

INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 008-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 12 de julio de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N°004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N°004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N° 57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (AUS), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.



2. ANÁLISIS

- Se identificó el **"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"** publicado en octubre del 2019. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

Población	Paciente adulto con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib.
Intervención	Regorafenib
Comparación	Mejor terapia de soporte paliativo



Desenlaces	Sobrevida global* Sobrevida libre de progresión** Calidad de vida 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.

2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS y en el metabuscador TRIP Database. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó del 10 de septiembre de 2019 hasta el 06 de junio de 2023, según se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.
- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019, sobre eficacia y seguridad de Regorafenib en pacientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte paliativo. Los desenlaces fueron la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos (toxicidad). Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron 04 GPC (elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023, la American Gastroenterology Association - AGA-2022, la European Society for Medical Oncology - ESMO-2021 y por la American



Society of Clinical Oncology - ASCO 2020), un estudio (Waldeschmit et al., 2019) correspondiente al seguimiento a 2 años de la cohorte del estudio RESORCE, EC III incluido en el dictamen anterior; asimismo, se incluye un metaanálisis de ensayos clínicos en red (Chen et al., 2021) que evalúa la seguridad y eficacia de inhibidores de tirosina kinasa como tratamientos de segunda línea para hepatocarcinoma. Se identificaron también 02 evaluaciones de tecnologías sanitarias de las siguientes agencias: HAS¹ 2018 y DIGEMID² 2022.

Guías de práctica clínica (GPC)

National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2023 — March 10, 2023.

En su actualización de 2023, la NCCN recomienda el uso de Regorafenib como tratamiento de segunda línea para hepatocarcinoma sólo en pacientes con Child-Pugh A³, recomendación de categoría 1⁴ hecha en base al estudio RESORCE.

American Gastroenterological Association - 2022

AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Similarmente la AGA hace la recomendación del uso de Regorafenib sobre el no uso de terapia sistémica en pacientes con función hepática preservada no elegibles para tratamiento locoregional o resección o con metástasis, que han tenido progresión a sorafenib, esta recomendación es condicional con una certeza de evidencia baja⁵; se hace también el comentario que si los pacientes otorgan mayor valor a los efectos adversos asociados a regorafenib y menor valor a la reducción en mortalidad (2.8 meses), es razonable que rechacen el tratamiento con regorafenib. Esta recomendación se hace igualmente en base al estudio RESORCE.

European Society for Medical Oncology - ESMO-2021

Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines

La actualización de la ESMO 2021 recomienda luego de una primera línea con sorafenib el uso de una segunda línea con otro inhibidor de la tirosina kinasa como cabozantinib o regorafenib como tratamiento de segunda línea,

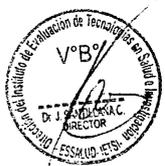
¹ HAS: Haute Autorité de Santé – Francia

² DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

³ El puntaje y clasificación de Child-Pugh es un sistema que define el grado de disfunción hepática, clasificándose en leve (A), moderada (B) y severa (C), se utiliza para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis.

⁴ Categoría 1: basada en un alto nivel de evidencia y consenso uniforme de que la intervención es apropiada

⁵ Fuerza de recomendación condicional: Alternativas diferentes serían apropiadas para pacientes individuales de acuerdo a sus valores y preferencias. Certeza baja: La confianza en el efecto estimado es limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado.



recomendación categoría IA⁶ en pacientes con estadio C en la Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) con invasión extrahepática, función hepática preservada y estado funcional ECOG 0-2⁷.

American Society of Clinical Oncology- ASCO- 2020

Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline

La actualización de la ASCO 2020 recomienda luego de una primera línea con sorafenib o lenvatinib el uso de una segunda línea con otro inhibidor de la tirosina kinasa como cabozantinib o regorafenib como tratamiento de segunda línea. Esta recomendación se basa en un consenso informal, los beneficios pueden sobrepasar los riesgos igualmente con una calidad de evidencia baja a moderada y una fuerza de recomendación débil.

Evaluación de Tecnología Sanitaria: (ETS)

Se evaluaron dos ETS que analizaron el uso de regorafenib en la población objetivo del presente dictamen. La evaluación hecha por la HAS publicada en febrero de 2018 otorga un dictamen favorable para el uso de regorafenib en el tratamiento de pacientes adultos con hepatocarcinoma que hayan tolerado el tratamiento a primera línea con sorafenib, tengan un ECOG 0-1 y una función hepática preservada (Child Pugh A). En 2022 la DIGEMID hace la evaluación para el uso de regorafenib en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib utilizando como comparador la mejor terapia de soporte. El equipo técnico de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la DIGEMID concluye no incluir afatinib en la lista complementaria de medicamentos oncológicos⁸.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

No se encontraron nuevos ECA que respondan adecuadamente la pregunta PICO. Se encontró una actualización del estudio RESORCE por Waldschmidt et al. del 2019, en la cual se hizo el seguimiento a dos años de la cohorte estudiada para la evaluación de la sobrevida global. En el reporte inicial, con fecha de corte de 29 de febrero de 2016 la mediana de sobrevida global fue de 10.6 meses (9,1 - 12,1) para regorafenib y de 7.8 meses (6.3 - 8.8) para placebo; en el seguimiento a dos años a la fecha de corte de 14 de enero de 2018, la mediana de sobrevida global fue de 10.7 meses (9.1 - 12.2) para regorafenib y de 7.8 meses (6.4 - 9.0) para placebo.

⁶ Categoría IA: Fuertemente recomendado por evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico sustancial proveniente de por lo menos un ensayo clínico controlado y randomizado de gran escala con buena calidad metodológica

⁷ ECOG del inglés Eastern Cooperative Oncology Group. El puntaje 0-2 indica un estado de desempeño (i. e. performance) bueno-regular.

⁸<https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-lista-complementaria-de-medicamentos-para-el-tratamiento-resolucion-ministerial-n-945-2022mins-a-2128927-1/>



Revisión sistemática y metaanálisis

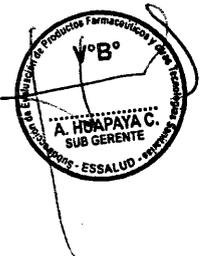
Chen et al., 2021 realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red para comparar la eficacia y seguridad de regorafenib, cabozantinib y ramucirumab en el tratamiento de segunda línea de hepatocarcinoma (HCC) avanzado con progresión a sorafenib. Este metaanálisis incluyó 4 ensayos clínicos. Las comparaciones indirectas mostraron que no hay diferencia significativa en sobrevida global o sobrevida libre de progresión entre el uso de regorafenib, cabozantinib y ramucirumab en pacientes con HCC y valores de alfafetoproteína (AFP) elevado (mayor a 400 ng/dL) pero en pacientes con niveles bajos de AFP (menor a 400 ng/mL) el uso de regorafenib estuvo asociado a una mayor sobrevida global comparado con placebo (HR 0.67, 95% CI, 0.50–0.90). Respecto a la seguridad, no hubo diferencia entre regorafenib y placebo respecto a la incidencia de efectos adversos serios ni fatales.

Posterior a la evaluación de los informes mencionados, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio de Regorafenib. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 03 del presente informe.



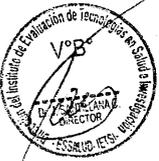
2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de Regorafenib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 06 de junio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 02 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad en el ámbito local ni regional del uso de regorafenib en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.



3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de Regorafenib para el tratamiento de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib, se mantiene de la siguiente manera:



Se recomienda el uso de Regorafenib en pacientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib. (Recomendación a favor del uso)

Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con regorafenib. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a los eventos adversos hematológicos, cardiovasculares, dermatológicos y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de regorafenib comparado con la mejor terapia de soporte paliativo.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de regorafenib comparado con la mejor terapia de soporte paliativo



4. RECOMENDACION

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.



5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Hepatocellular Carcinoma V.1.2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 12]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf
2. Su GL, Altayar O, O'Shea R, Shah R, Estfan B, Wenzell C, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1 de marzo de 2022;162(3):920-34.
3. Vogel A, Martinelli E, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Jun 1;32(6):801-5. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S092375342100154X/fulltext>
4. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de diciembre de 2020;38(36):4317-45.
5. Waldschmidt D, Granito A, Merle P, Huang YH, Bodoky G, Yokosuka O, et al. Overall Survival (OS) Update: 2-year follow-up from the phase-3 RESORCE trial of Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on Sorafenib. En: *Zeitschrift für Gastroenterologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; 2019 [citado 24 de junio de 2023]. p. KV 214. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1695314>
6. Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 24 de septiembre de 2021;100(38):e27013.
7. DIGEMID-MINSA. Regorafenib 40 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma celular avanzado con progresión de enfermedad a sorafenib. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 38-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.
8. Haute Autorité de Santé. STIVARGA (regorafenib), inhibiteur de tyrosine kinase - CHC. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
9. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 de octubre de 2017;123(19):3725-31.
10. Shlomai A, Leshno M, Goldstein DA. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib-A cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207132.



Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR "liver cancer*" [Title/Abstract] OR "carcinoma liver" [Title/Abstract] OR "liver neoplasm*" [Title/Abstract] OR "hepatocarcinoma*" [Title/Abstract]	129,192
	#2	"regorafenib"[Supplementary Concept] OR "Stivarga" [Title/Abstract] OR "BAY 73-4506" [Title/Abstract] OR "BAY73-4506" [Title/Abstract]	861
	#3	"randomized controlled trial" [Publication Type] OR ("randomized" [Title/Abstract] AND "controlled" [Title/Abstract] AND "trial" [Title/Abstract])	663,256
	#4	"Guideline" [Publication Type] OR "practice guideline" [Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "guide line*" [Title/Abstract] OR "Consensus" [Title/Abstract] OR "recommendation*" [Title]	349,218
	#5	"systematic" [Filter]	269,112
	#6	"technology assessment, biomedical" [MeSH Terms] OR "technology assessment" [Title/Abstract] OR "technology appraisal" [Title/Abstract] OR "HTA" [Title/Abstract]	18,889
	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1,267,164
	#8	#1 AND #2 AND #7 Filters: from 2019/9/10 - 2023/06/06	3

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2.384
	#2	(Liver Cancer*):ti,ab,kw	13.056
	#3	(Liver Carcinoma*):ti,ab,kw	7.523
	#4	(liver neoplasm*):ti,ab,kw	6.527
	#5	(hepatocarcinoma):ti,ab,kw	75
	#6	(regorafenib):ti,ab,kw	641
	#7	(stivarga):ti,ab,kw	30
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	17.343
	#9	#6 OR #7	641
	#10	#8 AND #9 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present	68



Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(tw:(regorafenib OR stivarga)) AND (tw:(Carcinoma, Hepatocellular OR Liver Cancer OR Liver Carcinoma OR liver neoplasm OR hepatocarcinoma))	4

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		06/06/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 06/06/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR "liver cancer*" [Title/Abstract] OR "carcinoma liver" [Title/Abstract] OR "liver neoplasm*" [Title/Abstract] OR "hepatocarcinoma*" [Title/Abstract]	129,192
Intervención	2	"regorafenib" [Supplementary Concept] OR "Stivarga" [Title/Abstract] OR "BAY 73-4506" [Title/Abstract] OR "BAY73-4506" [Title/Abstract]	861
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	255,154
Final	4	#1 AND #2 AND #3	2



B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		06/06/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenib"	1
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "regorafenib"	0
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenib"	0
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenibe"	0
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenib"	0
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenib"	0
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "regorafenib"	0

