



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE **REGORAFENIB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO**

Introducción

El cáncer colorrectal metastásico (CCR) es el segundo cáncer más común en Europa y el tercero del mundo, con una tasa de incidencia ajustada por edad en la Unión Europea de 46,3/100.000 habitantes en 2012. Presenta una incidencia en España de 30,4 por cada 100.000 habitantes. En Asturias según datos del año 2011 supuso el 10,51% de los tumores totales. La mayoría de los pacientes tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico y es infrecuente que aparezca en menores de 40 años.

Se estima que el 20-25% de los pacientes son diagnosticados inicialmente con CCR en estadio metastásico, y que un 25-50% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis durante el tratamiento. El pronóstico depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. La mayor parte de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de colon ocurren durante los primeros cuatro años después de la cirugía.

Para valorar la gravedad se emplea el sistema TNM de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), atendiendo al tamaño del tumor, a si hay extensión hasta los ganglios linfáticos y a la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso. Se establecen los estadios del I al IV. Los principales objetivos del tratamiento de la enfermedad metastásica son disminuir la sintomatología, mantener o mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, implicadas en la angiogénesis tumoral, la oncogénesis y el microambiente tumoral.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

Indicación formalmente aprobada

Regorafenib (Stivarga®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFRs (26/8/2013).

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

Ensayo pivotal fase III llamado CORRECT, aleatorizado, doble ciego, que compara regorafenib+mejor terapia de soporte frente a placebo+mejor terapia de soporte, en proporción 2:1, en pacientes con adenocarcinoma colorrectal estadio IV, que presentaran progresión a otros tratamientos.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
REGORAFENIB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Ensayo clínico en Fase III CONCUR aleatorizado, doble ciego comparado con placebo en pacientes asiáticos en proporción 2:1.

CORRECT (fase III)

Ensayo aleatorizado, doble ciego comparando regorafenib con placebo, cuya variable principal fue la supervivencia global (SG), medida como mediana en meses. Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta objetiva y de control de la enfermedad. Se siguió un esquema de tratamiento 2:1, sobre 760 pacientes con CCRm estadio IV con ECOG 0-1, con esperanza de vida ≥ 3 meses, que hubieran progresado durante o dentro de los tres meses a tratamientos de fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y cetuximab o panitumumab.

Es un estudio metodológicamente correcto y con poco riesgo de sesgos. Casi un 50% de los pacientes habían recibido cuatro o más líneas de tratamiento para enfermedad metastásica.

CONCUR (fase III)

Ensayo doble ciego, aleatorizado en proporción 2:1, con un diseño similar al anterior, salvo porque podían haber recibido o no bevacizumab y cetuximab o panitumumab (KRAS no mutado o desconocido) como tratamientos previos. Se aleatorizaron 204 pacientes asiáticos. La variable principal también fue la supervivencia global, y las variables secundarias fueron las mismas que en el CORRECT.

Al igual que el anterior, es metodológicamente correcto. Los pacientes de este ensayo habían sido pretratados menos intensamente que en el ensayo CORRECT.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**: En el estudio CORRECT la mediana en meses de SG fue de 6,4 para regorafenib y 5 para placebo (diferencia de 1,4 meses). La SLP fue 1,9 y 1,7 respectivamente (diferencia de 7 días). En el análisis por subgrupos, el efecto no alcanzó significación estadística en el subgrupo con K-RAS mutado, ni en el subgrupo con tumor primario de recto.

En el ensayo CONCUR la SG fue de 8,8 meses con regorafenib y de 6,3 con placebo (2,5 en diferencia). La SLP de 3,2 y 1,7 meses respectivamente.

Los datos sobre calidad de vida en base a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D no revelaron diferencias significativas entre tratamientos en ninguno de los estudios.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
REGORAFENIB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

El IPT de regorafenib se recoge que “ha demostrado un efecto marginal en el aumento de la supervivencia general con un elevado riesgo de efectos adversos y sin ninguna mejora en la calidad de vida del paciente. El análisis de los datos disponibles no ha permitido el hallazgo de ningún subgrupo de pacientes donde se pueda maximizar el beneficio y/o reducir la toxicidad asociada”.

El informe del IQWiG (Alemania) concluye que, en general, hay indicios de que disminuye el beneficio al añadir regorafenib al tratamiento estándar.

- Criterio primario de **seguridad**: regorafenib provocó reacciones adversas en el 54% de los pacientes, en ambos ensayos, a resultas se obtiene una NNT de 3-4, la misma que para el criterio secundario de eficacia “tasa de control de la enfermedad”. Un 75% de los pacientes redujeron la dosis por reacciones adversas. Las más graves son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal. La reacción adversa observada más frecuentemente es el síndrome mano-pie (16% en los ECs, hasta el 60,5% en un metaanálisis), otras reacciones muy frecuentes son hipertensión (44,4% de los pacientes) astenia/fatiga, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, diarrea, pérdida de peso, infección y disfonía. Se han descrito como reacciones adversas muy frecuentes (>10%): trombocitopenia, anemia, cefalea, hemorragia (con algunos casos fatales), estomatitis, hiperbilirrubinemia, exantema, dolor, fiebre, mucositis. Regorafenib se ha asociado a un incremento de isquemia e infarto de miocardio.

- Criterio secundario de **conveniencia**: dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Los comprimidos deben tomarse todos los días a la misma hora, tragarse enteros, con agua, después de una comida ligera con un contenido menor del 30% en grasa.

Las reducciones de dosis por efectos adversos deben efectuarse en escalado de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria mínima recomendada es 80 mg.

- Criterio secundario de **coste**: el coste a precio notificado de 3 ciclos de tratamiento es de 9.600 € (la exposición media real de tratamiento en los ensayos clínicos fue de 2,8 meses). Es difícil establecer un coste eficacia incremental por año de vida ganado, según los datos del estudio CORRECT, sería de unos 80.900 €. Es muy difícil estimar el número de pacientes candidatos, podría estimarse en unos 50 al año en Asturias, pero con un pico inicial el primer año de unos 80, lo podría suponer un impacto económico anual el primer año de 760.000 €.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
REGORAFENIB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

DECISIÓN ADOPTADA:

REGORAFENIB (STIVARGA®) EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.

Categoría B-2- No se incluye en la Guía Farmacoterapéutica porque la evidencia existente indica que el fármaco tiene un perfil de eficacia/seguridad desfavorable.

Puede ser considerado su uso en pacientes seleccionados, para los que se solicitaría con carácter excepcional, de forma individualizada justificando un balance adecuado de eficacia/seguridad, y con el visto bueno de la Dirección de cada Hospital.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

Laura Muñoz Fernández, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Bernabé Fernández González, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Lucía Velasco Rocés.

Basado en los informes:

Sánchez Álvarez L, Macía Fuentes L, Rigueira García AI, actualizado a partir del original Arocas Casan V y de la Rubia Nieto, MA. Regorafenib: tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia de la Región de Murcia. Fecha: Octubre 2015.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en el cáncer colorrectal. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4 de marzo de 2015.

Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-Stivarga.pdf>.