



**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° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE REGORAFENIB PARA EL  
TRATAMIENTO DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON  
PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD AL MENOS A DOS LÍNEAS DE  
QUIMIOTERAPIA PREVIA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Agosto, 2017*



**IETSI**  
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. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias -IETSI-ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Clínica.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado.
ECOG:	Escala de la Eastern Cooperative Oncology Group.
EGFR:	Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
EMA:	European Medicines Agency.
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica.
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria.
FDA:	U.S Food and Drug Administration.
GPC:	Guía de Práctica clínica.
IC:	Intervalo de Confianza.
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network.
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review.
pERC	pCODR Expert Review Committee.
VEGF	Factor de crecimiento endotelio vascular.

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
<b>II. METODOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS .....	19
iii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	19
<b>IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. REFRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>34</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer. Alrededor del 20% a 55% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y aproximadamente un 50% a 60% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos desarrollarán metástasis en algún momento del transcurso de la enfermedad.
- En la actualidad, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con los esquemas de quimioterapia a base de fluoropirimidas, oxaliplatino e irinotecán, los cuales son el tratamiento estándar para el manejo de cáncer colorrectal metastásico, suponiendo alternativas de tratamiento eficaces y seguras para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, existen pacientes que ya han progresado a todas éstas alternativas surgiendo la necesidad de evaluar otras posibles opciones.
- Regorafenib es un inhibidor multiquinasa de los receptores de tirosina quinasa intracelulares y de membrana, con actividad antitumoral y anti angiogénica. El cual ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en pacientes que han progresado a quimioterapia previa basada en fluoropirimidas, oxaliplatino, e irinotecán; así como terapias biológicas anti-VEGF, y anti-EGFR de ser KRAS salvaje (i.e., wild type o KRAS no mutado). De igual manera, la *European Medicines Agency* (EMA) menciona su uso en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de fluoropirimidas y tratamientos anti-VEGF y anti-EGFR.
- A la fecha la evidencia detrás del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a terapias estándar previa se basan principalmente en los ensayos de fase III CORRECT publicado por Grothey et al., 2013; y CONCUR publicado por Li et al., 2015. Ambos ensayos mostraron un beneficio modesto en el uso de regorafenib en términos de sobrevida global (diferencia en la mediana de 1.4 meses y 2.5 meses, respectivamente). Adicionalmente, es de notar que los resultados obtenidos del ensayo CORRECT provienen del segundo análisis interino, último análisis realizado. Así, este análisis solo incluyó el 74% de las muertes estimadas para el cálculo de la sobrevida global final. Si bien se tomó en consideración el desgaste del alfa debido a los análisis interinos realizados, según Basseler et al., 2010 el estimado puntual obtenido de los ensayos truncados sobreestimaría el riesgo relativo en un 30% (RR a los tres meses 0.75,

IC 95%: 0.57- 0.98, valor  $p=0.0352$ ; a los seis meses 0.84, IC 95% 0.73-0.99, valor  $p=0.0167$ ; y a los 12 meses 1.00, IC 95% 0.92-1.09, valor  $p=0.9905$ . aplicando el ajuste por sobre estimación del RR de 1.1, 1.2, y 1.6, respectivamente), con lo cual se perdería la modesta diferencia en la supervivencia global reportada. Por otro lado, en ambos ensayos se observó una disminución de la calidad de vida en relación a la línea de base para los pacientes que usaron regorafenib, con puntajes menores que los del grupo placebo. Asimismo, se observó una gran proporción de eventos adversos grado 3-4 para el grupo de regorafenib (~54% para ambos ensayos). En el ensayo CONCUR además se menciona una proporción de 32% de eventos serios

- De manera consistente con lo observado en ambos ensayos, la evaluación de tecnología sanitaria realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), decide que regorafenib, al presentar una eficacia modesta y no presentar mejoras en la calidad de vida, no es costo-efectiva en comparación con mejor terapia de soporte, además de presentar mayor proporción de eventos adversos; y por lo tanto no la recomienda dentro de su sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, no aprueba el uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer de colon metastásico con progresión a enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa.

## A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico oncólogo Miguel Ángel Ticona Castro; a través del comité farmacoterapéutico local del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Así, en concordancia con la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016, la red asistencial Rebagliati, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado según la siguiente pregunta PICO:

### Pregunta PICO enviada por red Rebagliati:

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico progresivo a múltiples líneas de quimioterapia basada en fluorouracilo más oxaliplatino y/o irinotecán. ECOG 0-2.
<b>I</b>	Regorafenib 160mg/día más cuidados paliativos.
<b>C</b>	Cuidados paliativos.
<b>O</b>	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión. Calidad de vida.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez de la Red Asistencial Sabogal, y representantes del equipo evaluador del IETSI-ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

### Pregunta PICO validada IETSI:

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 "SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE REGORAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE COLORRECTAL METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD AL MENOS A DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA PREVIA"

<b>P</b>	Paciente adulto con cáncer colorrectal metastásico con progresión de enfermedad a al menos dos líneas de quimioterapia basada en oxaliplatino e irinotecán.
<b>I</b>	Regorafenib.
<b>C</b>	Mejor cuidado de soporte.
<b>O</b>	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión. Calidad de vida. Eventos adversos.

## B. ASPECTOS GENERALES

Como se indica previamente en el dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 en relación al cáncer colorrectal metastásico (1) “El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Anualmente se reportan más de 1.361 millones de nuevos casos y 694,000 muertes por cáncer colorrectal, constituyéndose con ello en la tercera causa más frecuente de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial (2). Aproximadamente, un 20-55% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, mientras que un 50-60% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos, pese a ser tratados quirúrgicamente igual desarrollarán metástasis, mayormente de localización hepática (3). Debido a ello, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico o recurrente en general es pobre, asociándose a una sobrevida global a los 5 años del 50% (4).”

Así, el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico busca principalmente mejorar la calidad de vida de los pacientes. Entre su manejo se incluye cirugías, quimioterapia, y radioterapia; en combinación con tratamientos sintomáticos y soporte psicosocial. Adicionalmente, existe alternativas de medicamentos biológicos como los anticuerpos monoclonales, bevacizumab, cetuximab y panitumumab, que también han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en cáncer colorrectal metastásico (5).

En la actualidad, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con los esquemas de quimioterapia a base de fluoropirimidas, oxaliplatino e irinotecán, las cuales son el tratamiento estándar para el manejo de cáncer colorrectal metastásico. Éstas suponen alternativas eficaces y seguras para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Adicionalmente, otros tratamientos biológicos como los mencionados previamente (i.e., bevacizumab, cetuximab y panitumumab) ya han sido evaluados por el IETSI para su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en el contexto de primera y segunda línea de tratamiento(1,6–9). Dichas alternativas de tratamiento biológico no han probado ofrecer un beneficio adicional, en términos de desenlaces relevantes para el paciente, en comparación a los esquemas de quimioterapia sugeridos como posibles comparadores, los cuales están incluidos dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.

Sin embargo, existen pacientes que han progresado a todas las alternativas de esquemas de quimioterapia actualmente existentes en el petitorio farmacológico de la institución, surgiendo así la necesidad de evaluar otras posibles opciones. Así, el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa.

### **C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS**

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa de los receptores de tirosina quinasa intracelulares y de membrana, con actividad antitumoral y anti angiogénica(10). Este posee acción inhibitoria frente a receptores de tirosina quinasa claves en la angiogénesis, oncogénesis, el mantenimiento del microambiente tumoral, y en las vías de señalización de crecimiento y proliferación del tumor(11), tales como el VEGFR1-3, BRAF, RET(12).

Regorafenib está aprobado por la FDA para su uso en pacientes que han progresado a quimioterapia previa basada en fluoropirimidas, oxaliplatino, e irinotecán; así como terapias biológicas anti-VEGF, y anti-EGFR de ser KRAS salvaje (i.e., wild type o KRAS no mutado)(13). Asimismo, la EMA también ha aprobado su uso para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia a base fluoropirimidas y terapias anti-VEGF y anti-EGFR(14). Según la etiqueta de uso de la FDA la dosis aprobada es de 160mg diarios por los primeros 21 días de un ciclo de 28 días.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); regorafenib con nombre comercial Stivarga cuenta en la actualidad con registro sanitario dentro del mercado peruano (EE00145), vigente hasta el 28 de octubre del 2018. Regorafenib se encuentra en presentación de comprimidos (vía oral) de 40 mg, cada caja contiene un frasco o tres frascos con 28 comprimidos recubiertos en cada frasco. Este medicamento es fabricado y distribuido por Bayer Pharmaceuticals AG Alemania. Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, regorafenib en tableta de 40 mg se adquirió por última vez en el 2016 a un precio por tableta de S/ 219.48 soles. Como se mencionó previamente, la dosis es de 160 mg diarios por 21 días o tres semanas para cada ciclo de tratamiento (i.e., 28 días). Así, el precio por ciclo de tratamiento sería de S/ 18,436.32 soles.

## **II. METODOLOGÍA**

### **A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión a enfermedad luego de al menos dos líneas de quimioterapia previa. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Scottish Medicines Consortium (SMC), y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

### **B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.

### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh<sup>1</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Cáncer colorrectal:
  - "colorrectal cancer"
  - "colon cancer"
  - "rectal cancer"
  - "colonic neoplasms"(Mesh)
  - "colorectal neoplasms"(Mesh)
  - "rectal neoplasms" (Mesh)
  
- Regorafenib:
  - Stivarga
  - regorafenib
  - regorafenib (Mesh)
  
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
  - clinical trial
  - systematic review
  - meta-analysis

### D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

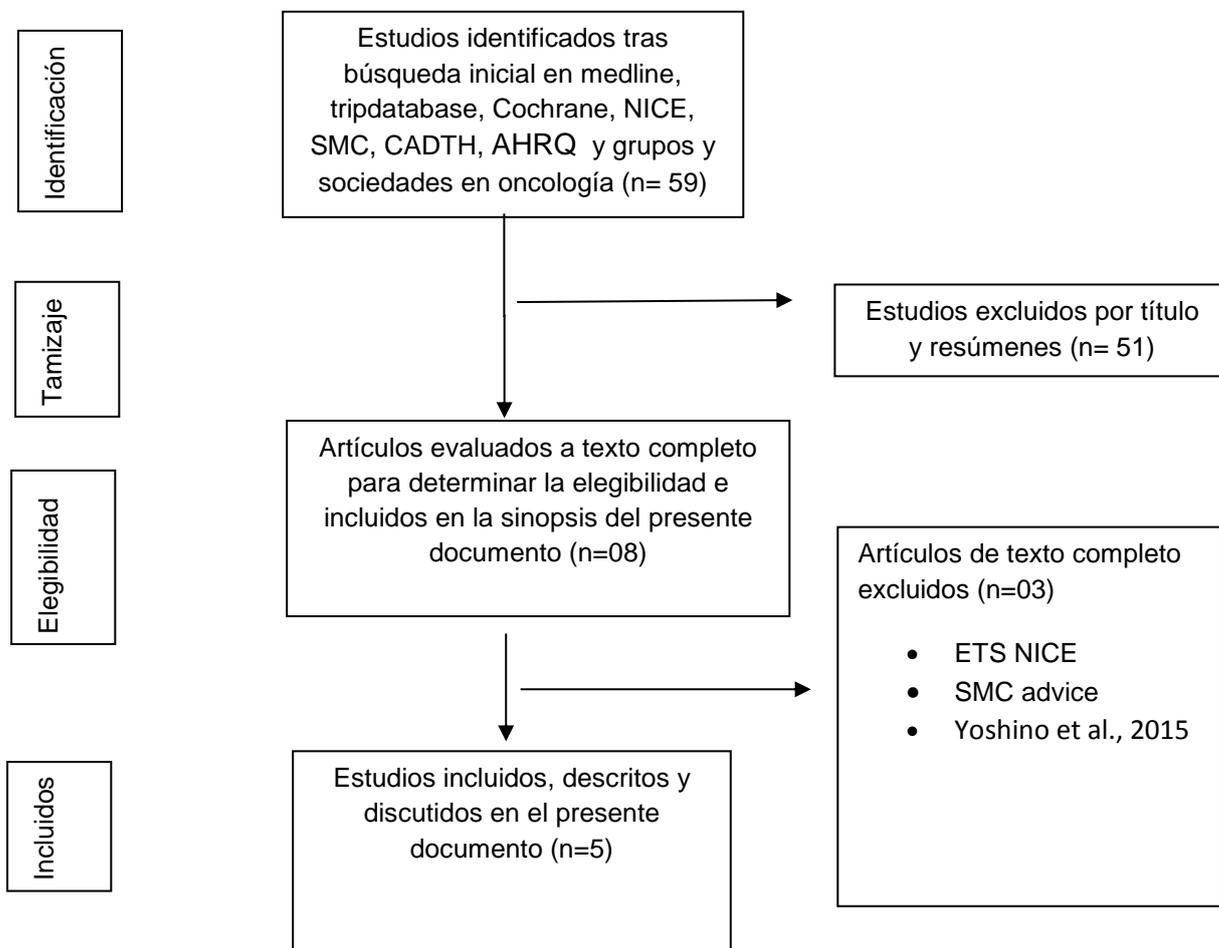
La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III en relación al uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión a enfermedad luego de al menos dos líneas de quimioterapia previa. Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias(ETS) que evaluaran regorafenib en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, de ser el caso, se decidió incluir resultados preliminares de ensayos clínicos en desarrollo que aún no contaran con publicaciones, pero estuviesen relacionados a la pregunta PICO del presente dictamen.

---

<sup>1</sup> Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería 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

### III. RESULTADOS

#### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



#### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer de colon metastásico con progresión a enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

### **Guías Clínicas (GPC):**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer V 2.2017.
- Custem et al., 2014 European Society for Medical Oncology (ESMO) - Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

### **Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- pCODR Expert Review Committee (pERC) Final recommendation- Regorafenib (metastatic colorectal cancer who have been previously treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecán, an anti-VEGF therapy and if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy)(15).

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

- National institute for health and care excellence (NICE)- Technology appraisal [TA334]-Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease(16) .

En la publicación de este documento se menciona que NICE no puede realizar una recomendación en torno al uso de regorafenib para cáncer colorrectal porque no ha recibido evidencia por parte de la compañía desarrolladora del

fármaco (Bayer). Por lo tanto, no existe documento de evaluación realizado por NICE que pueda ser incluido en el presente dictamen.

- Scottish Medicines Consortium (SMC)- Adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with, or are not considered candidates for, available therapies(17).

Este SMC *advice* indica que regorafenib para cáncer colorrectal no está recomendando dentro del servicio de salud de Escocia debido a que la compañía que posee la autorización de venta del medicamento (Bayer) no ha solicitado que SMC haga la evaluación del medicamento. Por lo tanto, no existe documento de evaluación realizado por SMC que pueda ser incluido en el presente dictamen.

#### **Revisiones sistemáticas (RS):**

No se identificaron revisiones sistemáticas de acorde a los criterios de elegibilidad.

#### **Ensayos Clínicos (EC):**

##### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Grothey et al., 2013, Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial(18).
- Li et al., 2015- Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

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

- Yoshino et al., 2015- Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations(19).

Este artículo no fue incluido debido a que presenta los resultados obtenidos de la subpoblación japonesa del ensayo CORRECT publicado por Grothey et al., 2013, el cual sí es incluido y descrito de manera completa y detallada en el presente dictamen.

**Ensayos de fase III adicionales, identificados en el registro de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov*:**

resultados **NO** incluidos en la sección de descripción y evaluación:

- NCT01853319

Ensayo de fase III que estudia solo regorafenib. Este se encuentra activo y aún no cuenta con resultados publicados. Se menciona que este ensayo es de fase III, pero presenta un solo grupo de estudio y su principal objetivo es el de brindar información adicional en relación al perfil de seguridad de regorafenib.

- NCT01939223

Ensayo de fase III que compara regorafenib con placebo. Este ha sido finalizado, sin embargo, no se presentan los resultados indexados en su registro. No obstante, el objetivo de este ensayo escapa de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que este fue demostrar la eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, pero luego de una resección curativa de metástasis de hígado y luego de haber terminado la quimioterapia programada.

- NCT02664077

Ensayo de fase III que compara regorafenib con placebo. Este en la actualidad se encuentra reclutando pacientes y aún no se han indexado un avance de los resultados. Su objetivo es evaluar el uso de regorafenib en pacientes con cáncer de colon que han completado por lo menos cuatro meses de terapia estándar en contexto de adyuvancia.

## **B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Colon Cancer V 2.2017 (20).**

Para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que pueden recibir terapia intensiva y que han progresado a terapias previas con oxaliplatino y fluoropirimidas, así como irinotecán y algún biológico como cetuximab, panitumumab o bevacizumab, se recomienda regorafenib como una alternativa de tratamiento. De hecho, se menciona que regorafenib como monoterapia es una de las dos opciones de tratamiento para pacientes que han progresado a todos los regímenes previos. Esta recomendación esta grada como 2A; es decir, que esta recomendación se basa en evidencia de baja calidad, pero existe consenso entro del panel de expertos de que es una intervención adecuada.

En relación al rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREEII del dominio de rigor metodológico, se observa que esta GPC se actualiza anualmente; sin embargo, puede haber actualizaciones en un periodo menor de presentarse nueva evidencia, aprobaciones de nuevos fármacos, o cambios en relación a la evidencia de los fármacos previamente aprobados. Se menciona que la evidencia utilizada se obtiene de una revisión realizada con el motor de búsqueda PubMed y de literatura adicional que pueda ser considerada de relevancia. En relación a la búsqueda no se especifica si la revisión es sistemática y si es realizada por más de un revisor. Los tipos de estudios considerados dentro de la revisión realizada por NCCN incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III y fase IV, otras GPC, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Se menciona que esta GPC ha sido revisada por el panel de NCCN, mas no se menciona que exista una revisión externa. En relación a la evidencia utilizada detrás de la recomendación de regorafenib, se incluye el ensayo CORRECT y en ensayo CONCUR. Ambos ensayos realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado luego de tratamiento con terapias estándar previas. Así, la evidencia utilizada guarda consistencia con las recomendaciones realizadas. En el presente

dictamen se incluye la publicación de ambos ensayos Grothey et al., 2013, y Li et al., 2015 como evidencia principal en relación a la pregunta PICO de interés. Por lo tanto, ambas publicaciones son descritas y discutidas en el presente documento.

**Custem et al., 2014 (actualizada en el 2016 vía eUpdate) European Society for Medical Oncology (ESMO) - Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(21).**

En esta GPC para pacientes con cáncer irresecable, o metastásico, se menciona dentro de los tratamientos biológicos el uso de regorafenib como alternativa para pacientes refractarios a todas las terapias citotóxicas disponibles y a bevacizumab. Así mencionan que regorafenib podría ser una terapia estándar como última línea de tratamiento en pacientes aptos para recibirla. Esta recomendación tiene una gradación IB, es decir que se basa en evidencia de por lo menos un ensayo grande aleatorizado y controlado de una buena calidad metodológica o de un meta análisis bien realizado de ensayos clínicos aleatorizados sin heterogeneidad y que existe evidencia de eficacia fuerte a moderada, pero con un beneficio clínico limitado, y por lo tanto es generalmente recomendada. La evidencia detrás de esta recomendación se basa en el ensayo CORRECT y en el ensayo CONCUR.

Como se ha mencionado previamente en otros dictámenes, en relación al rigor metodología según lo descrito en el documento metodológico de elaboración de guías de ESMO y siguiendo los criterios del dominio de rigor metodológico de AGREEII, se observa lo descrito a continuación. En este documento no se menciona que la búsqueda de la evidencia considerada se hay realizado de manera sistemática. Asimismo, el criterio para la selección de la evidencia tampoco se encuentra descrita, solo se menciona que la GPC debe incluir hasta 20-30 referencias que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis, y/o revisiones sistemáticas, recomendando que la evidencia proveniente de ensayos clínicos y meta-análisis estén citados como apoyo a las recomendaciones dadas. Las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada no se mencionan. La gradación de los niveles de evidencia y de la fuerza de la recomendación se basan en el sistema de gradación del servicio de salud pública de Estados Unidos de la sociedad americana de enfermedades infecciosas(22). Se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos de manera parcial y breve. Adicionalmente, se considera que las recomendaciones de la guía sí guardan relación con la evidencia utilizada. Por último, no se menciona el tipo de revisión a la cual son sometida estas guías, sin embargo, se menciona que el autor deber interactuar con un equipo multidisciplinario de por lo menos cuatro expertos. En relación a las actualizaciones, de considerarse necesarias según el comité de guías, éstas se publicarán en el siguiente suplemento de *Annals of Oncology* (la cual es publicada anualmente, valga la redundancia). Sin embargo, de considerarse necesario también se podrá realizar una actualización electrónica *eUpdate*, si es que hay un descubrimiento

relevante, cuando las actualizaciones sean pocas y por lo tanto no sea necesario realizar una versión revisada, o cuando se haya calculado el puntaje en la escala de magnitud de beneficio clínico de alguna nueva terapia o indicación. Finalmente, las recomendaciones de esta guía en relación al uso de regorafenib en la población de interés, al igual que en la guía NCCN provienen de los ensayos CORRECT y CONCUR. En el presente dictamen se incluye la publicación de ambos ensayos Grothey et al., 2013, y Li et al., 2015 como evidencia principal en relación a la pregunta PICO de interés. Por lo tanto, ambas publicaciones son descritas y discutidas en el presente documento.

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

**pCODR Expert Review Committee (pERC) Final recommendation Julio 2015- Regorafenib (metastatic colorectal cancer who have been previously treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecán, an anti-VEGF therapy and if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy)(15).**

Esta evaluación se basa en los resultados obtenidos del ensayo CORRECT y CONCUR, los cuales son parte de la evidencia principal en torno a la pregunta PICO de interés del presente dictamen y, por lo tanto, se describen con mayor detalle más adelante. La recomendación final de pERC basándose en dichos resultados es la de no recomendar el uso de regorafenib para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a regímenes a base de fluoropirimidas, oxaliplatino, irinotecán y un anti VEG o anti- EGFR. Esto se debe a que los resultados en torno a supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron bastante modestos, no presentaron un beneficio en relación a la calidad de vida, con presencia de mayor proporción de eventos adversos y finalmente porque dicha tecnología en comparación la mejor terapia de soporte no resulta ser costo-efectiva.

## iii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Grothey et al., 2013, Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial(18).**

Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, y multicéntrico. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de

regorafenib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hubieran progresado luego de tratamiento con terapias estándar previas.

Es de notar que dentro de las terapias estándar previas consideradas en este ensayo se menciona que, si bien éstos pudieron variar según la disponibilidad de medicamentos para cada país, se consideró que estas terapias incluían regímenes a base de fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán y bevacizumab. Además, en el caso de los pacientes con KRAS salvaje (i.e., Wild type o no mutado) el tratamiento previo también debió incluir cetuximab o panitumumab. A pesar de que en este ensayo se menciona bevacizumab como un medicamento dentro de las terapias estándar previamente utilizadas, los pacientes aleatorizados fueron estratificados de acuerdo a uso previo o no de bevacizumab. Es decir que existiría un grupo, que al igual que nuestra población de interés, no habría utilizado bevacizumab como parte de los tratamientos previos a los que la enfermedad ha progresado. Sin embargo, una vez obtenida la tabla de características basales de los pacientes, se observó que todos habían recibido previamente bevacizumab. Esto es de relevancia ya que la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen no incluye pacientes que hayan utilizado previamente bevacizumab. Por lo tanto, la población de estudio de este ensayo no se ajustaría de manera precisa a la población de interés del presente dictamen.

Dentro de las consideraciones de inclusión y exclusión de mayor relevancia, se menciona que se incluyeron a pacientes con adenocarcinoma del colon o recto que hubieran recibido terapias previas consideradas tratamientos estándar en los lugares donde se realizó el estudio y hubieran progresado durante el tratamiento o dentro de los tres meses luego de la última terapia recibida. Asimismo, también se incluyó a pacientes que hubieran tenido que discontinuar el tratamiento estándar debido a eventos adversos. Adicionalmente, los pacientes incluidos tenían que tener por lo menos 18 años de edad, tener un ECOG 0 o 1, esperanza de vida de por lo menos tres meses, funciones renales, hepáticas y de médula ósea adecuadas. Por último, se excluyeron a todos los pacientes que hubieran recibido previamente regorafenib o tuvieran alguna condición médica no controlada.

Se aleatorizó a una razón de 2 a 1 para recibir regorafenib 160mg diarios las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas, o placebo de la misma forma; respectivamente. Ambos grupos recibieron mejor terapia de soporte sin incluir ningún tipo de agente quimioterapéutico o antitumoral más que la droga de estudio del ensayo (i.e., regorafenib). Se estratificó por tratamientos dirigidos a VEGF recibidos previamente (i.e., bevacizumab), tiempo desde el diagnóstico de enfermedad metastásica, y región geográfica. No se aceptaron cruces entre los grupos de estudio. Por otro lado, si se aceptaron cambios en la dosis pre especificada de presentarse eventos tóxicos relacionados al tratamiento. Así se obtuvo un total de 760 pacientes

aleatorizados, de los cuales 505 fueron asignados a recibir regorafenib y 255 a recibir placebo. De los 505, cinco pacientes no llegaron a recibir regorafenib y de los 500 que sí, 85 discontinuaron por eventos adversos. Del total de pacientes que discontinuó por eventos adversos 43 se menciona que fueron eventos asociados a progresión de la enfermedad y 42 no estuvieron asociados a progresión. Adicionalmente, 16 retiraron consentimiento, siete fallecieron, dos violaron el protocolo, y dos fueron retirados por decisión del investigador. En relación al grupo de placebo, del total de 255, dos no recibieron placebo, 30 discontinuaron por eventos adversos, de los cuales 23 se consideraron eventos adversos asociados a progresión de enfermedad, y siete no asociados a progresión de la enfermedad. Adicionalmente, cinco retiraron consentimiento, y cuatro fallecieron. Todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis de población por intención a tratar.

El desenlace primario del estudio fue la sobrevida global y los secundarios fueron sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, (como respuesta completa o parcial), tasa de control de la enfermedad (pacientes con una mejor respuesta completa o parcial, o enfermedad estable), y seguridad. Adicionalmente, también se midió tiempo de respuesta y enfermedad estable, así como calidad de vida y valores de utilidad de salud. La calidad de vida se midió utilizando las herramientas de EORTC y QLQ-C30 y el EuroQol de cinco dimensiones. Se realizó dos análisis interinos en relación al desenlace principal de sobrevida global usando la función de desgaste del alfa de Lan-Demets, utilizando los límites de O'Brien Fleming, estimando un alfa de una sola cola de 0.025. Para el segundo análisis interino se estimó un valor p de 0.009279 y un estimado puntual menor o igual a 0.7864. Se estimó un total de 582 eventos de muertes para el análisis final. El primer análisis interino se realizó una vez alcanzando el 30% del total de eventos y el segundo una vez alcanzando el 70% del total de eventos. Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar.

### **Sobrevida global:**

Se reportan los resultados del segundo análisis interino, ya que en este análisis se pasó el límite definido para establecer eficacia menor a 0.009. Este análisis se realizó, como se menciona previamente, con aproximadamente el 70% de los eventos planeados para el análisis final (432 eventos, 74% de los eventos necesarios para el análisis final). La mediana de sobrevida fue de 6.4 meses (IQR: 3.6-11.8) para el grupo de regorafenib y de 5.0 meses (IQR: 2.8-10.4) para el grupo placebo. (HR:0.77; IC95%:0.64-0.94; valor p=0.0052).

### **Sobrevida libre de progresión:**

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.9 meses (IQR: 1.6-3.9) para el grupo de regorafenib y de 1.7 meses (IQR: 1.4-1.9) para el grupo placebo. (HR: 0.49; IC95%0.42-0.58; valor  $p < 0.0001$ ).

### **Calidad de vida:**

Como se menciona más arriba se utilizaron dos instrumentos para medir calidad de vida, el EORTC QLQ-C 30, y el EQ-5D para puntajes índice y para la escala visual análoga. El puntaje de EORTC QLQ-C30 tiene valores de 0 a 100, siendo los valores más altos el mejor nivel de desempeño y por lo tanto relacionados a una mejor calidad de vida, se consideró clínicamente significativo una diferencia de la línea basal al final de tratamiento de diez puntos. En el caso del EQ-5D, también los puntajes más altos representan un mejor estado de salud. Así, se consideran clínicamente relevante, cambios de 0.06 a 0.12 puntos para el índice de EQ-5D, y un cambio de 7 a 12 puntos para la escala visual análoga. La media de EORTC QLQ-C30 de línea de base en el grupo de regorafenib fue de 62.6 (DE: 21.7) y en el de placebo de 64.7 (DE: 22.4); al final del tratamiento estos puntajes fueron de 48.9 (DE: 21.6) y de 51.9 (23.9), respectivamente. Por otro lado, la media de EQ-5D en la línea de base fueron de 0.73(DE: 0.25) para el grupo de regorafenib y de 0.74(DE: 0.27) para el grupo de placebo; al final del tratamiento fueron de 0.59 para ambos grupos con una desviación estándar (DE) de 0.31 para el grupo de regorafenib y de 0.34 para el grupo de placebo. Por último, para la escala visual análoga en la línea de base los puntajes fueron de 65.4 (19.6) para el grupo de regorafenib y de 65.8(20.5) para el grupo placebo; al final del tratamiento los puntajes fueron de 55.5(20.4) y 57.3(21.6), respectivamente.

### **Eventos adversos:**

Los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado para el grupo de regorafenib fueron la fatiga y el síndrome de mano-pie, mientras que para el grupo placebo fueron la fatiga y la anorexia. En relación a los eventos adversos de grado de severidad 3 o 4 estos se dieron en el 54% del grupo de regorafenib y en el 14% del grupo placebo, siendo de mayor frecuencia para el grupo de regorafenib el síndrome mano-pie de grado 3 (17%) y para el grupo de placebo fatiga de grado 3 (5%). Por último, el 76% del grupo de regorafenib y el 38% del grupo placebo requirió una reducción o interrupción de una o más dosis.

**Li et al., 2015- Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial(23).**

Este fue un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, y doble ciego. Este ensayo tuvo un protocolo similar al del ensayo internacional CORRECT y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para pacientes asiáticos con cáncer de colon metastásico. En el ensayo CORRECT se incluyó a un porcentaje de pacientes asiáticos (15%) de los cuales casi en su totalidad fueron japoneses (90%). Así, este ensayo CONCUR busca evaluar de manera específica el uso de regorafenib solo en pacientes asiáticos. A diferencia, del ensayo CORRECT, en este estudio si se incluyeron pacientes que no hubieran recibido previamente terapias biológicas dirigidas, ya que muchos países asiáticos al momento de la elaboración del protocolo no contaban con estas terapias. Alrededor del 40% no había recibido terapia biológica previa. Éstos pacientes se ajustarían de manera más precisa a la población de la pregunta PICO de interés.

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión de mayor relevancia, se menciona que se incluyeron pacientes de 18 años o más con ECOG 0 a 1, que presentaran enfermedad metastásica medible o no medible según RECIST que hubieran recibido por lo menos dos líneas de tratamiento previos incluyendo fluoropirimidinas más oxaliplatino o irinotecán. Haber recibido tratamientos con terapia biológica dirigida como bevacizumab, cetuximab o panitumumab era permitido, pero no obligatorio. Los pacientes tenían que haber progresado durante el último tratamiento estándar recibido o dentro de los tres meses luego de haber terminado el tratamiento, dentro de los seis meses de haber terminado adyuvancia con oxaliplatino, o de presentar eventos adversos inaceptables. Adicionalmente, los pacientes tenían que tener una esperanza de vida de por lo menos tres meses, con función renal, hepática y de médula ósea adecuadas. Por último, no se incluyeron pacientes que presentaran otro tipo de enfermedades no controladas.

En relación a los desenlaces evaluados en este ensayo que son de interés para pregunta PICO del presente dictamen, se evaluó la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión, la calidad de vida, y la seguridad. La sobrevida global fue considerada como el desenlace primario. Adicionalmente, es de notar que la sobrevida libre de progresión consideró tanto la progresión radiológica por RECIST v 1, como la progresión de acorde a criterios clínicos en los pacientes en quienes no pudo darse una evaluación radiológica. Por último, en relación a la calidad de vida se usó el cuestionario EORTC

QLQ-C30 y el EuroQol-5; y en relación a seguridad los eventos adversos se gradaron utilizando el CTCAE V 4.0.

Se aleatorizó en una razón 2:1 para recibir regorafenib o placebo, respectivamente. Se estratificó por número de sitios metastásico (i.e., uno o múltiple) y por tiempo de diagnóstico de la metástasis (i.e., más igual, o menos de 18 meses). Adicionalmente, todos los pacientes recibieron mejor terapia de soporte. Se permitió una disminución de la dosis hasta 80mg por día.

Este estudio incluyó menos personas que el CORRECT y en el cálculo de muestra se menciona que se consideró una significancia de una sola cola de 0.2 y un poder de 80%. Se asumió una mejora en la mediana de supervivencia global de 4.5 a 6 meses a favor de regorafenib (33.3% con un HR de 0.75), lo cual resultó en un total de 154 eventos para lo cual decidió aleatorizar a 200 pacientes. Los análisis se reportan en la población por intención a tratar.

Así, de 243 pacientes elegibles, se incluyó a un total de 204 pacientes de los cuales 136 fueron aleatorizados a recibir regorafenib y 68 a recibir placebo. Del grupo de regorafenib, del total de pacientes que discontinuó tratamiento por razones distintas a progresión de enfermedad, 14 fueron por eventos adversos considerados no asociados a progresión de enfermedad, cinco por eventos adversos asociados a progresión de enfermedad, cinco debido a muerte, cuatro por retiro de consentimiento, dos tuvieron por violaciones al protocolo, y uno al cual no se le realizó seguimiento. Por otro lado, del grupo de placebo de los pacientes que discontinuaron tratamiento por motivos distintos a progresión de enfermedad, tres fueron por eventos adversos considerados asociados a progresión de enfermedad, tres por violaciones en el protocolo, dos por retirar consentimiento, uno por evento adverso considerado no asociado a progresión de enfermedad, y finalmente un paciente por dificultades logísticas.

En relación a las características de los pacientes, el artículo menciona que estas estuvieron en general balanceadas entre ambos grupos. Sin embargo, es de notar que se han observado diferencias entre los grupos (cerca del 15%) en relación a ciertas características como edad, sexo, y lugar principal de la enfermedad. Este estudio, a diferencia del ensayo CORRECT y en línea con la población de la pregunta PICO de interés, incluye a una proporción de pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento biológico previo (i.e., bevacizumab, cetuximab o panitumumab) 41% en el grupo de regorafenib y 38% en el grupo de placebo (40% de la población de estudio en total).

### **Sobrevida global**

El análisis se realizó luego de 155 eventos, 70% del grupo de regorafenib y 88% del grupo placebo. La mediana de seguimiento fue de 7.4 meses (IQR: 4.3-12.2 meses). Con una mediana de sobrevida de 8.8 (IC95%: 7.3-9.8) meses en el grupo de regorafenib y de 6.3 (IC95%:4.8-7.6) meses. La razón de riesgo instantáneo de muerte (HR) fue de 0.55 (IC95% 0.40-0.77; valor p de una cola =0.00016)

### **Sobrevida libre de progresión**

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 3.2 (IC95%: 2.0-3.7) meses para el grupo de regorafenib y de 1.7 (IC95% 1.6-1.8) meses para el grupo placebo (HR: 0.31; IC95%:0.22-0.44; valor p de una cola <0.0001).

### **Calidad de vida**

En relación a la calidad de vida se utilizaron los cuestionarios EORTC QLQ-30 para el estado de salud general y el índice EQ-5D y VAS para el estado de deterioro de salud. De línea de base se observó una media del puntaje de EORTC QLQ-30 de 66.7 (DE 18.4) en el grupo de regorafenib y de 58.0 (DE 23.0) en el grupo placebo. Al final del tratamiento la mediana bajo a 51.1 (DE 22.3) en el grupo de regorafenib y a 52.2 (DE 25.9) en el grupo de placebo.

### **Eventos adversos**

En el grupo de regorafenib el total de pacientes (100%) presentó por lo menos un evento adverso, mientras en el grupo de placebo se reportó que el 88% presentó algún evento adverso, en ambos casos durante el tratamiento o hasta 30 días después de haber detenido el tratamiento. En el grupo de regorafenib se considera que el 97% de estos eventos estuvieron relacionados a la droga, mientras que en el grupo placebo el 46%. En relación a los eventos adversos asociados a la droga con grado de severidad 3 o más, éstos ocurrieron en el 54% de los pacientes del grupo de regorafenib y en 25% de los pacientes del grupo placebo. El evento adverso más frecuente fue el síndrome mano-pie para en el grupo de regorafenib (57% para eventos adverso de grado de severidad 1-2 y 16% para grado de severidad 3). En relación a los eventos adversos serios, éstos ocurrieron en el 32% de los pacientes del grupo de regorafenib y en el 26% del grupo

placebo, de los cuales se considera que el 9% y el 4%, respectivamente, fueron eventos relacionados a la droga.

## IV. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta agosto 2017 con respecto al uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con progresión a enfermedad luego de al menos dos líneas de quimioterapia previa. Así, se identificaron dos GPC, una ETS, y dos ensayos clínicos de fase III, el ensayo CORRECT publicado por Grothey et al., 2013 y el ensayo CONCUR publicado por Li et al., 2015. Estos dos ensayos son la principal evidencia utilizada en las guías y en la ETS identificadas.

En relación a las GPCs, ambas recomiendan el uso de regorafenib como alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a terapias estándar previas. En ambas guías se usa como evidencia los resultados del ensayo CONCUR y el ensayo CORRECT, publicado por Li et al., 2015 y Grothey et al., 2013, respectivamente. Es de notar que en ambas guías el uso de regorafenib está recomendando en pacientes cuyas terapias estándar previas incluyen el uso de un anti-VEGF, como es bevacizumab y de un anti-EGFR, de ser KRAS wild type, como es cetuximab o panitumumab. En la actualidad ninguno de esos tres fármacos biológicos está aprobado dentro de la institución para su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico(1,6–9). Así, la población de interés del presente dictamen no incluye dichas terapias como tratamientos previos recibidos.

Dentro de la revisión realizada se identificaron documentos de tres ETS, uno de NICE, un SMC *advice*, y uno de CADTH. En el presente dictamen preliminar solo se incluye la evaluación realizada por CADTH, debido a que tanto NICE como SMC mencionan que la empresa desarrolladora del fármaco no envió la evidencia requerida para la evaluación de uso de regorafenib en cáncer colorrectal metastásico que ha progresado en terapia estándar. Así, NICE menciona que no puede hacer una recomendación de su uso y SMC decide no recomendar su uso. Por lo tanto, a pesar de que NICE y SMC emiten un documento entorno al medicamento y la condición de interés del presente dictamen no existe un desarrollo de la evaluación de dicha tecnología. Así, este dictamen solo puede valorar la recomendación realizada por CADTH, la cual usa como evidencia principal de eficacia los resultados de los ensayos CONCUR y CORRECT, publicados por Li et al., 2015 y Grothey et al., 2013, respectivamente. Luego de realizar dicha evidencia el comité experto de The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) de CADTH, éste decide no recomendar el uso de regorafenib debido a que los resultados en torno a la eficacia son bastante modestos (una diferencia en la mediada de sobrevivida de 1.4 y 2.5 meses para en ensayo CORRECT y el CONCUR, respectivamente), no presentando un beneficio en la calidad de vida del paciente con una presencia mayor de eventos adversos. Así, el uso de regorafenib no resulta ser una alternativa costo-efectiva en relación a mejor terapia de soporte. Finalmente, se observa que regorafenib, en la actualidad, no es una alternativa de tratamiento financiada dentro

de los servicios de salud de Reino Unido y Wales (NICE), Escocia (SMC), o Canadá(CADTH).

En relación al ensayo clínico CORRECT, es de notar que a pesar que dicho estudio consideró dentro de su diseño a pacientes que no hubieran recibido previamente bevacizumab como terapia estándar anti-VEGF, en la tabla de características basales se observó que todos los pacientes de los diferentes países sí habían recibido previamente bevacizumab. La población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen no incluye tratamiento previo con bevacizumab, el cual no está aprobado para su uso dentro EsSalud luego de demostrarse que este no supone un mayor beneficio que la terapia estándar con quimioterapia utilizada dentro de EsSalud, en términos de desenlaces clínicos de relevancia para el paciente(1,9). Esto último guarda consistencia con lo concluido por el grupo evaluador de NICE, en donde bevacizumab no es recomendando como una opción de primera ni segunda línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico por no demostrar ser una alternativa costo-efectivo dentro del servicio de salud del Reino Unido(24). Asimismo, en este estudio se consideró a pacientes con KRAS salvaje (i.e., wild type, no mutado) que hubieran utilizado cetuximab o panitimumab. Estos dos medicamentos tampoco han sido aprobados dentro de la institución(6–8). Así, la población de la pregunta PICO de interés tampoco incluye pacientes que hayan progresado a esto tratamientos. Por lo tanto, este ensayo no ayuda a responder de manera precisa a la pregunta PICO de interés y es necesario tener catela a la hora de extrapolar los datos obtenidos de la población de estudio a la población blanco de la pregunta PICO del presente dictamen.

Adicional a la limitación de que la población de estudio incluida en el ensayo CORRECT (i.e., pacientes que han recibido terapias estándar previas que incluyen el uso de bevacizumab, cetuximab o panitimumab) no se ajusta de manera precisa a la población de la pregunta PICO de interés, este ensayo demostró una diferencia muy modesta en relación a sobrevida global y sobrevida libre de progresión, con una diferencia en las medianas de sobrevida global de 1.4 con rangos intercuartiles cruzados entre sí, IQR: 3.6-11.8 y IQR: 2.8-10.4); y una diferencia en sobrevida libre de progresión de 0.2 meses (IQR: 1.6-3.9 y 1.4-1.9). Más aun, los resultados finales de sobrevida global fueron obtenidos de un segundo análisis interino con solo el 74% de las muertes estimadas para el análisis final. Así, a pesar de que se consideró el desgaste del alfa con el método de Lan DeMets y los límites de O'Brien Fleming, al ser un ensayo truncado existiría una sobreestimación del estimado puntual reportado en dicho análisis interino. Según lo reportado en la revisión de Bassler et al., 2010, en promedio la razón del riesgo relativo (RR) de los ensayos truncados sobre los no truncados es de 0.7. Es decir que los ensayos truncados sobreestiman el RR en aproximadamente un 30%. Con lo cual, se perdería el efecto observado de disminución del riesgo instantáneo de muerte (HR) en el grupo de regorafenib en comparación a placebo (HR:0.77; IC95%:0.64-0.94; valor  $p=0.0052$ ).

Así, el equipo técnico del IETSI, en línea con lo presentado en el dictamen N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017(25) calculo el riesgo relativo con los datos truncados al segundo análisis interino del desenlace principal de sobrevida del ensayo CORRECT para así poder aplicar la corrección estimada por Bassler et al., 2010 y tener un estimado de RR más cercano al que se hubiera obtenido de haberse incluido el ensayo son el total de las muertes calculadas a priori. En el artículo de Grothey et al., 2013 no se menciona la mediana de seguimiento ni el porcentaje de sobrevida o muertes al momento del análisis para cada grupo, solo se menciona el porcentaje de sobrevida para cada grupo a los tres, seis, nueve y 12 meses de seguimiento. Debido a que no se tiene la mediana de seguimiento y que el tiempo de reclutamiento fue hasta cuatro meses antes del punto de corte del segundo análisis interino de sobrevida. Se calculará el RR a los tres (sobrevida 80.3% en el grupo de regorafenib y 72.7% en el grupo placebo), seis meses (sobrevida 52.5% en el grupo de regorafenib y 43.5% en el grupo placebo) y a los 12 meses (sobrevida 24.3% en el grupo de regorafenib y 24.0% en el grupo placebo). Así, el RR a los tres meses es de 0.75 (IC95%: 0.57-0.98; valor  $p=0.0352$ ), a los seis meses es de 0.84 (IC95% 0.73-0.99; valor  $p=0.0167$ ), y a los 12 meses es de 1.00 (IC95% 0.92-1.09; valor  $p=0.9905$ ). Ninguno de los RR en los diferentes puntos de seguimiento resulta ser estadísticamente significativo, más aún a la hora de aplicar el ajuste de sobrestimación de los ensayos truncados sobre los no truncados de 0.7, el estimado puntual para todos los casos pasa a ser mayor al valor nulo (1.1, 1.2, 1.6, respectivamente).

Por otro lado, en relación a la calidad de vida se observa que, para todos los cuestionarios/ herramientas utilizados, ésta empeora al final del tratamiento en relación a la línea de base, con una disminución del puntaje clínicamente relevante. Más aún se observan valores puntuales finales más bajos para el grupo de regorafenib que para el grupo placebo. Es decir que el uso de regorafenib no solo no supondría una mejora en la calidad de vida para estos pacientes, sino que además habría un mayor deterioro en relación a no usar un tratamiento activo y solo brindar la mejor terapia de soporte. Por último, en relación a eventos adversos se ha observado que el 76% del grupo de regorafenib requirió una reducción o interrupción de una o más dosis. En concordancia con esto, el 54% de los pacientes en el grupo de regorafenib presentaron un evento adverso de grado de severidad 3 o 4, siendo el evento adverso de mayor frecuencia el síndrome de mano-pie (17% con grado 3 de severidad).

En relación al ensayo CONCUR, este tiene un diseño bastante similar al del CORRECT. Sin embargo, a diferencia del ensayo CORRECT, este ensayo 1) fue realizado solo en población asiática, 2) incluyó un menor número de muestra utilizando un nivel de significancia de una cola para calcular el número de eventos necesarios para obtener la diferencia esperada, y por último 3) consideró un porcentaje importante de pacientes que no habían recibido terapia biológica previa (alrededor de 40%). En relación a estas diferencias es de notar que en este ensayo existe un subgrupo de pacientes que se

ajustarían de manera precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por otro lado, también es de notar que, al haber utilizado un nivel de significancia de una cola, que además resulta muy poco conservador (0.2), existe el riesgo de no observar un efecto en otra dirección a la esperada, con lo cual no se estaría probando si la droga de interés (i.e., regorafenib) es menos eficaz que el comparador. Uno de los motivos por los cuales los investigadores pudieron haber escogido hacer los análisis con un nivel de significancia de una sola cola puede deberse a que las pruebas de una cola aumentan el poder de detección de encontrar una diferencia en la dirección esperada, con lo cual no sería necesario un número de muestra demasiado grande. Sin embargo, hay que tener extrema cautela ya que también existe el riesgo de obtener resultados inválidos solo por tratar de conseguir significancia estadística.

En este ensayo al igual que en el ensayo CORRECT, se observa una modesta diferencia en la supervivencia global beneficiando a regorafenib (de 2.5 meses) con una diferencia en la supervivencia libre de progresión de 1.5 meses. De manera consistente se observa también un deterioro en la calidad de vida al final del tratamiento similar al obtenido en el grupo placebo, aunque con un puntaje aún menor para el grupo de regorafenib. En concordancia con el deterioro, la proporción de eventos adversos es bastante elevada presentándose eventos adversos de grado de severidad 3 o más en el 54% de los pacientes del grupo de regorafenib a comparación de 25% en el grupo placebo; y con un porcentaje de 32% de eventos adversos serios a comparación de 26%, respectivamente. Es decir que no solo el beneficio obtenido con regorafenib es bastante pobre, sino que además existe un deterioro de la calidad de vida y una proporción considerable de eventos adversos de grado de severidad altos y serios que es mayor a no dar un tratamiento activo. A pesar de que este ensayo sí reporta los resultados finales y no incluye resultados truncados de análisis interinos, el grupo evaluador del IETSI también se calculó el RR en concordancia con el RR estimado de los datos obtenidos en el ensayo CORRECT. En este ensayo sí se menciona que la mediana de seguimiento es de 7.4 meses y que las muertes al momento de análisis final fueron de 70% para el grupo de regorafenib y de 88% para el grupo placebo. Con lo cual se calculó un RR de muerte de 0.79 (IC95% 0.69-0.91; valor  $p=0.0011$ )

En resumen, si bien ambas GPCs recomiendan el uso de regorafenib como alternativa para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a terapia estándar, la evidencia de estas recomendaciones se basa en los resultados obtenidos en el ensayo CORRECT de Grothey et al., 2013 y el ensayo CONCUR de Li et al., 2015. Ambos ensayos han demostrado un beneficio bastante modesto en términos de supervivencia global (una ganancia de 1.4 y 2.5 meses, respectivamente). Además, los resultados del ensayo CORRECT provienen de un segundo análisis interino el cual solo incluyó al 74% de las muertes estimadas para el cálculo de la supervivencia global final. Con lo cual, si bien se tomó en consideración el desgaste del alfa debido a los dos análisis interinos realizados, el estimado puntual según Basseler et al., 2010 estimaría sobreestimando el riesgo relativo en un 30%. Al calcular los diferentes RR, se observó

la pérdida de significancia y se ajustó por la sobrestimación con lo cual todos los estimado puntuales fueron mayores al 1.00, perdiendo la disminución de riesgo observado. Por otro lado, en ambos ensayos se observó una disminución de la calidad de vida en relación a la línea de base para los pacientes que usaron regorafenib, con puntajes menores que los del grupo placebo. Asimismo, se observó una gran proporción de eventos adversos grado 3-4 para el grupo de regorafenib (~54% para ambos ensayos). En el ensayo CONCUR además se menciona una proporción de 32% de eventos serios. La poca ganancia en desenlaces de eficacia de relevancia para el paciente, sumado al deterioro de la calidad de vida y el aumento de los eventos adversos no deja claro el balance final de riesgo beneficio que obtendría el paciente. Por último, en concordancia con lo observado en la presente valuación, la ETS realizada por el pERC de CADTH concluye no recomendar regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a terapia estándar, ya que el efecto de regorafenib no solo se traduce a una ganancia modesta en sobrevida global, sino que además no se refleja en una mejora en la calidad de vida del paciente y, por lo tanto, la inversión en dicha tecnología no resulta ser costo-efectiva en comparación con la mejor terapia de soporte.

## V. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta agosto 2017 con respecto al uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer de colon metastásico con progresión a enfermedad luego de al menos dos líneas de quimioterapia previa.
- En la actualidad, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioterapia a base de fluoropirimidas, oxaliplatino e irinotecán, las cuales son el tratamiento estándar para el manejo de cáncer colorrectal metastásico, suponiendo alternativas eficaces y seguras para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, existen pacientes que ya ha progresado a estas alternativas surgiendo la necesidad de evaluar otras posibles opciones.
- A la fecha la evidencia detrás del uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a terapias estándar previa se basan principalmente en los ensayos de fase III CORRECT publicado por Grothey et al., 2013; y CONCUR publicado por Li et al., 2015. Ambos ensayos mostraron un beneficio modesto en el uso de regorafenib en términos de sobrevida global (diferencia en la mediana de 1.4 meses y 2.5 meses, respectivamente). Adicionalmente, es de notar que los resultados obtenidos del ensayo CORRECT proviene del segundo análisis interino, último análisis realizado. Así, este análisis solo incluyó el 74% de las muertes estimadas para el cálculo de la sobrevida global final. Si bien se tomó en consideración el desgaste del alfa debido a los análisis interinos realizados, según Basseler et al., 2010 el estimado puntual obtenido de los ensayos truncados sobreestimaría el riesgo relativo en un 30% con lo cual se perdería la modesta diferencia en la sobrevida global reportada.
- Por otro lado, en ambos ensayos se observó una disminución de la calidad de vida en relación a la línea de base para los pacientes que usaron regorafenib, con puntajes menores que los del grupo placebo. Asimismo, se observó una gran proporción de eventos adversos grado 3-4 para el grupo de regorafenib (~54% para ambos ensayos). En el ensayo CONCUR además se menciona una proporción de 32% de eventos serios. La poca ganancia en desenlaces de eficacia de relevancia para el paciente, sumado al deterioro de la calidad de vida y el aumento de los eventos adversos no deja claro el balance final de riesgo beneficio que obtendría el paciente. Lo observado en esta evaluación concuerda con la conclusión de la ETS realizada por el pERC de CADTH la cual concluye no recomendar regorafenib para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a terapia estándar.

- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, no aprueba el uso de regorafenib para el tratamiento de cáncer de colon metastásico con progresión a enfermedad luego de al menos dos líneas de quimioterapia previa.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI en el tratamiento de segunda línea para pacientes con diagn+ostico de cáncer colorrectal metastásico. [Internet]. 2017. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_002\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_002_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf)
2. KHAZAEI S, SALEHINIYA H, MOHAMMADIAN-HAFSHEJANI A. Some Facts about Cancer in the World using Registered Cancer in 2012. Iran J Public Health. 2015 Nov;44(11):1559–60.
3. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. J Gastroenterol. 2006 Mar;41(3):185–92.
4. Funaioli C, Longobardi C, Martoni AA. The impact of chemotherapy on overall survival and quality of life of patients with metastatic colorectal cancer: a review of phase III trials. J Chemother Florence Italy. 2008 Feb;20(1):14–27.
5. Davidson M, Okines AFC, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015 Dec;14(4):239–50.
6. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°075-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Eficacia y seguridad de la adición de cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (Wild type) e irresecable [Internet]. 2016. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_075\\_SDEPFYOTS\\_DETS.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_075_SDEPFYOTS_DETS.pdf)
7. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Seguridad y eficacia de cetuximab más irinotecán en comparación a irinotecán como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (Wild type) [Internet]. 2016. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen\\_024\\_cetuximab\\_ca\\_colorectal\\_metastasisico.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_024_cetuximab_ca_colorectal_metastasisico.pdf)
8. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI como tratamiento de primera línea

- en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (Wild type) e irresecable [Internet]. 2017. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_005\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_005_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf)
9. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°038-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico [Internet]. 2016. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_038\\_SDEPFYOTS\\_DETS.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_038_SDEPFYOTS_DETS.pdf)
  10. Thangaraju P, Singh H, Chakrabarti A. Regorafenib: A novel tyrosine kinase inhibitor: A brief review of its therapeutic potential in the treatment of metastatic colorectal carcinoma and advanced gastrointestinal stromal tumors. *Indian J Cancer*. 2015 Sep;52(3):257–60.
  11. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother*. 2013 Dec;47(12):1685–96.
  12. Ferraro D, Zalcborg J. Regorafenib in gastrointestinal stromal tumors: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Sep;6(5):222–8.
  13. Food and Drug Administration (FDA). STIVARGA (Regorafenib) Label [Internet]. 2012. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204369lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204369lbl.pdf)
  14. European Medicines Agency - Find medicine - Stivarga [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human\\_med\\_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  15. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD). pCODR expert review committee (pERC) Final recommendation-Regorafenib [Internet]. 2013. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivargamcrc-fn-rec.pdf>
  16. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta334>
  17. Scottish Medicines Consortium regorafenib (Stivarga) [Internet]. [cited 2017 May 8]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1031\\_15\\_regorafenib\\_Stivarga](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1031_15_regorafenib_Stivarga)

18. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Jan 26;381(9863):303–12.
19. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, Yamazaki K, Tsuji A, Ura T, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015 Jun;33(3):740–50.
20. NCCN- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)-Colon cancer NCCN v2. 2016.
21. E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, D. Arnold. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. 2014. Available from: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/annonc/25/suppl\\_3/10.1093\\_annonc\\_mdu260/3/mdu260.pdf?Expires=1496446348&Signature=EQxzk1aOPQmkYZ6EdxOYWTFy-2ILQi1Oa6YjCpJlxN3Ds9fFJ2tNNwYleYiZMGrJlxGJ6GNzqUTTmlhCBdkfFx9H35ojxzAMO9kIPILZ6sdv7rYTyXJy9taAk6UuvXG5RdbYOKNBQCLpQCDiRkayQW1or3e7wuoS3OpMMzXtN0lpAHfuZ-DhP2K5HD7K~DMD5qocsjvUc~Fe8eeEg-0PawNLeRP0vArH0tFdiRRO-k397cWcq-o91jvxzu0y1WN3VSPK1uTath~Z6K1JHj5Q6JMdRig8Te0nC669cC2BAXBg6h-4RDvPu27iL~ID87BwWO67GV9LuYDW2y-24axbcQ\\_\\_&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/annonc/25/suppl_3/10.1093_annonc_mdu260/3/mdu260.pdf?Expires=1496446348&Signature=EQxzk1aOPQmkYZ6EdxOYWTFy-2ILQi1Oa6YjCpJlxN3Ds9fFJ2tNNwYleYiZMGrJlxGJ6GNzqUTTmlhCBdkfFx9H35ojxzAMO9kIPILZ6sdv7rYTyXJy9taAk6UuvXG5RdbYOKNBQCLpQCDiRkayQW1or3e7wuoS3OpMMzXtN0lpAHfuZ-DhP2K5HD7K~DMD5qocsjvUc~Fe8eeEg-0PawNLeRP0vArH0tFdiRRO-k397cWcq-o91jvxzu0y1WN3VSPK1uTath~Z6K1JHj5Q6JMdRig8Te0nC669cC2BAXBg6h-4RDvPu27iL~ID87BwWO67GV9LuYDW2y-24axbcQ__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q)
22. Dykewicz CA, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2001;7 Suppl:19S–22S.
23. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):619–29.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing advanced and metastatic colorectal cancer - NICE Pathways [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer#path=view%3A/pathways/colorectal-cancer/managing-advanced-and-metastatic-colorectal-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-biological-therapy-for-metastatic-disease>
25. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología

sanitaria N°017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa [Internet]. 2017. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_17\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_17_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf)