sorafenib (EMA, European Medicines Agency, 2018; FDA, Food and Drug Administration, 2017).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), regorafenib tiene registro sanitario EE00145, con fecha de vencimiento extendida, bajo el nombre comercial Stivarga® 40 mg comprimido recubierto (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, 2013). La dosis recomendada de regorafenib para HC es de 160 mg vía oral, una vez al día, por los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días.

Regorafenib se comercializa en tabletas recubiertas de 40 mg. Se recomienda su consumo luego de alimentos bajos en grasa. No presenta contraindicaciones de uso. Entre las principales precauciones de uso se encuentra la hepatotoxicidad, por lo que se recomienda el monitoreo cercano de las pruebas de función hepática, así como la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento en relación a la severidad y duración de la hepatotoxicidad. Asimismo, se debe tener precaución en la aparición de infecciones, hemorragias, fístulas o perforación gastrointestinal, toxicidad cutánea, hipertensión, infarto o isquemia cardíaca, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, retraso en curación de heridas, y toxicidad embrio-fetal (FDA, Food and Drug Administration, 2017).

Entre los EA más frecuentes (reportados en más del 20 % de pacientes) incluyen: dolor, reacción cutánea mano-pie (i. e. eritrodisestesia palmoplantar), astenia y fatiga, diarrea, inapetencia, hipertensión arterial, infecciones, disfonía, hiperbilirrubinemia, fiebre, mucositis, pérdida del peso, exantema cutáneo y náuseas. Se han reportado interacciones medicamentosas con fármacos inductores e inhibidores de la enzima CYP3A4, por lo que se desaconseja su uso concomitante. Además, se recomienda evitar el uso en mujeres que dan de lactar (FDA, Food and Drug Administration, 2017).

El costo de adquisición de regorafenib es de aproximadamente S/ 219.48 por comprimido recubierto de 40 mg, de acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud. Considerando el precio de adquisición de cada comprimido y la dosis de 160 mg diarios por 21 días por cada ciclo de 28 días para el tratamiento de un paciente adulto, se necesitaría en promedio 84 comprimidos por cada ciclo de tratamiento, por lo que el precio ascendería a S/ 18,436.32 por ciclo de tratamiento, y a S/ 239,672.16 el costo anual por paciente (considerado 13 ciclos anuales de tratamiento).

¹ ECA destinado a ser utilizado como evidencia base para el registro del medicamento ante las agencias reguladoras internacionales, como la FDA y la EMA.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con respecto a la eficacia y seguridad de regorafenib, comparado con la MTSP, para el tratamiento de pacientes con HC avanzado, con progresión a sorafenib. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library, LILACS, en el metabuscador de medicina basada en evidencia TRIPDATABASE y en el sitio web www.clinicaltrials.gov. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)* y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Association for Cancer Physicians*, *Association of European Cancer Leagues*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society* y *Health Canada*. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH², términos generales, y términos de lenguaje libre.

² Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

Población de interés: “Carcinoma, Hepatocellular” (término MeSH); “hepatocarcinoma” (término libre); “sorafenib” (término libre).

Intervención: “Regorafenib” (término suplementario); “Stivarga” (término libre) o “BAY 73-4506” (término libre).

Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (**Figura N°1**). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

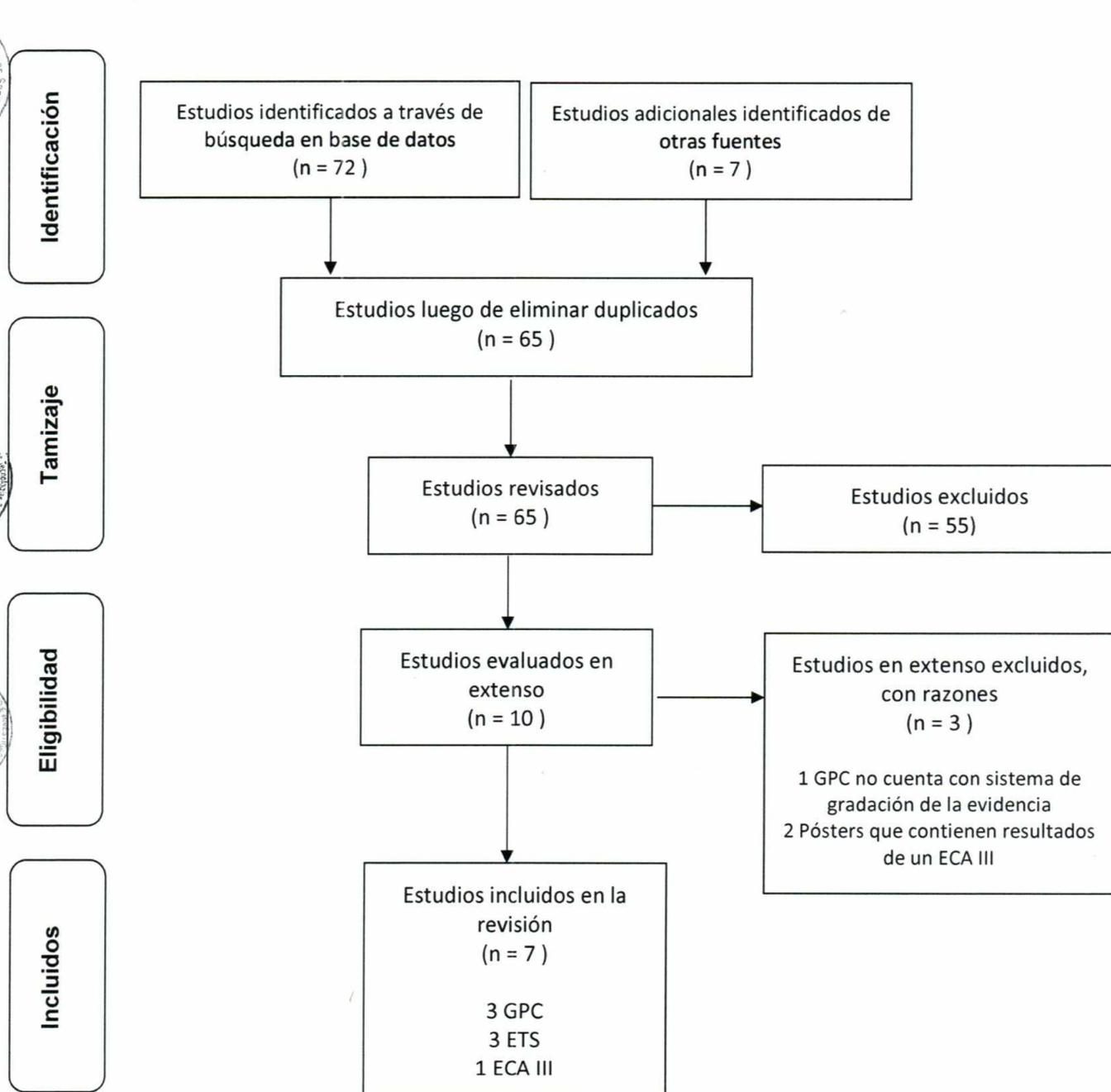
En general, tanto la búsqueda sistemática, así como la selección de los estudios, se llevaron a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en los últimos tres años.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 10 de setiembre del 2019.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n: número; GPC: guías de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria, ECA III: ensayo clínico aleatorizado fase III.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de regorafenib como tratamiento de pacientes con HC avanzado, con progresión a sorafenib; comparado con la MTSP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA, ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers (Version 3.2019 – August 1, 2019)(NCCN, National Comprehensive Cancer Network, 2019).*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Vogel et al., 2018).*
- *European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma (Galle et al., 2018).*

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases (Marrero et al., 2018).*

Esta GPC no contó con un sistema de gradación de la evidencia para la sección de los pacientes adultos con HC avanzado que presentan progresión a sorafenib. Los panelistas que elaboraron la GPC de la AASLD mencionaron de forma narrativa las alternativas terapéuticas que existen o que se vienen desarrollando. Ello no permite conocer cuáles son los niveles de evidencia o grados de recomendación de los tratamientos propuestos para la población de interés del presente dictamen.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Stivarga for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC).*(CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018).
- *Scottish Medicine Consortium (SMC). Regorafenib (Stivarga) (SMC, Scottish Medicine Consortium, 2018).*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma (NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2019).*

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Bruix et al., 2017a – “*Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*” (Jordi Bruix, Qin, et al., 2017) (NCT01774344).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Bruix et al., 2016 – *Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial* (J. Bruix et al., 2016).
- Bruix et al., 2017b – *O-009 Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment* (Jordi Bruix, Merle, et al., 2017).

Dichas publicaciones corresponden a pósters presentados en congresos de oncología que contienen información relacionada al ECA RESORCE. En el caso de Bruix et al. 2016, dicho póster contiene los datos finales de las escalas de calidad de vida utilizadas en dicho estudio. Asimismo, la publicación de Bruix et al., 2017b contiene los resultados de SG

actualizados a enero del 2017, luego del transcurso de un año del corte de la data del análisis primario (febrero del 2016) publicados en Bruix et al., 2017a. En ese sentido, sólo se ha incluyó la publicación principal (Bruix et al., 2017a) en el cuerpo de la evidencia, y se tomaron los datos aportados por Bruix et al., 2016 y Bruix et al., 2017b en la sección de *Resultados y Discusión*.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers (Version 2.2019 – March 6, 2019)(NCCN, National Comprehensive Cancer Network, 2019)

Ésta es una GPC sobre el manejo de los pacientes adultos con cánceres hepatobiliares realizada por la NCCN en los Estados Unidos. La guía de la NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de la NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización www.nccn.org³. Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN⁴.

La GPC de la NCCN recomienda regorafenib como tratamiento subsecuente de elección luego de progresión a primera línea de tratamiento (e. g. sorafenib) para los pacientes que

³ <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>

⁴ Categoría 1: Basada en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

presenten un Child-Pugh⁵ (CP) A (categoría 1)⁶. Con respecto a la MTSP, la GPC de la NCCN lo recomienda para los pacientes con HC irresecable que no son candidatos para trasplante hepático (categoría 2A), lo que incluye a nuestra población de interés.

Las recomendaciones con respecto a regorafenib se basaron en el ECA *pivotal* RESORCE. Los panelistas de la GPC de la NCCN argumentaron que dicho estudio mostró que los pacientes con HC con CP A que progresaron a sorafenib, y que fueron asignados a regorafenib, presentaron una mejor SG (*Hazard Ratio* [HR] 0.63; intervalo de confianza [IC] 95 % 0.50 – 0.79; $p < 0.001$), SLP (HR 0.46, IC 95 % 0.37 – 0.56; $p < 0.001$) y TRO (11 % vs. 4 %; $p = 0.005$) en comparación con aquellos asignados al placebo. Mientras tanto, los pacientes asignados a regorafenib tuvieron una alta frecuencia de EA severos, tales como hipertensión, reacción cutánea mano-pie, fatiga, y diarrea. Asimismo, se reportaron siete muertes que fueron relacionadas al tratamiento con regorafenib por los investigadores del ECA RESORCE. En ese sentido, se tiene que la GPC de la NCCN no ha presentado un análisis riesgo beneficio para los pacientes de interés del presente dictamen. Es decir, se desconoce si los beneficios observados con el uso de regorafenib respecto a la SG, SLP y TRO superan al riesgo de presentar EA severos y EA fatales, en comparación con la MTSP.

En consecuencia, la GPC de la NCCN recomienda el uso de regorafenib como tratamiento de elección de pacientes de la población de la pregunta PICO, con un alto nivel de evidencia y grado de recomendación, de manera restringida para los pacientes con función hepática preservada (CP A). Asimismo, la GPC de la NCCN recomienda la MTSP para la población de la pregunta PICO que no son candidatos para trasplante hepático. Se desconoce si los beneficios que brinda regorafenib superan los riesgos de su uso.

Dentro de las limitaciones de la GPC de la NCCN, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones. Dado que, no se encontraron disponibles en la página web las estrategias de búsqueda ni los criterios de selección que se utilizaron durante la elaboración de las GPC de cánceres hepatobiliares de la NCCN. Asimismo, no se llevó a cabo un análisis de las fortalezas y amenazas de la evidencia científica proveniente del ECA RESORCE por parte de los miembros del panel de la GPC de la NCCN al elaborar las recomendaciones. Por último, no se cuenta con una revisión por

⁵ El puntaje y clasificación de Child-Pugh (CP) es un sistema que define el grado de disfunción hepática, la cual puede ser leve, moderada y severa. Así, la clasificación de CP se utiliza para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis. La clasificación de CP asigna un puntaje con base a las características clínicas como encefalopatía hepática y ascitis; y de laboratorio, tales como bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. De esta forma, un puntaje CP de 5 a 6 define un CP A o una DH leve, de 7 a 9 puntos define un CP B o DH moderada, y un puntaje mayor a 10 define un CP C o DH severa.

⁶ La GPC de la NCCN recomienda como primera línea de tratamiento sistémico de preferencia para pacientes con HC avanzado a sorafenib (categoría 1).

expertos externos antes de la publicación de la mencionada GPC. Cabe considerar, por otro lado, que algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Bayer*, empresa que manufactura regorafenib⁷.

European Society for Medical Oncology (ESMO). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Vogel et al., 2018)

La GPC para el manejo del carcinoma hepatocelular (HC) de la ESMO se desarrolló de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de graduación de la *Infectious Diseases Society of America*⁸ para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

Según la GPC de la ESMO, regorafenib es el tratamiento de elección de los pacientes con HC avanzado que progresaron a sorafenib, que presentan una buena función hepática y un estado de funcionalidad preservada (ECOG 0 – 1)⁹ (I, A). En aquellos pacientes que no son candidatos a recibirlo (i. e. función hepática terminal, mal estado de desempeño o ECOG 3 – 4), la GPC de la ESMO recomienda la MTSP (no indica nivel de evidencia ni grado de recomendación), la cual incluye manejo del dolor, nutrición y apoyo psicológico.

El panel de la ESMO basó sus recomendaciones, respecto a regorafenib, en el ECA *pivotal* RESORCE, el cual fue incluido como evidencia en el presente dictamen. Ellos argumentaron que dicho estudio mostró un beneficio neto en la SG con el uso de regorafenib, en comparación con el placebo (HR 0.62; $p < 0.0001$). Dicho beneficio fue consistente en todos los subgrupos de estudio del ECA RESORCE. Los panelistas de la GPC de la ESMO señalaron que los pacientes incluidos en el ECA RESORCE tuvieron, en su mayoría, una función hepática preservada y un buen estado de funcionalidad (88 % y 12

⁷ <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=609>

⁸ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

⁹ ECOG del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*. El puntaje 0 – 1 indica un estado de desempeño (i. e. performance) bueno.

% presentaron un estadiaje *Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]*¹⁰ grado B y C, respectivamente). Asimismo, el panel indicó que, en dicho estudio, los EA llevaron a la reducción de la dosis y a la discontinuación del tratamiento de regorafenib en el 51 % y el 10 % de los pacientes asignados a dicho medicamento, respectivamente. Por último, los panelistas resaltaron el hecho que algunos pacientes con HC avanzado, con progresión a los tratamientos sistémicos como sorafenib, y BCLC B y C, no serían candidatos a recibir tratamiento sistémico con regorafenib. En esos casos, y en los pacientes con BCLC D se les debe indicar la MTSP, que incluye el manejo del dolor, así como soporte nutricional y psicológico.

En conclusión, el panel de la GPC de la ESMO recomienda regorafenib como tratamiento de elección de la población de la pregunta PICO, que presenten una función hepática preservada, y un buen estado funcional (ECOG 0 - 1). Mientras que, los panelistas recomiendan a la MTSP en aquellos pacientes de la población de la pregunta PICO con función hepática terminal y mal desempeño ECOG.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), encontramos la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones. En vista que, en la página web, no se publicaron las estrategias de búsqueda ni los criterios de selección que utilizaron los miembros del panel de la GPC de carcinoma hepatocelular de la ESMO. Asimismo, si bien se llevó a cabo un análisis de las fortalezas de la evidencia científica proveniente del ECA RESORCE, no se evaluaron las principales fuentes de sesgo antes de formular las recomendaciones. Asimismo, existió una falta de revisión por parte de expertos externos antes de su publicación, y no se cuenta con argumentos que sostengan las razones por la cual no se llevaron a cabo. Por otro lado, los panelistas declararon conflicto de interés dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que manufactura regorafenib, *Bayer*.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma (Galle et al., 2018)

¹⁰ El sistema de estadificación BCLC analiza la cantidad y el tamaño de los tumores en el hígado y qué tan bien está en general (ECOG), así como su función hepática (puntaje Child-Pugh [CP]). Etapa 0 (etapa muy temprana): Esto significa que el tumor mide menos de 2 cm, se siente bien (ECOG 0) y su hígado funciona normalmente (CP A). Etapa A (etapa inicial): esto significa que hay un solo tumor de cualquier tamaño, o hasta 3 tumores, todos menos de 3 cm. Se siente bien y está activo (ECOG 0), y su hígado está funcionando bien (CP A o B). Etapa B (etapa intermedia): esto significa que hay muchos tumores en el hígado, pero se siente bien (ECOG 0) y su hígado está funcionando bien (CP A o B). Etapa C (etapa avanzada): esto significa que el cáncer se ha propagado a los vasos sanguíneos, los ganglios linfáticos u otros órganos del cuerpo. O no se siente bien y está menos activo (ECOG 1 o 2). Su hígado aún funciona bien. (CP A o B). Etapa D: esto significa que tiene daño hepático grave (CP C), o que no está bien y necesita ayuda para que lo cuiden (ECOG 3 o 4).

La GPC de la EASL define el uso de estrategias de seguimiento, diagnóstico y manejo para los pacientes con HC. El panel estuvo compuesto por expertos en el área de hepatología, la cual incluyó cirujanos, oncólogos, radiólogos y patólogos, así como un experto en diseño metodológico. Las recomendaciones fueron elaboradas siguiendo una metodología GRADE simplificada¹¹, las cuales se realizaron por consenso del panel y tomaron en cuenta la calidad de la evidencia, los desenlaces de relevancia para el paciente y los costos.

La GPC de la EASL recomienda de elección el uso de regorafenib en pacientes con HC avanzado que toleraron y progresaron a terapia de primera línea con sorafenib, y que presentan función hepática preservada (CP A) y un buen estado de desempeño (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte). Asimismo, el panel de la EASL recomienda la MTSP a los pacientes con HC en estadios finales o avanzados¹², y que no son candidatos a trasplante hepático. Ésta incluye manejo del dolor, nutricional y apoyo psicológico (nivel de evidencia baja, recomendación fuerte).

Las recomendaciones de la GPC de la EASL en torno a regorafenib provienen de los resultados del ECA *pivotal* de fase III RESORCE, llevado a cabo en pacientes con HC avanzado, con buena función hepática (CP A) que toleraron y progresaron a sorafenib. Los panelistas indicaron que, a su criterio, regorafenib presentó un perfil de seguridad similar al observado con sorafenib en otros ECA, siendo que en el ECA RESORCE, los EA presentados con regorafenib, tales como reacción cutánea de mano-pie, fatiga, e hipertensión, fueron manejables y consistentes con otros estudios que usaron regorafenib. Asimismo, señalaron que regorafenib mejoró la SG de 7.8 meses con placebo, a 10.6 meses; así como también se observaron resultados favorables en torno a la respuesta objetiva radiográfica (10.6 %) y a la tasa de control de enfermedad (65.2 %). En ese sentido, el panel en su conjunto optó por recomendar su uso para esta indicación.

En conclusión, para la población de la pregunta PICO, la GPC de la EASL recomienda el uso de regorafenib como tratamiento de elección, con un alto nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación. Además, recomienda la MTSP para los pacientes de la pregunta

¹¹ Nivel de evidencia. Alto: los datos derivan de meta-análisis o revisiones sistemáticas o de (múltiples) ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad. Las futuras investigaciones probablemente no cambien el estimado del riesgo beneficio. Moderado: los datos derivan de un solo ensayo clínico aleatorizado o de múltiples estudios no aleatorizados. Las futuras investigaciones probablemente tengan un impacto en la confiabilidad del estimado del riesgo beneficio, por lo que podría cambiarlo. Bajo: los datos derivan de estudios pequeños, retrospectivos, observacionales, o registros. El efecto del estimado es incierto. Grados de recomendación: Fuerte: "debe" o "debería" o "la EASL recomienda". Débil: "puede" o "podría" o "la EASL sugiere".

¹² La GPC de la EASL sugiere mejor terapia de soporte paliativo para los pacientes con un grado D en la escala de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Es decir, para los pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C), o que presentan estado de desempeño (i. e. performance) malo (ECOG 3 o 4).

PICO que se encuentren en estadios finales de la enfermedad y que no sean candidatos a trasplante hepático, con un bajo nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación.

Dentro de las limitaciones de la GPC de la EASL, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), se tiene que no se mostraron los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, ni los criterios para seleccionar la evidencia, en la publicación de Galle et al., 2018. Éstos tampoco se encuentran publicados en la página web de la EASL. Asimismo, los miembros del panel de la GPC de la EASL mostraron sólo las fortalezas del ECA RESORCE, pero no indicaron cuáles eran las limitaciones al interpretar dichos resultados. Por último, no se cuenta con una descripción sobre los métodos utilizados por parte de los miembros del panel de la GPC de la EASL para formular las recomendaciones. Por otro lado, los integrantes del panel declararon tener conflicto de intereses dado que algunos de ellos habían recibido estipendios por parte de *Bayer*, la empresa farmacéutica que manufactura regorafenib.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Stivarga for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)* (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018)

Esta ETS fue preparada por un comité de la CADTH basada en una revisión sistemática de la literatura para el uso de regorafenib en pacientes adultos con HC irresecable que presentan progresión a terapia con sorafenib. Cabe mencionar que, en el sistema de salud canadiense está indicada la MTSP para dichos pacientes, debido a que no cuentan con tratamientos aprobados para esa condición. En ese sentido, el panel indicó que existe una necesidad clínica de tratamientos efectivos y tolerables (i. e. vacío terapéutico) para el grupo de pacientes con HC irresecable con progresión a sorafenib.

Luego de un análisis de la evidencia y de los costos de regorafenib, el panel de la CADTH no recomendó su uso para el tratamiento de los pacientes adultos con HC irresecable que presentan progresión a sorafenib, debido a los análisis de costo-efectividad desfavorables. El panel argumentó su posición basados en los resultados del ECA *pivotal* RESORCE, el cual mostró una mejora absoluta de 2.8 meses en la SG con regorafenib, respecto al placebo. Asimismo, según el panel de la CADTH, dicho estudio mostró que la calidad de vida no empeoró con el uso de regorafenib, respecto al placebo. Y que, si bien hubo una

mayor toxicidad con regorafenib, los EA presentados fueron esperables y manejables. El panel indicó que los resultados del ECA RESORCE sólo eran generalizables para los pacientes con HC irresecable que toleraron sorafenib y que presentan buena función hepática (CP A) y buen estado funcional (ECOG 0 o 1).

No obstante, a pesar del vacío terapéutico que presentan estos pacientes, y de los resultados positivos mostrados en el ECA RESORCE, el panel de la CADTH encontró resultados desfavorables en los análisis económicos de regorafenib, debido principalmente al alto costo del medicamento, al alto costo de las imágenes (tomografías) necesarias para evaluar la progresión en los pacientes con HC sometidos a regorafenib, y la gran pérdida que se generaría luego de dispensar el medicamento por un mes a los pacientes a quienes se les necesitaría ajustar la dosis o que presentarían progresión a regorafenib tempranamente. En consecuencia, el panel de la CADTH indicó que regorafenib, comparado con la MTSP, no resulta una intervención costo-efectiva para el sistema de salud canadiense, por lo que le sugirió a la empresa farmacéutica *Bayer*, mejorar los índices de costo-efectividad hasta un nivel aceptable.

De esta manera, el panel de la CADTH no aprobó el uso de regorafenib para una población que se ajusta de manera exacta a nuestra población de la pregunta PICO. El panel indicó que, al precio sugerido, regorafenib tendría un impacto considerable en el sistema de salud canadiense, lo que sumado a una mayor cantidad imágenes necesarias para detectar progresión tumoral tempranamente, así como las potenciales pérdidas en la dispensación mensual del medicamento, no era factible asumir su financiación para los pacientes con una condición similar a los pacientes de interés del presente dictamen.

Scottish Medicine Consortium (SMC). Regorafenib (Stivarga) (SMC, Scottish Medicine Consortium, 2018)

Esta ETS realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes, y el impacto del regorafenib en el sistema de salud escocés, para el tratamiento de los pacientes con HC que hayan sido tratados previamente con sorafenib. El tratamiento estándar de segunda línea que cuenta en dicho sistema de salud, luego de progresión a sorafenib, es la MTSP o la inclusión a un ensayo clínico.

El comité evaluador de SMC analizó los resultados del ECA *pivotal* RESORCE. Los evaluadores indicaron que dicho estudio mostró una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa, a favor de regorafenib, en la SG (2.8 meses), comparado con el placebo. Los panelistas indicaron que éste es el primer medicamento que ha mostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con HC que progresan a sorafenib y que



dichos resultados se condicen con los desenlaces sobrevida libre de progresión (SLP) y TRO. Asimismo, mencionaron que en los resultados de calidad de vida se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a favor del placebo, pero que dichas diferencias no pasaron los umbrales de relevancia clínica. Además, los panelistas indicaron que los resultados de los EA pueden haber contribuido a la pérdida del ciego en el ECA RESORCE, dado que se presentaron perfiles de seguridad evidentemente distintos entre los grupos de tratamiento, como por ejemplo una mayor frecuencia de aparición de la eritrodisestesia palmoplantar en el grupo regorafenib. Por último, el panel indicó que la generalización de los resultados ECA RESORCE se verían afectados dado que los pacientes incluidos en dicho estudio fueron los pacientes con HC que presentaron tolerancia a sorafenib como primera línea de tratamiento, y que tuvieron una buena función hepática y buen estado funcional.



La ETS del SMC tomó en cuenta el punto de vista de los representantes de los pacientes y especialistas, agrupados en el *Patient and Clinician Engagement* (PACE). Los especialistas consultados por el SMC indicaron que regorafenib cubre una necesidad para una condición con un vacío terapéutico. Los pacientes y sus familiares manifestaron que el HC afecta frecuentemente a una población más joven que otros tipos de cánceres, y que una ganancia de 2.8 meses en la SG es clínicamente significativa comparada con recibir la MTSP. Y que los EA presentados con regorafenib son muy parecidos a aquellos presentados con sorafenib, los cuales son usualmente manejables. Sin embargo, es importante recalcar que algunas sociedades que participaron en las reuniones de PACE habían recibido auspicios por parte del laboratorio que manufactura regorafenib.



En el análisis económico, los resultados mostraron que el tratamiento con regorafenib, comparado con la MTSP, no es costo-efectivo. Por ello, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la industria que produce regorafenib dentro de un esquema llamado *Patient Access Scheme* (PAS), el cual mejora la relación costo-efectividad del medicamento. Adicionalmente, se facilitó la disponibilidad del medicamento en el sistema de salud escocés al considerar a regorafenib como un tratamiento al final de la vida¹³, aceptando una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos. Con dichas consideraciones, los escenarios económicos otorgaban a regorafenib vs. la MTSP unos ICERs (del inglés *incremental cost-effectiveness ratios*) entre £33,444 a £45,408 por QALY (del inglés *quality-adjusted life year*).

De esta manera, SMC aceptó el uso de regorafenib como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HC que progresaron al uso de sorafenib, la cual es una población

¹³ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.

que se ajusta de manera exacta la de la pregunta PICO. Es importante recalcar que SMC utilizó consideraciones adicionales al colocar a regorafenib bajo sus criterios como tratamiento al final de la vida, y al recibir por parte del laboratorio *Bayer*, un descuento confidencial en el precio del medicamento, que permitieron mejorar los resultados de costo-efectividad.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma (NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2019)

La ETS de NICE, con respecto a las drogas oncológicas, puede considerar tres tipos de recomendaciones¹⁴, a partir del marco de reforma *Cancer Drug Fund (CDF)* entre *NICE*, *NHS* y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria(NHS 2016).

El comité que elaboró la ETS de NICE optó por recomendar el uso de regorafenib para pacientes adultos con HC avanzado e irreseccable que progresaron al uso de sorafenib, de forma restringida para aquellos con CP A y ECOG 0-1. Sin embargo, la recomendación se realizó luego de que los resultados iniciales de costo-efectividad fueron desfavorables, por lo que los panelistas consideraron un descuento en el precio del medicamento, acordado con el laboratorio que manufactura regorafenib; incluyeron a regorafenib dentro del grupo de las drogas para el tratamiento al final de la vida (o *end-of-life treatment*)¹⁵; y consideraron que los pacientes con HC que progresan a sorafenib se encuentran en un vacío terapéutico siendo que sólo son candidatos de recibir la MTSP en el sistema de salud inglés.

Es decir, el panel consideró que los pacientes con HC avanzado tienen un pobre pronóstico, con alternativas terapéuticas disponibles limitadas e ineficaces en el sistema de salud. Así, según el panel, regorafenib representaría un potencial tratamiento de segunda línea para los pacientes con HC avanzado, CP A y ECOG 0 a 1 que progresan a sorafenib. De esta manera, el panel evaluó los resultados del ECA RESORCE, un estudio de fase III que comparó regorafenib más MTSP vs. el placebo más MTSP en pacientes con HC avanzado que toleraron sorafenib y que posteriormente presentaron progresión tumoral durante el

¹⁴ Recomendaciones de la NICE (NHS 2016): **SI recomendado:** cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés. **NO recomendado:** cuando no se aprueba la droga. **Recomendado dentro del CDF:** cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el NHS o estudios clínicos. De esta manera, el CDF financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.

¹⁵ Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.

tratamiento. En dicho estudio se mostró que el uso de regorafenib produjo un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo de la SG y la SLP, respecto al placebo. Y que los resultados de calidad de vida no mostraron diferencias de relevancia clínica entre los grupos de tratamiento. Así, el panel concluyó que el ECA RESORCE era un estudio aleatorizado de alta calidad, con un bajo riesgo de sesgos de selección, de realización, de desgaste y de reporte, que mostraba una importante ganancia neta en la SG y la SLP con regorafenib, comparado con la MTSP.



Durante la evaluación económica, inicialmente existió un análisis de costo-efectividad desfavorable con el uso de regorafenib, en comparación con la MTSP, debido al elevado costo del medicamento, a la escasez de *data* empírica en relación a la supervivencia de los pacientes con HC que progresan a sorafenib y que son sometidos a la MTSP, a los costos asociados con el uso de regorafenib luego de haber progresado a dicho medicamento, y a las pérdidas del medicamento asociados a la reducción de las dosis e interrupciones de uso de regorafenib. Por ello, utilizaron una extrapolación de los datos de SG del ECA RESORCE usando una distribución de Weibull, que permite considerar el curso indolente de la enfermedad en un grupo reducido de pacientes con HC avanzado (entre un 5 % a 8 % de los pacientes con HC avanzado se encuentran vivos a los cinco años). Asimismo, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la empresa que elabora regorafenib (descuento simple en el precio de lista), teniendo en cuenta su inclusión en el grupo de las drogas para el tratamiento al final de la vida (o *end-of-life treatment*)¹⁶, lo que facilita el acceso a terapias de alto costo a los pacientes en el sistema de salud inglés. Además, asumieron que el 80 % de los pacientes que inician regorafenib suspenderían el tratamiento antes o durante la progresión tumoral, con sólo un 20 % de los pacientes que continuarían recibiendo regorafenib luego de progresión. De esa manera, el comité que elaboró la ETS de NICE encontró unos ICERs entre £44,296 a £51,868 por QALY en el análisis económico de regorafenib vs. la MTSP, por lo que terminó recomendando el uso de regorafenib ya que el ICER más probable se encontraba por debajo de £50,000 por QALY.



En conclusión, el panel del NICE recomendó la financiación de regorafenib para los pacientes adultos con HC avanzado e irreseccable que han sido tratados previamente con sorafenib, de forma restringida para los pacientes con CP A y ECOG 0 o 1, luego de un acuerdo comercial confidencial y la consideración de regorafenib como tratamiento al final de la vida.

¹⁶ Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.

iii. Ensayos clínicos

Bruix et al., 2017 – “Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial” (Jordi Bruix, Qin, et al., 2017) (NCT01774344)

El estudio RESORCE es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (Norteamérica, Sudamérica, Europa, Asia y Australia), que fue financiado por el laboratorio *Bayer*, fabricante de regorafenib. El ECA tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de regorafenib frente a placebo, para el tratamiento de segunda línea de pacientes con HC avanzado, que recibieron sorafenib como primera línea de tratamiento y que, posteriormente, presentaron progresión tumoral. En ese sentido, el ECA RESORCE corresponde a evidencia directa para responder a la pregunta de interés del presente dictamen preliminar.

Los criterios de selección fueron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de HC avanzado¹⁷ (HC no tributario de cirugía, ablación local, o quimioembolización), que presenten al menos un tumor que pueda ser medible durante el estudio acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos modificados para HC mRECIST¹⁸(Lencioni & Llovet, 2010) y con RECIST versión 1.1, con buen estado funcional (ECOG¹⁹ 0 a 1), buena función hepática (CP²⁰ A), y con un estadio de enfermedad evaluado con el sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*²¹ B o C. Los investigadores resaltaron que los pacientes incluidos en el ECA RESORCE deben haber recibido y tolerado sorafenib como

¹⁷ Diagnóstico de hepatocarcinoma debió confirmarse a través de evaluación patológica o a través a una evaluación no invasiva de acuerdo a los criterios de la American Association for the Study of Liver Diseases para pacientes con cirrosis confirmada.

¹⁸ Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos modificados para hepatocarcinoma.

¹⁹ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.

²⁰ El puntaje y clasificación de Child-Pugh (CP) es un sistema que define el grado de disfunción hepática, la cual puede ser leve, moderada y severa. Así, la clasificación de CP se utiliza para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis. La clasificación de CP asigna un puntaje con base a las características clínicas como encefalopatía hepática y ascitis; y de laboratorio, tales como bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. De esta forma, un puntaje CP de 5 a 6 define un CP A o una DH leve, de 7 A 9 puntos define un CP B o DH moderada, y un puntaje mayor a 10 define un CP C o DH severa.

²¹ El sistema de estadificación BCLC analiza la cantidad y el tamaño de los tumores en el hígado y qué tan bien está en general (ECOG), así como su función hepática (puntaje Child-Pugh [CP]). Etapa 0 (etapa muy temprana): Esto significa que el tumor mide menos de 2 cm, se siente bien (ECOG 0) y su hígado funciona normalmente (CP A). Etapa A (etapa inicial): esto significa que hay un solo tumor de cualquier tamaño, o hasta 3 tumores, todos menos de 3 cm. Se siente bien y está activo (ECOG 0), y su hígado está funcionando bien (CP A o B). Etapa B (etapa intermedia): esto significa que hay muchos tumores en el hígado, pero se siente bien (ECOG 0) y su hígado está funcionando bien (CP A o B). Etapa C (etapa avanzada): esto significa que el cáncer se ha propagado a los vasos sanguíneos, los ganglios linfáticos u otros órganos del cuerpo. O no se siente bien y está menos activo (ECOG 1 o 2). Su hígado aún funciona bien. (CP A o B). Etapa D: esto significa que tiene daño hepático grave (CP C), o que no está bien y necesita ayuda para que lo cuiden (ECOG 3 o 4).

versión 1.1 y a los criterios modificados para HC mRECIST. Los desenlaces exploratorios incluyeron la evaluación de la calidad de vida a través de los cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)–General (FACT-G)*, *FACT–Hepatobiliary (FACT-Hep)*, *European Quality of Life-5 Dimensions utility index (EQ-5D)* y la escala análoga visual EQ-5D (EQ-5D-VAS).

El desenlace primario SG se evaluó usando la prueba *log-rank*, aplicando todos los factores de estratificación a los análisis de eficacia. Se hallaron los *hazard ratio* (HR) y su IC al 95 % asociados con el modelo estratificado de Cox. El análisis de los desenlaces SLP y tiempo a progresión se llevó a cabo con la prueba *log-rank*, aplicando todos los factores de estratificación que fueron aplicados al análisis de SG. Los desenlaces TRO y tasa de control de enfermedad fueron evaluados con el estadístico Cochran-Mantel-Haenszel, ajustado según los mismos factores de estratificación aplicados para los otros desenlaces. Para los desenlaces de calidad de vida, se usó un modelo de análisis de covarianza para comparar el área bajo la curva (AUC del inglés *area under the curve*) ajustada en el tiempo entre los dos grupos de tratamiento, siendo las covariables las características basales y los factores de estratificación. Así, se calculó la media de mínimos cuadrados (MMC) con los IC al 95 % para cada grupo de tratamiento y para la diferencia entre los grupos.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, los investigadores planearon que, con el enrolamiento de una muestra de 560 pacientes, el estudio tendría el poder del 90 % para detectar un aumento del 43 % en la SG con regorafenib, respecto al placebo. De esta manera, establecieron el alfa de una cola en 0.025 para el análisis primario de SG, asumiendo una SG de 8 meses para el grupo placebo, y 11.4 meses para el grupo regorafenib.

Los autores planearon el análisis de eficacia en la población por intención a tratar (ITT)²⁸, que consiste en todos los pacientes que fueron aleatorizados al inicio del estudio (379 pacientes en el grupo regorafenib, y 194 pacientes en el grupo placebo) y que fueron seguidos periódicamente para detectar eventos para cada desenlace²⁹. La seguridad fue evaluada en los pacientes que, luego de ser aleatorizados, recibieron al menos una dosis del medicamento asignado (población por protocolo). Los EA fueron graduados según *el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*, y monitorizados continuamente durante el período del tratamiento y un periodo de seguimiento luego de la última dosis³⁰. Los cuestionarios de calidad de vida fueron

²⁸ Pacientes que fueron aleatorizados a cada grupo de tratamiento al inicio del estudio.

²⁹ Los eventos de progresión fueron evaluados según los criterios RECIST versión 1.1 y los criterios modificados para HC mRECIST, a través de imágenes radiológicas llevadas a cabo en la semana 6 semanas durante los primeros 8 ciclos, y luego cada 12 semanas hasta el final del tratamiento.

³⁰ La información en relación a los EA se colectó desde la firma del consentimiento informado hasta 30 días después del final del estudio durante un periodo de tiempo de alrededor de tres años.

evaluados en el día de ingreso al estudio (basal) y en el día uno de cada ciclo hasta el final del tratamiento.

Resultados

Entre mayo del 2013 y diciembre del 2015, 573 pacientes fueron aleatorizados a los grupos regorafenib (379 pacientes) y placebo (194 pacientes). De ellos, todos los pacientes con HC presentaban un buen estado funcional (ECOG 0, 65.8 %; ECOG 1, 32.4 %), la gran mayoría presentó un buen estado funcional hepático (CP A 97.9 %) y un estadio tumoral avanzado (BCLC C 86.7 %) o intermedio (BCLC B 13 %). Los pacientes incluidos presentaron similares características basales entre los grupos regorafenib vs. placebo, especialmente respecto a las características tumorales, tales como invasión macrovascular (29 % vs. 28 %), enfermedad extrahepática (70 % vs. 76 %), nivel de alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL (43 % vs. 45 %), presencia de cirrosis hepática (75 % vs. 74 %), etiología por el virus de la hepatitis B (38 % vs. 38 %) y el virus de la hepatitis C (21 % vs. 21 %); así como respecto a las características de progresión tumoral, tales como duración del tratamiento con sorafenib (medianas de 7.8 meses vs. 7.8 meses), y el tiempo desde progresión a sorafenib hasta inicio del tratamiento del estudio (medianas de 1.4 meses vs. 1.4 meses). La publicación de Bruix et al., 2017a reporta los datos finales al corte del 29 de febrero del 2016, luego de una mediana de seguimiento de 7.0 meses (rango de 3.7 a 12.6 meses). La duración de los tratamientos tuvo una mediana de 3.6 meses en el grupo regorafenib y 1.9 meses en el grupo placebo. La dosis diaria media de regorafenib fue de 144.1 mg, y de 157.4 mg para placebo, siendo que, el 49 % de pacientes asignados a regorafenib recibieron la dosis meta de 160 mg sin cambios ni reducciones. Cabe recordar que la data presentada en Bruix et al., 2017a, que corresponde al análisis primario del ECA RESORCE, no cuenta con el cruce de tratamiento de placebo a regorafenib luego de progresión tumoral. No obstante, sí se permitió continuar con el tratamiento asignado en la aleatorización si, a criterio investigador, se seguía observando algún beneficio luego de progresión tumoral.

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos los de eficacia (SG, SLP, y calidad de vida) y los de seguridad (EA), evaluados en la población total del estudio (ITT).

Sobrevida global (SG)

Luego de una mediana de 7.0 meses de seguimiento, la mediana de SG fue de 10.6 meses para el grupo regorafenib (IC 95 % 9.1 – 12.1) y de 7.8 meses para el grupo placebo (IC 95 % 6.3 – 8.8) (HR 0.63; IC 95 % 0.50 – 0.79; valor del p de una cola < 0.0001). Asimismo, el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte entre los grupos de tratamiento, según el reporte de la mortalidad de la publicación de Bruix et al., 2017a. Así,

se tiene que el 61 % (233/379) de pacientes del grupo regorafenib, y el 72 % (140/194) de pacientes del grupo placebo, fallecieron al cierre de la data (RR 0.85; IC 95 % 0.76 – 0.96; $p = 0.0124$)³¹ en febrero del 2016.

Según los datos publicados en Bruix et al. (2017b), al corte de la data en enero del 2017 (no se reporta la mediana de seguimiento a dicha fecha), se tienen resultados similares a los publicados en Bruix et al. (2017a), respecto a la SG. Es decir, regorafenib mostró una mejoría de 2.8 meses en la SG, respecto al placebo (medianas de SG de 10.7 meses [IC 95 % 9.1 – 12.2] para regorafenib y de 7.9 [IC 95 % 6.4 – 9.0] para placebo) con resultados estadísticamente significativos (HR 0.61, IC 95 % 0.50 – 0.75, $p < 0.0001$). Asimismo, se tiene que regorafenib redujo el riesgo de muerte en alrededor del 12 %, comparado al placebo (290/379, 77 % vs. 169/194, 87 %; RR 0.88, IC 95 % 0.81 – 0.95, $p = 0.0027$)³².

Sobrevida libre de progresión (SLP)

La publicación de Bruix et al. (2017a) reporta una mediana de SLP de 3.1 meses (IC 95 % 2.8 – 4.2) para el grupo regorafenib, y de 1.5 meses (IC 95 % 1.4 – 1.6) para el grupo placebo (HR 0.45, IC 95 % 0.37 – 0.56; valor del p de una cola < 0.000001), según los criterios mRECIST.

Calidad de vida

Los resultados finales de calidad de vida fueron reportados en un póster (J. Bruix et al., 2016), el cual fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen. Según los autores, al menos el 80 % de pacientes del ECA RESORCE completaron los cuestionarios durante el tratamiento. En general, los resultados no mostraron diferencias clínicamente relevantes en las escalas de calidad de vida evaluadas en el ECA RESORCE entre los grupos de tratamiento. Es decir, no se reportaron diferencias clínicamente relevantes entre en grupo regorafenib y el grupo placebo respecto a las MMC de las AUC ajustadas en el tiempo de las escalas EQ-5D (MMC 0.76 vs. 0.77; $p = 0.47$); EQ-5D-VAS (MMC 71.68 vs. 73.45; $p = 0.06$); FACT-G (MMC 75.14 vs. 76.55; $p = 0.07$); y FACT-Hep (MMC 129.31 vs. 133.17; $p < 0.001$).

³¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 233 140 146 54, level (95); exact*

³² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 233 290 169 89 25, level (95); exact*

Seguridad (eventos adversos)

En general, no se reportaron diferencias en la proporción de EA serios³³ (166/379, 44 % vs. 90/194, 46 %; RR 0.94, $p = 0.5944$)³⁴, EA de grado 4³⁵ (40/379, 11 % vs. 14/194, 7 %; RR 1.46, $p = 0.228$)³⁶, EA fatales³⁷ (50/379, 13 % vs. 38/194, 20 %; RR 0.67, $p = 0.0503$)³⁸, y discontinuación del tratamiento por EA (93/379, 25 % vs. 37/194, 19 %; RR 1.30, $p = 0.1704$)³⁹, entre los grupos regorafenib y placebo, en la población total del ECA RESORCE. Entre los EA serios más frecuentemente reportados entre los grupos regorafenib y placebo, se tiene al deterioro general de salud (10 % vs. 12 %), falla hepática (2 % vs. 5 %), y eventos relacionados a hemorragia⁴⁰ (5 % vs. 9 %).

Mientras tanto, sí se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento, a favor de placebo, en la proporción de EA totales (364/379, 96 % vs. 162/194, 84 %; RR 1.15, $p = 0.0000$)⁴¹, en el total de EA emergentes durante el tratamiento (374/379, 99 % vs. 179/194, 92 %, RR 1.1, $p = 0.0002$)⁴² y en los EA de grado 3⁴³ (208/379, 55 % vs. 61/194, 31 %, RR 1.75, $p = 0.0000$)⁴⁴. Así, entre los EA no serios más frecuentes se tiene a la eritrodisestesia palmoplantar (51 % vs. 7 %), hipertensión arterial (31 % vs. 6 %), inapetencia (31 % vs. 14 %), hiperbilirrubinemia (24 % vs. 15 %), aumento de aspartato aminotransferasa (25 % vs. 20 %), aumento de alanina aminotransferasa (15 % vs. 11 %), náusea (17 % vs. 13 %), diarrea (41 % vs. 15 %), estreñimiento (17 % vs. 11 %), disfonía (18 % vs. 2 %), fatiga (29 % vs. 24 %) y pirexia (20 % vs. 7 %). Eso quiere decir que, si bien se presentó una mayor proporción de EA totales durante el tratamiento con regorafenib, en comparación con el placebo, éstos no llegaron a tener la gravedad para considerarse un EA serio o fatal, o para discontinuar el tratamiento a causa del EA, lo que es esperable que un medicamento bioquímicamente activo, en comparación con el placebo.

³³ EA que resulta en muerte, o amenaza de muerte, o que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resulta en una incapacidad significativa o persistente o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento. Datos según la página web clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01774344>

³⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 166 90 213 104, level (95); exact

³⁵ EA grado 4: EA que tiene consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia.

³⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 40 14 339 180, level (95); exact

³⁷ Muertes reportadas durante el tratamiento con el medicamento asignado. Reportados también como EA grado 5.

³⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 50 38 329 156, level (95); exact

³⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 93 37 286 157, level (95); exact

⁴⁰ Sumatoria del total de eventos hemorrágicos reportados, tales como hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, shock hemorrágico, y anemia por hemorragia.

⁴¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 364 162 15 32, level (95); exact

⁴² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 93 374 179 5 15, level (95); exact

⁴³ EA grado 3: EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida.

⁴⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 208 61 171 133, level (95); exact

En resumen, se tiene una similar cantidad de EA serios, EA de grado 4, EA fatales, y discontinuación del tratamiento por EA, entre regorafenib y placebo. Asimismo, se evidenció una mayor proporción de EA que no presentaron la gravedad para considerarse como serios, y que tuvieron un perfil esperable con un medicamento del tipo inhibidor de la tirosina quinasa, en el contexto de pacientes con enfermedad hepática. En consecuencia, según los datos disponibles a la fecha, se tiene que regorafenib tendría una seguridad tolerable respecto al placebo, en la población total del ECA RESORCE.

Análisis crítico

Los resultados del ECA RESORCE corresponden a evidencia directa para derivar las conclusiones para el presente dictamen. Esto debido a que, todos los pacientes incluidos en el estudio corresponden a la población de interés (i. e. pacientes con HC avanzado, con progresión a sorafenib). Es de notar que, todos los pacientes incluidos presentaron un buen estado funcional (ECOG 0 o 1), y una gran mayoría presentaba una buena función hepática (CP A), con un estadio tumoral avanzado o intermedio (BCLC B y C), por lo que los resultados de este estudio sólo son extrapolables a la población de interés del presente dictamen con dichas características.

Los resultados del ECA RESORCE muestran que, luego de una mediana de 7.0 meses (análisis primario), regorafenib, respecto al placebo, aumentó en 2.8 meses la SG y redujo en 15 % el riesgo relativo de muerte, con resultados estadísticamente significativos. Dichos resultados son consistentes en el tiempo, siendo que fueron similares a los datos disponibles en Bruix et al. (2017b), luego de un año de seguimiento del análisis primario. Asimismo, los datos de SLP mostraron una diferencia de alrededor de un mes y medio, a favor de regorafenib, al momento del análisis primario. Con respecto a la calidad de vida, los resultados de los cuestionarios evaluados no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento durante el desarrollo del estudio. Y los resultados de seguridad mostraron que regorafenib es un medicamento tolerable para la población de la pregunta PICO.

Así, se deben tener en cuenta algunas amenazas a la validez interna del ECA RESORCE antes de la extrapolación de los resultados a la población de la pregunta PICO. Por un lado, se tiene un alto riesgo de sesgo de realización y de detección (del investigador) en los resultados de eficacia del ECA RESORCE, dado que se puede haber perdido el ciego durante el desarrollo del estudio. Ello porque, una gran proporción de pacientes asignados a regorafenib, en comparación con el placebo, presentaron el EA eritrodisestesia palmoplantar (51 % vs. 7 %), el cual es común entre los pacientes que usan los medicamentos del tipo inhibidores de tirosina quinasa. Así, los pacientes que presentaron dicho EA pueden haber recibido terapias o cuidados adicionales de forma diferenciada que



le permitieran mejorar las condiciones clínicas y, de esta manera, mejorar los desenlaces de eficacia, especialmente de los desenlaces subjetivos o blandos como la SLP y la calidad de vida, aunque no se cuenta con suficiente información para establecerlo. Por otro lado, existe el riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia del ECA RESORCE, dado que existieron potenciales pérdidas durante el desarrollo del estudio, las cuales no estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento. Es decir, luego de la aleatorización, hubo cinco pacientes asignados al brazo activo que no llegaron a recibir regorafenib; mientras que sólo un paciente asignado al grupo placebo no llegó a iniciar el tratamiento. Posteriormente, durante el tratamiento, se tiene que 26 pacientes del grupo regorafenib y cinco pacientes del grupo placebo se retiraron del estudio de forma voluntaria. En consecuencia, existen una serie de amenazas a la validez interna en el desarrollo del ECA RESORCE, por lo que se debe tener precaución antes de extrapolar los resultados de eficacia para la población de interés de la pregunta PICO.



En relación al impacto que tendría la potencial pérdida del ciego del ECA RESORCE en los desenlaces evaluados en el presente dictamen preliminar, es importante considerar los hallazgos de la RS y MA de Savović et al., 2012, el cual combinó la data de siete estudios meta-epidemiológicos para evaluar el efecto de los sesgos asociados al diseño de los ECA en los desenlaces objetivos y subjetivos. Así, los autores encontraron que en los ECA que presentan pérdida del doble ciego o unas condiciones de doble ciego poco claras, tal como en el ECA RESORCE, los desenlaces subjetivos o blandos se sobreestimaron en un 22 %, mientras que la mortalidad no estuvo sujeta a sobreestimaciones estadísticamente significativas⁴⁵ (Savović et al., 2012). En ese sentido, la evidencia empírica disponible a la fecha indica que en el ECA RESORCE, el desenlace calidad de vida podría estar sobreestimado, mientras que los resultados de SG no presentarían sobreestimaciones estadísticamente significativas.



En relación a la SG, se deben tener en cuenta otros aspectos adicionales de relevancia para determinar si existiría un beneficio neto con regorafenib, respecto al placebo, en la mortalidad de la población del ECA RESORCE. Así, se tiene que en el ECA RESORCE se prohibió el uso de otro tratamiento antitumoral en investigación, quimioterapia, terapia hormonal, o inmunoterapia, así como el uso terapia subsecuente luego de progresión tumoral, lo que aumenta la confiabilidad de los resultados de SG para la población de la pregunta PICO. Asimismo, es importante notar que los pacientes del ECA RESORCE presentaron características clínicas similares entre grupos de tratamiento (características clínicas relacionadas al paciente, al tumor y a las condiciones de progresión), lo que reduce

⁴⁵ Según Savovic et al., 2012, las sobreestimaciones presentadas en los desenlaces subjetivos de los ECA que pierden el doble ciego o que presentan un doble ciego poco claro son estadísticamente significativas (RR 0.78, IC 95 % 0.65 – 0.92); mientras que la sobreestimación presentada en la mortalidad no sería estadísticamente significativa (RR 0.92, IC 95 % 0.80 – 1.04).

el riesgo de sesgo de selección en los análisis de eficacia y aumenta la confianza de los datos de SG a la población de interés del presente dictamen. En consecuencia, se cuenta con una serie de argumentos que favorecen la interpretación de los resultados de SG del ECA RESORCE para la población de la pregunta PICO.



Con respecto a la SLP, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica (un mes y medio) con regorafenib, en comparación con el placebo en el ECA RESORCE. Considerando que el IETSI, en un dictamen metodológico previo (Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), determinó que no era posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado válido de los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG o calidad de vida en los pacientes con HC metastásico. En consecuencia, la SLP carece de validez como desenlace de relevancia clínica para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



Con respecto a la calidad de vida, no se mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento en los puntajes de las escalas de calidad de vida evaluadas en el ECA RESORCE. Es decir, las diferencias de las MMC de las AUC ajustadas en el tiempo de las escalas EQ-5D, EQ-5D-VAS y FACT-G no mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto por la escala FACT-Hep (MMC 129.31 vs. 133.17; $p < 0.001$), la cual mostró diferencias desfavorables para regorafenib. Sin embargo, dichas diferencias no pasaron el umbral de relevancia clínica establecido para la escala FACT-Hep (se considera clínicamente relevante a la diferencia por encima de ocho a nueve puntos luego de tres o seis meses de tratamiento (Steel, Eton, Cella, Olek, & Carr, 2006). Considerando las limitaciones en la interpretación de los resultados de calidad de vida como desenlace subjetivo luego de la potencial pérdida del ciego del ECA RESORCE, comentada previamente. En consecuencia, no es posible determinar si hubo un beneficio adicional otorgado con regorafenib, en comparación al placebo, en la calidad de vida de la población de interés del presente dictamen.



Con respecto a los análisis de seguridad del ECA RESORCE, se tiene una similar frecuencia de EA serios, EA de grado 4, EA fatales, así como discontinuación del tratamiento por EA entre los grupos de tratamiento. Mientras tanto, se evidenció una mayor proporción de EA totales, EA de grado 3 y EA emergentes durante el tratamiento, entre los pacientes del grupo regorafenib, en comparación con los del grupo placebo. Considerando que los EA serios son alta relevancia clínica, dado que son aquellos que ponen en riesgo la vida de los pacientes. Y que, no se presentaron diferencias entre regorafenib y placebo en la ocurrencia de este desenlace clave de seguridad. Asimismo, que la alta frecuencia de EA no serios presentados en el grupo regorafenib son esperables con los medicamentos del tipo inhibidores de la tirosina quinasa (i. e. eritrodisestesia palmoplantar, hipertensión

arterial, transaminasemia, etc.) y son aquellos que no ponen en riesgo la vida de los pacientes. En consecuencia, se tiene que regorafenib presentaría un perfil de seguridad tolerable respecto al placebo en la población de la pregunta PICO.

Por todo lo mencionado, con base en los resultados del ECA de fase III RESORCE, se tiene un beneficio adicional con regorafenib, comparado con el placebo, respecto a un desenlace de alta relevancia clínica como lo es la SG, para la población total del estudio. Con respecto a la seguridad, se encontraron una similar frecuencia de EA serios y graves entre los grupos regorafenib y placebo, por lo que regorafenib sería un medicamento tolerable para la población de interés del presente dictamen. Por lo tanto, se tiene que regorafenib presentaría un balance riesgo beneficio favorable respecto al placebo en la población de la pregunta PICO.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del regorafenib, en comparación con la MTSP, para los pacientes con HC avanzado con progresión a primera línea de tratamiento sistémico con sorafenib. Tras una búsqueda sistemática de la literatura se identificaron tres GPC de la NCCN de Estados Unidos y de la ESMO y EASL de Europa, tres ETS de la CADTH de Canadá, de la SMC de Escocia y de la NICE del Reino Unido y el ECA *pivotal* de fase III RESORCE como evidencia directa para el presente dictamen preliminar.

Las tres GPC incluidas recomiendan regorafenib como tratamiento de elección de la población de la pregunta PICO, de manera restringida para los pacientes con buena función hepática (CP A, según las GPC de la NCCN y la EASL) o con buen estado funcional (ECOG 0 – 1, según las GPC de la ESMO y la EASL) con un alto nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Y respecto a la MTSP, la GPC de la ESMO la recomienda en aquellos pacientes con HC con función hepática terminal y mal estado funcional (ECOG 3 – 4), sin especificar el nivel de evidencia ni grado de recomendación. Las GPC de la NCCN y la EASL recomiendan la MTSP en todos los pacientes con HC en estadios finales o avanzados (terminales) que no son candidatos a trasplante hepático, con un bajo nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación. Todas las GPC basaron sus recomendaciones respecto a regorafenib en el ECA *pivotal* de fase III RESORCE.

La tres ETS incluidas de la CADTH, de la SMC y de la NICE mostraron análisis económicos desfavorables para regorafenib, al ser comparado con la MTSP. Así, el panel elaborador de la CADTH optó por no aprobarla para el sistema de salud canadiense, hasta que el laboratorio mejore el precio de adquisición de regorafenib y, con ello, presente un análisis de costo-efectividad aceptable. Por otro lado, los miembros de los paneles de la SMC y la NICE aprobaron el uso de regorafenib para el tratamiento de los pacientes con HC avanzado que presentaron progresión a sorafenib (ésta última calza de forma exacta a la población de interés del presente dictamen), luego de arreglos comerciales con el laboratorio que manufactura regorafenib (*Bayer*), y luego de evaluarlo bajo el proceso de tratamiento para el final de la vida, lo cual mejora el umbral de pago de los índices de costo-efectividad en sus respectivos países. Los miembros del panel de la NICE, adicionalmente, restringieron el uso de regorafenib para los pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0 ó 1) y buena función hepática (CP A). Según los panelistas de las tres agencias elaboradoras de ETS, regorafenib mostró un beneficio neto respecto a la SG y la SLP, en comparación con la MTSP, en el ECA *pivotal* de fase III RESORCE. Dado que las recomendaciones de los panelistas de las ETS de la CADTH, SMC y la NICE no son extrapolables al contexto de EsSalud, ya que no se cuenta con el marco legal para establecer acuerdos comerciales con el fabricante de regorafenib, se pasará a evaluar la

evidencia primaria para establecer el balance riesgo beneficio que se tiene entre regorafenib y la MTSP para la población de la pregunta PICO.

El ECA RESORCE es un estudio de fase III, de doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de regorafenib vs. placebo en 573 pacientes con HC avanzado que toleraron y posteriormente progresaron a sorafenib, que presentaban buena función hepática (CP A) y buen estado funcional (ECOG 0 – 1), mientras recibían la MTSP. Los resultados del ECA RESORCE mostraron que, luego de una mediana de 7.0 meses, el uso de regorafenib, en comparación con el placebo, aumentó la SG en 2.8 meses, redujo el riesgo relativo de muerte en un 15 %, y aumentó la SLP sólo en 1.5 meses, con diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de calidad de vida no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento. Asimismo, el análisis de los EA mostró que regorafenib tendría un perfil de seguridad tolerable con respecto al placebo en la población del ECA RESORCE; en vista que ambos grupos de tratamiento presentaron una similar frecuencia de EA serios, EA graves⁴⁶, y discontinuación del tratamiento por EA.

Los resultados del ECA RESORCE presentan algunas ventajas y limitaciones que se deben analizar antes de extrapolarlos para la población de la pregunta PICO del presente dictamen. En primer lugar, es posible que se haya perdido el ciego durante el desarrollo del ECA RESORCE, dado que una gran proporción de pacientes asignados a regorafenib, en comparación con aquellos asignados al placebo, presentaron el EA eritrodisestesia palmoplantar (51 % vs. 7 %), lo cual es común y esperable con medicamentos tipo inhibidores de la tirosina quinasa. Como consecuencia, existe el riesgo de sesgo de realización y del investigador en el análisis de los desenlaces de eficacia (e. g. SG, SLP, y calidad de vida), dado que los pacientes que presentaron dicho EA pueden haber recibido cuidados, tratamientos y atenciones adicionales que podrían haber mejorado los desenlaces del grupo regorafenib. Por otro lado, hubo un desbalance entre los grupos de tratamiento respecto a proporción de pacientes del ECA RESORCE que fueron potencialmente perdidos durante el desarrollo del estudio. Es decir, se tiene que, luego de la aleatorización, cinco pacientes del grupo regorafenib y un paciente del grupo placebo no recibieron el tratamiento asignado. Y, posteriormente, 26 pacientes del grupo regorafenib y cinco pacientes del grupo placebo se retiraron voluntariamente durante el desarrollo del estudio. En ese sentido, se introdujo un potencial riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia del ECA RESORCE, al tener 31 y seis posibles pérdidas en los grupos regorafenib y placebo, respectivamente.

En contraste, es importante considerar que en el ECA RESORCE se prohibió el uso de otro tratamiento antitumoral en investigación, quimioterapia, terapia hormonal, e inmunoterapia durante el desarrollo del estudio; y tampoco estuvo permitido el uso de terapia subsecuente

⁴⁶ Se hace referencia en el presente dictamen a los EA de grado 4 y EA de grado 5 o fatales.

o cruzamiento a otro brazo de tratamiento luego de progresión tumoral, previo al análisis primario de SG. Esto disminuye la contaminación de los resultados comparativos entre regorafenib y placebo con otros tratamientos y/o medicamentos que podrían influenciar en los desenlaces de eficacia del ECA RESORCE. Además, se debe tener en cuenta que en el ECA RESORCE se encontraron características clínicas similares entre los grupos de tratamiento, tanto en relación a las características del paciente, del tumor y de progresión tumoral, lo que reduce el potencial riesgo de sesgo de selección en los resultados de eficacia. Asimismo, resulta de gran relevancia para el presente dictamen considerar los hallazgos del estudio de Savović et al., 2012, el cual encontró que aquellos ECA que presentan pérdida del doble ciego, o doble ciego poco claro, presentarían una sobreestimación del efecto de los desenlaces subjetivos en un 22 % (RR 0.78, IC 95 % 0.65 – 0.92), mientras que la sobreestimación del efecto para los desenlaces de mortalidad no sería estadísticamente significativa (RR 0.92, IC 95 % 0.80 – 1.04)(Savović et al., 2012).

Es decir, específicamente para los resultados de SG, se tiene por un lado potenciales riesgos de sesgo de realización y del investigador por la posible pérdida del ciego, y de desgaste por los desbalances entre los grupos de tratamiento respecto a las posibles pérdidas que ocurrieron durante el desarrollo del ECA RESORCE. Por otro lado, es de notar que los autores del ECA RESORCE llevaron a cabo consideraciones adicionales para reducir las amenazas a la validez interna de los resultados de SG, tales como evitar el uso de terapias antitumorales adicionales o terapias subsecuentes que puedan introducir confusiones en el análisis de SG. Además, llevaron a cabo un análisis por intención de tratar (i. e. en el total de la población del estudio que fueron aleatorizados), lo que limita los potenciales riesgos de sesgos de selección y de desgaste introducidos en la evaluación de la SG. Adicionalmente, se debe resaltar que la SG es un desenlace final de alta relevancia clínica, la cual, según la evidencia empírica disponible a la fecha, no estaría sujeta a una sobreestimación estadísticamente significativa del efecto en los estudios con la pérdida del doble ciego (Savović et al., 2012).

Adicionalmente, es importante considerar que los hallazgos de SG con regorafenib del ECA RESORCE son similares a los hallazgos con sorafenib del ECA SHARP, el único inhibidor de la tirosina quinasa aprobado como primera línea de tratamiento los pacientes con HC avanzado. Es decir, el ECA SHARP, un estudio de fase III que comparó sorafenib con el placebo como tratamiento de primera línea de 602 pacientes con HC avanzado e irreseca, mostró que el uso de sorafenib, respecto al placebo aumentó en 2.8 meses la SG (mediana de SG 10.7 meses vs. 7.9 meses; HR 0.69; IC 95% 0.55 - 0.87; $p < 0.001$) y redujo en 11% la tasa de supervivencia al año (44 % vs. 33 %). De forma similar, los resultados presentados en el póster de Bruix et al. (2017b) que corresponden a los hallazgos de la SG del ECA RESORCE luego de un año de seguimiento de los presentados en la publicación de Bruix et al. (2017a) mostró resultados similares, es decir, que el uso de regorafenib,



respecto al placebo, aumentó en 2.8 meses la SG y redujo en 12 % el riesgo relativo de muerte. En consecuencia, se cuenta con elementos de convicción que permitirían la extrapolación de los datos de SG del ECA RESORCE para la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Una situación muy diferente ocurre en el análisis de los resultados de calidad de vida del ECA RESORCE, dado que existen una serie de amenazas a la validez interna que no permiten extrapolar dichos hallazgos a la población de interés del presente dictamen. En primer lugar, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en los cuestionarios de calidad de vida entre los grupos de tratamiento del ECA RESORCE. Es decir, las MMC de las AUC ajustadas en el tiempo de las escalas EQ-5D (0.76 vs. 0.77; $p = 0.47$), EQ-5D-VAS (71.68 vs. 73.45; $p = 0.06$), y FACT-G (75.14 vs. 76.55; $p = 0.07$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, excepto por los hallazgos del cuestionario FACT-Hep. Al respecto, las MMC de las AUC ajustadas en el tiempo de la escala FACT-Hep mostraron diferencias estadísticamente significativas desfavorables para regorafenib (129.31 vs. 133.17; $p < 0.001$), pero dichas diferencias no pasaron el umbral relevancia clínica establecida para dicha escala (las diferencias no fueron mayores a ocho o nueve puntos en la escala FACT-Hep).

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se puede haber introducido un potencial riesgo de sesgo de realización y de detección (del investigador) en la evaluación de los desenlaces de eficacia del ECA RESORCE como consecuencia de una posible pérdida del doble ciego al presentarse una gran proporción de pacientes con un EA específico para el uso de regorafenib (i. e. eritrodisestesia palmoplantar), en relación con aquellos que recibieron placebo. Así, los pacientes que presentaron dicho EA podrían haber recibido tratamientos, cuidados o atencionales adicionales de manera diferenciada de los que no presentaron dicho EA, mejorando los resultados de eficacia del grupo regorafenib en el ECA RESORCE. Y siendo que, según Savovic et al., 2012, los ECA que presentan pérdida del doble ciego, o un doble ciego poco claro sobreestiman los desenlaces subjetivos o blandos, tal como la calidad de vida, hasta en un 22 % (Savović et al., 2012). En consecuencia, se tiene una gran incertidumbre en relación al beneficio otorgado por regorafenib, en comparación con el placebo, respecto a la calidad de vida de los pacientes de la pregunta PICO.

Con respecto a la SLP, se tiene una incertidumbre alrededor del beneficio clínico en el que se traducirían las diferencias en la SLP con regorafenib, comparado con la MTSP, en términos de desenlace de relevancia clínica (SG y calidad de vida), para la población de la pregunta PICO. En vista que, en el ECA RESORCE se corre el riesgo de que los resultados mostrados respecto a la SLP sean espurios, dado que las diferencias entre regorafenib y placebo fueron estadísticamente significativas (medianas de 3.1 vs. 1.5 meses), pero sin relevancia clínica. Asimismo, el IETSI no ha encontrado evidencia empírica que permita

establecer que la SLP sea un desenlace subrogado válido de los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG o calidad de vida en los pacientes con HC metastásico (Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017).

Respecto a la seguridad, es evidente que existe una mayor cantidad de EA totales (96 % vs. 84 %) y EA emergentes durante el tratamiento (99 % vs. 92 %), asociados al uso de regorafenib, con respecto al placebo, en la población total del ECA RESORCE. Mientras que, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre regorafenib y placebo respecto a la aparición de EA serios (44 % vs. 46 %), EA fatales (13 % vs. 20 %), EA de grado 4 (11 % vs. 7 %), y discontinuación del tratamiento por EA (25 % vs. 19 %) en el total de la población de dicho estudio. Al respecto, se debe considerar que los EA que se asociaron al uso de regorafenib en el ECA RESORCE son esperables con el uso de los inhibidores de tirosina quinasa, y tienen un perfil de seguridad similar al uso de sorafenib, un medicamento antitumoral del tipo inhibidor de la tirosina quinasa que habría sido utilizado por los pacientes de la pregunta PICO como primera línea de tratamiento. Es decir, en el ECA SHARP, también se presentaron una mayor proporción de EA totales (93 % vs. 86 %) y EA relacionados al tratamiento (80 % vs. 52 %) con sorafenib que con placebo; mientras que se presentaron una similar proporción de EA serios (52% vs. 54 %) y discontinuación del tratamiento por EA (38 % vs. 37 %) entre los grupos de tratamiento. Asimismo, los EA más frecuentemente asociados con el uso de sorafenib vs. placebo fueron gastrointestinales (diarrea, 53 % vs. 25 %), constitucionales (anorexia, 28 % vs. 17 %; y pérdida de peso, 30 % vs. 9 %) y dermatológicos (reacción mano-pie, 21 % vs. 3 %; y exantema cutáneo, 19 % vs. 14 %), siguiendo un perfil de seguridad muy parecido con el uso de regorafenib vs. placebo en el ECA RESORCE. En consecuencia, regorafenib tendría un perfil de seguridad tolerable respecto al placebo para la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

En resumen, con base en la evidencia directa procedente del ECA RESORCE, se puede identificar un beneficio neto con regorafenib, en comparación con placebo, en la SG para los pacientes de la población de la pregunta PICO. Los beneficios presentados con regorafenib respecto a la SG son similares a los presentados con sorafenib en el ECA SHARP, y son consistentes con los hallazgos luego de un año de la publicación del análisis primario del ECA RESORCE. Asimismo, el análisis de los EA sugiere que regorafenib presentaría un perfil de seguridad tolerable en comparación con el placebo en la población de interés del presente dictamen, con resultados similares al uso de sorafenib como primera línea de tratamiento de los pacientes con HC avanzado. Por el contrario, no ha sido posible identificar algún beneficio en la calidad de vida de los pacientes de la población de la pregunta PICO con regorafenib, en comparación con el placebo, siendo que existen

diversas amenazas a la validez interna en los análisis del ECA RESORCE que limitan su interpretación.



En consecuencia, se cuenta con argumentos técnicos que indican que regorafenib tendría un balance riesgo beneficio favorable respecto a la MTSP en la población de interés del presente dictamen. Siendo que regorafenib prolongaría la SG, con un perfil de seguridad tolerable, en los pacientes de población de la pregunta PICO, quienes presentan un vacío terapéutico dado que, actualmente en EsSalud, sólo se les ofrece la MTSP como medida de manejo. Se desconoce si regorafenib sería una intervención costo-efectiva para una institución pública de salud, como es EsSalud, siendo que presenta un alto costo (S/ 239,672.16 el costo anual por paciente), mientras que ha mostrado prolongar sólo 2.8 meses la SG en comparación con la MTSP, lo que podría poner en riesgo la financiación de otros tratamientos disponibles en la institución que también han mostrado un beneficio para la salud de los asegurados. Se necesitarían de análisis económicos adicionales para determinar el impacto que tendría la aprobación de regorafenib en el sistema sanitario de EsSalud. Así, a pesar de la incertidumbre financiera, la evidencia favorece la aprobación de regorafenib para el tratamiento de los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de regorafenib para el manejo de los pacientes con HC avanzado, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta setiembre del 2019 en relación a la eficacia y seguridad de regorafenib comparada con la MTSP en pacientes adultos con HC avanzado con progresión a sorafenib.
- Las GPC de la NCCN, ESMO y EASL recomiendan a regorafenib como tratamiento de elección para los pacientes de la población de la pregunta PICO, con un alto nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación. En relación a la MTSP, las GPC mencionadas también lo recomiendan en la población de la PICO que se encuentren en estadios terminales, o que no sean candidatos a trasplante hepático, con un bajo nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación.
- Luego de que las tres ETS de la NICE, la CADTH, y la SMC indicaran que regorafenib, en comparación con la MTSP, no era costo-efectivo en sus respectivos sistemas sanitarios, los miembros de los paneles de la NICE y de la SMC lo aprobaron para la población de la PICO luego de acuerdos comerciales con la empresa que elabora regorafenib (*Bayer*) y luego de evaluarlo bajo el proceso de tratamiento para el final de la vida, lo que mejoró los análisis económicos. Los miembros del panel de la CADTH no aprobaron el uso de regorafenib para los pacientes de la pregunta PICO, sino hasta que la empresa mejore los análisis de costo-efectividad.
- Todas las GPC y la ETS basaron sus recomendaciones respecto a regorafenib en el ECA *pivotal* de fase III RESORCE, un estudio de doble ciego, multicéntrico, publicado por Bruix et al. (2017a), que fue incluido como evidencia directa para el presente dictamen. Dicha publicación mostró que, luego de una mediana de seguimiento de 7.0 meses, el uso de regorafenib, en comparación con el placebo, aumentó la SG en 2.8 meses, y redujo el riesgo relativo de muerte en un 15%, con resultados estadísticamente significativos, en una población que calza de manera exacta a la población de la pregunta PICO. Asimismo, se reportó una similar frecuencia de EA serios, EA de grado 4, EA fatales y discontinuación del tratamiento por EA entre los grupos de tratamiento. Lo que hace indicar que el uso de regorafenib tendría un perfil de seguridad tolerable en la población de la pregunta PICO.
- Si bien existen una serie de limitaciones en el análisis de los desenlaces eficacia del ECA RESORCE, tales como la posible pérdida del doble ciego al presentarse EA específicos para el grupo regorafenib, así como la introducción de riesgo de sesgo



de desgaste al encontrarse un mayor número de potenciales pérdidas en el grupo regorafenib, respecto al grupo placebo. No obstante, se tienen algunas ventajas en dichos análisis, dado que en el ECA RESORCE se prohibió el uso de otros tratamientos antitumorales y el uso de terapias subsecuentes luego de progresión, lo que reduce el riesgo de contaminación de los datos de eficacia. Por otro lado, se mantuvo un análisis por intención de tratar, lo que conserva la aleatorización y reduce los riesgos de sesgos de selección y desgaste. Asimismo, es importante considerar que según Savović et al., 2012, la pérdida del doble ciego sobreestima los desenlaces subjetivos o blandos, como la calidad de vida, pero no sobreestima los desenlaces duros u objetivos, como la mortalidad.



- En ese sentido, se tiene que los resultados de SG, un desenlace duro y objetivo, son extrapolables para la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Siendo que dichas diferencias se mantuvieron luego de un año de seguimiento de la publicación de Bruix et al. (2017a), en donde se observó que el uso de regorafenib mantuvo las diferencias estadísticamente favorables de 2.8 meses en la SG, comparado con el uso de placebo. Además, dichos resultados resultaron similares a los beneficios obtenidos en el ECA SHARP con el uso de sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa que, al ser comparado con placebo como primera línea de tratamiento de los pacientes con HC avanzado, mostró una ganancia de 2.8 meses de SG, y una reducción de la tasa de sobrevida al año del 12 %.



- Es de notar que los resultados de calidad de vida no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento. Considerando que, según la evidencia empírica disponible a la fecha, los estudios que pierden el doble ciego sobreestiman los resultados de los desenlaces subjetivos, tales como la calidad de vida. En consecuencia, no se puede determinar algún beneficio respecto a la calidad de vida con regorafenib, respecto al placebo, en la población de la pregunta PICO.



- En consecuencia, se tiene un balance riesgo beneficio favorable para regorafenib, respecto a la MTSP, en la población de la pregunta PICO. Esto debido a que regorafenib ha mostrado ser superior a la alternativa terapéutica disponible en la institución para este tipo de pacientes (i. e. MTSP), en términos de una mejor SG, con un perfil de seguridad tolerable. Se desconoce si dichos beneficios ofrecidos con regorafenib son costo-efectivos para una institución de salud pública como es EsSalud. Debido a lo mencionado, se opta por aprobar su uso en la institución durante un año, y se recomienda realizar estudios económicos fármaco económicos para determinar si la aprobación de una tecnología de alto costo, como regorafenib, tendría un impacto en la sostenibilidad financiera de EsSalud.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE REGORAFENIB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD A SORAFENIB



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de regorafenib para el manejo de pacientes adultos con hepatocarcinoma avanzado con progresión a sorafenib, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



En vista que las GPC internacionales consideran dentro de sus recomendaciones a la mejor terapia de soporte paliativo para los pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con sorafenib (población de interés), se recomienda a los especialistas usar la MTSP disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Además, se recomienda a los especialistas mantenerse alerta a la publicación de los resultados de nueva evidencia científica que pueda mostrar un beneficio desde la perspectiva del paciente. Así como, identificar otras alternativas existentes en el mercado peruano con adecuada evidencia científica para este tipo de enfermedad, y enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. (2009, mayo 1). Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Recuperado 26 de febrero de 2019, de http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

Bruix, J., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., Yokosuka, O., ... RESORCE Investigators. (2016). Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. *Annals of Oncology*, 27(suppl_6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.19>

Bruix, Jordi, Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., Yokosuka, O., ... RESORCE Investigators. (2017). O-009 Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. *Annals of Oncology*, 28(suppl_3). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx262.008>



Bruix, Jordi, Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., ... RESORCE Investigators. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 389(10064), 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)



CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2018, abril 18). Stivarga for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). Recuperado 9 de septiembre de 2019, de <https://www.cadth.ca/stivarga-unresectable-hepatocellular-carcinoma-hcc-details>

Connell, L. C., Harding, J. J., & Abou-Alfa, G. K. (2016). Advanced Hepatocellular Cancer: The Current State of Future Research. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(8), 43. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0415-3>

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. (2013, octubre 28). Registro de Productos Farmacéuticos. Recuperado 9 de septiembre de 2019, de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
EMA, European Medicines Agency. (2018, septiembre 17). Stivarga [Text]. Recuperado 9 de septiembre de 2019, de European Medicines Agency website: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>

FDA, Food and Drug Administration. (2017, abril 1). STIVARGA® (regorafenib) tablets, for oral use. Recuperado 9 de septiembre de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203085s007lbl.pdf

Finkelmeier, F., Waidmann, O., & Trojan, J. (2018). Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(12), 1169-1175. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1535315>

Forner, A., Reig, M., Varela, M., Burrel, M., Feliu, J., Briceño, J., ... Bruix, J. (2016). Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*, 146(11), 511.e1-511.e22. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>

Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>

Gyawali, B., Hey, S. P., & Kesselheim, A. S. (2019). Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>

Kim, C., & Prasad, V. (2015). Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Internal Medicine*, 175(12), 1992-1994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>

Kuzuya, T., Ishigami, M., Ishizu, Y., Honda, T., Hayashi, K., Ishikawa, T., ... Goto, H. (2018). Prognostic Factors Associated with Postprogression Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib Not Eligible for Second-Line Regorafenib Treatment. *Oncology*, 95(2), 91-99. <https://doi.org/10.1159/000488453>

Lencioni, R., & Llovet, J. M. (2010). Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, 30(1), 52-60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>

Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., ... Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology*, 68(2), 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. (2019, agosto 1). *Hepatobiliary cancers. Version 3.2019*. Recuperado de https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. (2019, enero 9). Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma. Recuperado 9 de septiembre de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta555>

Personeni, N., Pressiani, T., Santoro, A., & Rimassa, L. (2018). Regorafenib in hepatocellular carcinoma: Latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context*, 7, 212533. <https://doi.org/10.7573/dic.212533>

Ravi, S., & Singal, A. K. (2014). Regorafenib: An evidence-based review of its potential in patients with advanced liver cancer. *Core Evidence*, 9, 81-87. <https://doi.org/10.2147/CE.S48626>

Savović, J., Jones, H., Altman, D., Harris, R., Jüni, P., Pildal, J., ... Sterne, J. (2012). Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: Combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 16(35), 1-82. <https://doi.org/10.3310/hta16350>

SMC, Scottish Medicine Consortium. (2018, abril 6). Regorafenib (Stivarga). Recuperado 9 de septiembre de 2019, de Scottish Medicine Consortium website: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/regorafenib-stivarga-fullsubmission/>

Steel, J. L., Eton, D. T., Cella, D., Olek, M. C., & Carr, B. I. (2006). Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 17(2), 304-312. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj072>

Vogel, A., Cervantes, A., Chau, I., Daniele, B., Llovet, J. M., Meyer, T., ... Martinelli, E. (2018). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(Supplement_4), iv238-iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir regorafenib (comprimido de 40 mg) a una dosis de 160 mg diarios de forma continua por un ciclo de 21 días, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico / condición de salud	Pacientes adultos con hepatocarcinoma avanzado que presenta progresión de enfermedad a sorafenib, con buena función hepática (Child Pugh A) y buen estado funcional (ECOG 0-1).
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso de del medicamento en cada paciente	Seis meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento**	El médico solicitante deberá acreditar los siguientes criterios: 1. ECOG 0-1 2. Puntaje de 5 a 6 en la escala de Child-Pugh (Child Pugh A), evaluado a través de los criterios de presencia o ausencia de encefalopatía hepática, valores de albúmina, tiempo de protrombina o INR, y bilirrubinas.
Presentar la siguiente información** al seguimiento <u>cada tres meses</u> y al término del tratamiento con el Anexo N° 07	1. ECOG 2. Child-Pugh 3. Evaluación mediante imágenes 4. Sobrevida global medida desde el inicio del tratamiento con regorafenib 5. Eventos adversos ^b 6. Número de ciclos de tratamientos utilizados con regorafenib
Criterios de suspensión	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia o toxicidad grave al medicamento (Ficha SRAM) • Progresión de enfermedad

*Médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

^b Reportar eventos adversos según normativa institucional vigente.

** (El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física).

X. MATERIA SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 10 de setiembre del 2019	Resultados
Estrategia	#1 Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])	536073
	#2 Search (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])	264317
	#3 Search Search systematic [sb]	55780
	#4 Search (Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	15994
	#5 Search ("regorafenib" [Supplementary Concept] OR "Stivarga"[tiab] OR "BAY 73-4506"[tiab] OR "BAY73-4506"[tiab])	418
	#6 Search ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Cancer*" [tiab] OR "Carcinoma*, Liver"[tiab] OR "liver neoplasm*" [tiab] OR "hepatocarcinoma*" [tiab])	94706
	#7 #3 OR #4 OR #5 OR #6	859879
	#8 #1 AND #2 AND #7	6

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 10 de setiembre del 2019	Resultados
Estrategia	#1 (Carcinoma, Hepatocellular OR Liver Cancer* OR Liver Carcinoma* OR "liver neoplasm*" OR hepatocarcinoma) AND (regorafenib OR stivarga)	59

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org) Fecha de búsqueda: 10 de setiembre del 2019	Resultados
Estrategia	#1 (tw:(regorafenib OR stivarga)) AND (tw:(Carcinoma, Hepatocellular OR Liver Cancer OR Liver Carcinoma OR liver neoplasm OR hepatocarcinoma))	0