



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/ tipiracil hidrocloruro (Lonsurf[®]) en cáncer colorrectal

IPT, 58/2016. V1

Fecha de publicación: 28 de noviembre de 2016[†]

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente en Europa, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 46,3/ 100.000 habitantes en 2012 (1). En España, dicha tasa oscila entre 45-65 nuevos casos por cada 100.000 habitantes para hombres y en 24-36 casos por cada 100.000 habitantes para mujeres. En el año 2012, en España se diagnosticaron 32.240 nuevos casos de CCR. La mortalidad ajustada por edad oscila entre 17-26/ 100.000 y 8-12/ 100.000 habitantes, para hombres y mujeres, respectivamente (1-3).

La mayoría de los pacientes con CCR son mayores de 60 años en el momento del diagnóstico, siendo infrecuente que se diagnostique en menores de 40 años.

Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar CCR, como son: alimentación, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, edad, antecedentes de pólipos colorrectales o de enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes familiares de CCR, entre otros.

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

Con respecto al estadio, se estima que en el momento del diagnóstico inicial entre un 20-25% de los pacientes son diagnosticados con CCR metastásico, y que un 20-25% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis durante el tratamiento (4, 5).

La selección del tratamiento para un paciente con CCR debe tener en cuenta varios factores, como son el estado general, las enfermedades concomitantes, el estadio y tipo de tumor, la tolerancia al tratamiento y los factores pronósticos del paciente (son especialmente importantes en estadios avanzados, el estado funcional, el tipo de metástasis y la presencia de determinadas mutaciones). Las pautas de tratamiento se basan en el estadio de la enfermedad según la clasificación TNM (6). En los pacientes con estadio IV (M1), el tratamiento consiste en diferentes abordajes en función de la reseccabilidad del tumor primario y de las metástasis identificadas. Las opciones quirúrgica, farmacológica y radioterápica también pueden ser consideradas desde un punto de vista paliativo.

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

En los últimos años han sido autorizados varios medicamentos biológicos que pueden ser administrados en combinación con los esquemas de quimioterapia estándar o en monoterapia en algunos casos. Cetuximab está autorizado en pacientes con RAS no mutado en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera

línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán (7).

Panitumumab está autorizado en primera línea en pacientes con RAS no mutado en combinación con FOLFOX, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (8).

Bevacizumab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto (9).

Aflibercept, en combinación con FOLFIRI está autorizado en pacientes con CCRm, que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino (10).

Regorafenib está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichos tratamientos (fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR) (11).

TRIFLURIDINA/TIPIRACIL HIDROCLORURO (LONSURF[®])

Trifluridina/ tipiracil está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR. (12).

La dosis inicial recomendada de trifluridina/ tipiracil en adultos es de 35 mg/ m²/ dosis, vía oral, dos veces al día en los días 1 al 5 y días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días. Se recomienda mantener el tratamiento mientras se observen beneficios clínicos o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, hepática leve o en mayores de 65 años.

Trifluridina/ tipiracil está disponible como comprimidos recubiertos con película de 15 mg/ 6,14 mg y 20 mg/ 8,19 mg.

No se recomienda el uso de trifluridina/ tipiracil en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada-grave ya que no hay datos clínicos en estos pacientes. La tolerabilidad y farmacocinética de trifluridina/ tipiracil en pacientes con tumores sólidos avanzados, con distintos grados de insuficiencia renal o hepática se evaluará en dos estudios en desarrollo (TO-TAS-102-107 y TO-TAS-102-106, respectivamente) (13).

Farmacología

Trifluridina/ tipiracil está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracil hidrocloruro (12).

Eficacia

La eficacia clínica y seguridad de trifluridina/ tipiracil fueron evaluadas en un estudio pivotal de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE), en pacientes con cáncer CCRm previamente tratado. (14).

Adicionalmente, se realizó un estudio de soporte (fase II) en población japonesa con CCRm. (15).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 8 de noviembre de 2016

El estudio RECURSE es un ensayo diseñado para demostrar la superioridad de TAS-102 asociado al mejor tratamiento de soporte (BSC) en términos de SG en comparación con placebo y BSC. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con CCRm (estadio IV; adenocarcinoma) confirmado a nivel histológico o citológico, estado funcional ECOG 0-1, con estatus KRAS determinado (mutado/ no-mutado), que presentaran progresión durante o dentro de los tres meses siguientes a la administración del último tratamiento. Los pacientes tenían que haber recibido al menos dos regímenes quimioterápicos previos con fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecán, un agente anti-VEGF (bevacizumab) y un agente anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) para CCR no mutado.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir trifluridina/ tipiracil (dosis inicial de 35 mg/ m² /dosis, dos veces al día durante los días 1-5 y 8-12 de cada ciclo, seguidos de 14 días de descanso (los ciclos se repetían cada 4 semanas) o placebo, añadidos al mejor tratamiento de soporte (BSC). Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. El diseño del estudio no permitía el cruce entre los grupos de tratamiento.

Los pacientes fueron estratificados en función del estatus KRAS (mutado o no mutado), el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica (≥ 18 meses vs < 18 meses) y la región geográfica (Japón, Estados Unidos, Europa y Australia).

La variable principal de eficacia fue la SG, y las variables de eficacia de apoyo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y tiempo hasta alcanzar un estado funcional ECOG > 2 . No se evaluó la calidad de vida.

En total se incluyeron 800 pacientes (534 aleatorizados a trifluridina/ tipiracil, y 266 a placebo). La mediana de edad era de 63 años (rango 27-82 años) con un 7,5% de pacientes mayores de 75 años, el 61% eran varones y todos tenían un estado funcional basal ECOG de 0 o 1, el 56% tenía ECOG 0). La localización primaria de la enfermedad era el colon (62%) o el recto (38%). Al entrar en el estudio, el estado del gen KRAS era de tipo mutado en el 51% de pacientes y no mutado en el 49% restante. El 22% de los pacientes había recibido 3 líneas previas, y el 60%, ≥ 4 líneas de tratamiento). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecán. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos los pacientes con tumores KRAS tipo nativo menos 2 recibieron panitumumab o cetuximab. El 17% de los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil y el 20% del grupo placebo habían recibido regorafenib previamente.

Los 2 grupos de tratamiento eran comparables con respecto a las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenía función renal normal (57%), mientras que el 34% de pacientes presentó insuficiencia renal leve y el 9%, moderada.

La mediana de duración del tratamiento fue de 6,7 semanas (rango 0,1 – 78,0) en el grupo de pacientes que recibieron trifluridina/ tipiracil frente a 5,7 semanas (rango 0,1 – 63,7) en el grupo placebo. Los pacientes en el grupo trifluridina/ tipiracil recibieron el 89% de la intensidad de dosis planeada y los del grupo placebo, el 94%.

Se realizó un análisis de la supervivencia global pre-especificado, una vez se produjeron un 72% (N=574) de eventos. Estos resultados de eficacia se presentan en la tabla 1 y figura 1 (12).

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio Fase III (RECURSE)

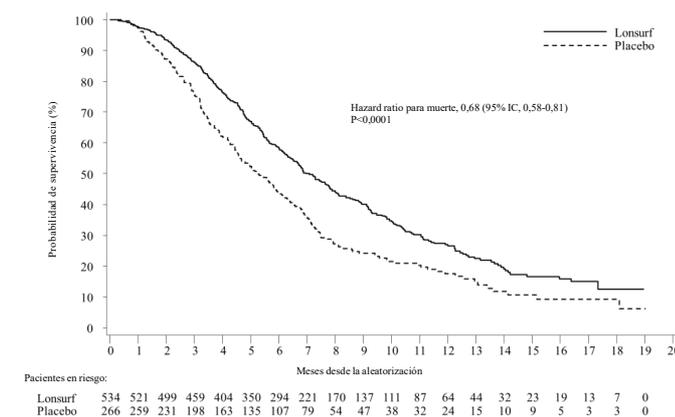
	Lonsurf más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
Supervivencia Global		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) ^a [95% IC] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p ^c	< 0,0001 (unilateral y bilateral)	
Supervivencia libre de progresión		
Número de Progresión o Muerte, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana SLP (meses) ^a [95% IC] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

^a Estimación Kaplan-Meier

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley

^c Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, region)

Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (estudio RECURSE)



En el análisis actualizado de supervivencia global, una vez se produjeron un 89% (N = 712) de eventos, trifluridina/ tipiracil demostró una ganancia en SG estadísticamente significativa (hazard ratio [HR]: 0,69; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,59- 0,81; datos con fecha de corte 08-octubre-2014), con una mediana de SG de 7,2 meses (IC 95%: 6,6–7,8) frente a 5,2 meses (IC 95%: 4,6-5,9) para placebo. La tasa de supervivencia al año fue del 27,1% y 16,6%, respectivamente. (13).

Con respecto a las variables secundarias más relevantes, la SLP (evaluada por el investigador) mostró un HR= 0,48 (IC 95%: 0,41-0,57), con unas medianas de SLP de 2,0 y 1,7 meses, para trifluridina/ tipiracil y placebo, respectivamente.

Los resultados de la TRG (evaluada por el investigador) no mostraron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento [1,6% (8 respuestas parciales) vs 0,4%, para trifluridina/ tipiracil y placebo (1 respuesta completa), respectivamente]. La TCE fue significativamente mejor para los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil (44% vs 16,3%), con una diferencia entre grupos del 27,7% (IC 95%: 21,5-34,0, p< 0,0001). La mediana de tiempo hasta alcanzar un estado funcional ECOG ≥ 2 fue de 5,7 vs 4,0 meses; [HR: 0,66 (IC 95%: 0,56 -0,78)].

La eficacia de trifluridina/ tipiracil en términos de SG y SLP fue consistente en todos los subgrupos evaluados en el estudio pivotal. Los análisis pre-especificados no mostraron interacción en ninguno de

los subgrupos estudiados, incluyendo los subgrupos definidos en los factores de estratificación (estado mutacional KRAS; tiempo entre el diagnóstico de enfermedad metastásica y la aleatorización; región geográfica y otros, como el uso o no previo de regorafenib).

El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento sistémico tras progresión en el estudio fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo del 42% (el 32% de los pacientes recibió al menos un esquema tras el estudio y el 16% de los pacientes recibió regorafenib tras el estudio).

El estudio de soporte, fase II se realizó en población japonesa con CCRm previamente tratada con ≥ 2 líneas de quimioterapia, incluyendo fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (15). Un total de 172 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir trifluridina/ tipiracil o placebo. La dosificación de trifluridina/ tipiracil fue la misma que se utilizó posteriormente en el estudio pivotal. Los pacientes fueron estratificados según el estado funcional ECOG (0 vs 1-2). La variable principal fue la SG y como variables secundarias se evaluaron la SLP, TRG y TCE. Las características basales de los pacientes fueron comparables en ambos grupos, a excepción del porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante previo (48% y 26% en los tratados con trifluridina/ tipiracil y placebo, respectivamente). El 85% y 77% de los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil y placebo, respectivamente, habían recibido 3 o más líneas de tratamiento paliativo previo. El 80% de los pacientes recibieron bevacizumab previamente. El 63% de los pacientes tenían ECOG 0.

La mediana de SG fue de 9,0 meses en el grupo trifluridina/ tipiracil frente a 6,6 meses en el grupo placebo (HR 0,56; IC 95%: 0,39 – 0,81). La mediana de SLP (determinada por un comité independiente) fue de 2,0 meses vs 1,0, respectivamente (HR 0,41; IC 95%: 0,28 – 0,59) (15).

Seguridad

En el estudio RECURSE, un total de 798 pacientes con CCRm recibieron al menos una dosis de trifluridina/ tipiracil (n=533) o placebo (n=265) (12-13).

El perfil general de seguridad de trifluridina/ tipiracil es concordante con el conocido para un análogo del nucleósido timidina, con mielosupresión y toxicidad gastrointestinal como las reacciones adversas asociadas al medicamento (RAM) más frecuentemente observadas. Dentro de las RAM más frecuentes notificadas en el estudio RECURSE, se encuentran: neutropenia [29% (20% \geq Grado 3)], náuseas [39% (1% \geq Grado 3)], fatiga [25% (2% \geq Grado 3)], anemia [32% (12% \geq Grado 3)] y leucopenia [31% (12% \geq Grado 3)]. La mayoría de las RAM hematológicas fueron asintomáticas y se detectaron analíticamente.

Un 49% de los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil presentaron una RAM de grado ≥ 3 , en comparación con aproximadamente 10% en los tratados con placebo.

Con respecto a las RAM graves, presentaron al menos una el 9,8% de los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil, frente al 0,6% de los pacientes en el grupo placebo. Las más frecuentes fueron neutropenia febril y anemia. No se observó ningún caso de síndrome palmo-plantar (efecto de clase farmacológica) de grado ≥ 3 en el grupo trifluridina/ tipiracil.

El 15% de los pacientes que recibieron trifluridina/ tipiracil tuvo al menos una reducción de la dosis del medicamento, en comparación con el 1% en el grupo placebo. Las reacciones adversas que llevaron más frecuentemente a la reducción de dosis en el grupo experimental fueron neutropenia (3,2%), anemia (2,1%), neutropenia febril (1,9%), descenso en el recuento de neutrófilos (1,9%), fatiga (1,5%) y diarrea (1,3%). Por otra parte, el 56% de los pacientes experimentó un retraso de ≥ 4 días en el inicio de un ciclo

con trifluridina/ tipiracil. El motivo de estos retrasos fueron principalmente neutropenia y anemia.

Las suspensiones de tratamiento motivadas por efectos adversos fueron en general bajas, con un 3,6% y 1,5%, en los tratados con trifluridina/ tipiracil y placebo, respectivamente. Las causas más frecuentes de suspensión en los tratados con trifluridina/ tipiracil fueron deterioro general de la salud (2,3%), fatiga (1,1%) y disnea (0,6%).

A continuación se describe brevemente algunas RAM consideradas de especial interés.

Mielosupresión

En el estudio RECURSE, las alteraciones hematológicas, sobre todo anemia y neutropenia, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil que en el grupo placebo (70,9% vs 15,5%).

Anemia como RAM se notificó más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil que en los tratados con placebo (32% vs 5%). En los tratados con trifluridina/ tipiracil, la anemia fue motivo de suspensión del tratamiento en 0,3% de los pacientes y un 16,9% de pacientes recibieron una transfusión para manejar dicho evento.

En general, aunque más frecuentes en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil (28,7% vs $< 1\%$ en placebo), las neutropenias notificadas fueron manejables con ajustes/retrasos de dosis o retrasos del inicio del ciclo, junto con el uso de factores estimuladores de colonias (9,4% trifluridina/ tipiracil). La incidencia de neutropenia febril que resultó en hospitalización fue de 2,6% vs 0%, respectivamente. La neutropenia fue motivo de la suspensión del tratamiento en 0,2% de los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil.

Alteraciones gastrointestinales

Náuseas, diarrea y vómitos fueron notificados con más frecuencia en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil (40%, 23,6% y 20,1%) que en placebo (11%, 9,1% y 4,5%). Casos de estomatitis considerados como relacionados con el tratamiento se notificaron en 7,1% de los tratados con trifluridina/ tipiracil, frente a 3% en placebo.

Infecciones

Las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil (73,7%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (33,2%). Un total de 3 pacientes (0,5%) fallecieron a causa de infecciones relacionadas con el tratamiento (1 sepsis, 1 absceso hepático, 1 neumonía).

Proteinuria

En el ensayo clínico RECURSE, se observó proteinuria (Grado ≤ 2) relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil (4,1%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,9%), todos ellos de grado ≤ 2 de gravedad.

Poblaciones especiales

Los pacientes de ≥ 65 años tratados con trifluridina/ tipiracil tuvieron una incidencia mayor de los siguientes eventos, en comparación con los pacientes < 65 años: neutropenia de grado ≥ 3 (48% vs 30%), anemia de grado 3 (26% vs 12%), leucopenia de grado ≥ 3 (26% vs 18%) y trombocitopenia de grado ≥ 3 (9% vs 2%).

En relación a los pacientes con insuficiencia hepática leve, en el estudio RECURSE no se observaron diferencias significativas con respecto a los pacientes con función hepática normal. No hay datos de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática moderada ni grave.

La frecuencia de RAM fue similar entre los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada notificaron una mayor incidencia de RAM (todos los grados y grado ≥ 3).

DISCUSIÓN

En los últimos años, los avances en el tratamiento del CCRm han conseguido aumentar de forma relevante la esperanza de vida de los pacientes, llegando a doblar la mediana de supervivencia desde los 12 meses en el año 2000 (16) hasta los 21-26 meses con algunos de los tratamientos autorizados recientemente (16-18). Sin embargo, en estadios avanzados de la enfermedad, los últimos tratamientos de CCRm han demostrado una ganancia modesta (20).

En la actualidad, irinotecán u oxaliplatino, dentro de los regímenes FOLFIRI y FOLFOX, son los tratamientos de elección tanto en primera como segunda línea. Bevacizumab, añadido a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, junto con cetuximab y panitumumab (en pacientes con KRAS no mutado) son también parte del arsenal terapéutico comúnmente utilizado.

Las opciones terapéuticas disponibles para pacientes que progresan tras dos líneas de tratamiento son muy escasas, ya que hasta la fecha de elaboración de este informe, regorafenib (Stivarga[®]), un fármaco antitumoral oral que bloquea varias proteinquinasas (11), es el único medicamento indicado el tratamiento de CCRm tras el fracaso o ausencia de idoneidad a todas las terapias previamente mencionadas. Sin embargo, como se comentará más adelante, regorafenib ha demostrado un efecto modesto sobre la supervivencia general, junto con una frecuencia de efectos adversos importante y sin mejoras claras en la calidad de vida del paciente.

La eficacia y seguridad de trifluridina/ tipiracil en pacientes con CCRm previamente tratados se ha evaluado en dos ensayos clínicos, el estudio pivotal RECURSE y un ensayo fase II de soporte realizado en población Japonesa. Ambos estudios son comparables en términos de diseño, población incluida y características basales, a excepción de la raza y la inclusión de pacientes con ECOG 2, un total de 4 en el estudio de fase II y ninguno en el pivotal. El número de pacientes con ECOG 2 (n=4) es muy escaso para poder alcanzar una conclusión en términos de eficacia en este subgrupo de pacientes.

Actualmente hay un tercer ensayo en marcha, un ensayo aleatorizado, doble ciego (estudio TERRA, identificador en clinicaltrials.gov NCT01955837), en el que se estima tratar a 400 pacientes asiáticos que hayan recibido al menos 2 líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. La variable principal de este estudio es también la SG (21).

En el estudio RECURSE, trifluridina/ tipiracil ha mostrado una ganancia en la mediana de la SG de 2 meses frente a placebo; esta ganancia en SG, aunque es estadísticamente significativa, resulta modesta. No obstante, este resultado debe considerarse dentro de un contexto de, al menos, tercera línea de tratamiento, en el cual solo se disponen de unas pocas opciones de tratamiento con resultados similares. Los análisis de subgrupos demuestran un beneficio consistente en la mayoría de ellos, incluyendo los factores de estratificación y todos los análisis pre-especificados (demografía, región, tiempo desde el diagnóstico, estado mutacional KRAS, características basales). Trifluridina/ tipiracil también ha demostrado tener cierta actividad antitumoral, según ponen de manifiesto las TRG y TCE. Sin embargo, dicha actividad parece ser modesta, tal y como sugieren la ganancia en SLP (0,3 meses en términos de mediana, evaluada por el investigador) y la ausencia de respuestas completas (junto con escasas respuestas parciales). En ese sentido, llama la atención la proporción de pacientes con “enfermedad estable” (44% para trifluridina/ tipiracil, vs 16,3% placebo), con lo cual podría postularse que trifluridina/ tipiracil podría estar impidiendo de alguna forma el crecimiento acelerado del tumor, que

es tan característico en fases avanzadas, y que es reflejado en las tasas de control de la enfermedad mostradas en el estudio RECURSE.

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el estudio pivotal en relación a las terapias recibidas tras finalizar el ensayo clínico.

En el ensayo RECURSE no se evaluó la calidad de vida, lo cual supone una limitación, ya que es una variable relevante en pacientes en los que la expectativa de vida es corta. El perfil de seguridad caracterizado en el estudio RECURSE es consistente con el esperable para un análogo de pirimidinas, con toxicidades hematológicas y gastrointestinales como las RAM más frecuentemente notificadas. Es necesario destacar que, aunque la mitad de pacientes tratados con trifluridina/ tipiracil presentaron alguna toxicidad grado ≥ 3 , éstas parecen ser manejables y tienen una tolerabilidad aceptable, tal y como sugiere el bajo porcentaje de discontinuaciones (3,6%).

Con respecto al perfil clínico en las poblaciones especiales de interés, en particular los ancianos, es necesario destacar que la población incluida en el estudio RECURSE fue relativamente joven, como sugiere la mediana de edad de 63 años, con un número de pacientes ≥ 75 años limitado, lo cual se considera una limitación ya que estos pacientes son una gran proporción de la población diana. En los dos estudios realizados con trifluridina/ tipiracil no se incluyó ningún paciente mayor de 85 años.

Para poder posicionar trifluridina/ tipiracil en el tratamiento del CCRm previamente tratado, es necesario considerar las alternativas existentes. Hasta el momento de elaborarse este informe, el único medicamento autorizado como tratamiento del CCRm en la tercera o posteriores líneas es regorafenib.

Regorafenib, como trifluridina/ tipiracil, está autorizado en última línea de tratamiento del CCRm. La eficacia clínica y la seguridad de regorafenib se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CORRECT), en pacientes con CCRm que hubiesen progresado tras el fracaso a terapias estándar. El objetivo primario de eficacia fue la SG. Los objetivos secundarios fueron la SLP, la tasa de respuesta tumoral objetiva y la TCE. En el estudio CORRECT se evaluó calidad de vida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D (20).

Entre los 760 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 61 años, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) ECOG basal de 0 o 1. Se notificó un PS ≥ 2 durante el tratamiento con regorafenib en el 11,4% de los pacientes. La mediana de la duración del tratamiento y de la dosis diaria, así como la tasa de modificación de la dosis y de reducción de la dosis fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo con un PS notificado ≥ 2 (8,3%). La mayoría de los pacientes con PS ≥ 2 interrumpieron el tratamiento por progresión de enfermedad. La localización primaria de la enfermedad era el colon (65%), el recto (29%), o ambos (6%). Se notificó la mutación del gen KRAS en el 57% de los pacientes en el momento de su entrada en el estudio. La mayoría de los pacientes (52%) habían recibido un máximo de 3 líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica.

La adición de regorafenib al mejor tratamiento de soporte (más placebo) generó un aumento de la supervivencia estadísticamente significativo, aunque muy modesto desde un punto de vista clínico, con un HR de 0,774 (IC 95% (0,636; 0,942) y una mediana de la SG de 6,4 meses frente a 5,0 meses. Los resultados de SLP (según investigador) con el 88% de los eventos requeridos, mostraron un HR=0,494 (IC 95% 0,42-0,58) con unas medianas de SLP de 1,9 y 1,7 meses, respectivamente. Los resultados de la TRG (evaluada por el investigador) no mostraron diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento (1% vs 0,4%, regorafenib y placebo, respectivamente). La TCE fue significativamente mejor para los

pacientes tratados con regorafenib (41% vs 14,9%). No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento (20). En resumen, regorafenib mostró un efecto marginal en el aumento de la SG, con una incidencia de reacciones adversas elevada y sin mejora en la calidad de vida del paciente.

La falta de datos comparativos directos entre trifluridina/ tipiracil y otros tratamientos activos representa una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa frente a las alternativas existentes en la actualidad, en particular regorafenib. A grandes rasgos, ambos medicamentos se evaluaron en una población similar, con la excepción de las líneas previas de tratamiento (61% de los pacientes del estudio con trifluridina/ tipiracil habían recibido ≥ 4 líneas de tratamiento, frente al 48% de los pacientes del estudio CORRECT) y la representación de población asiática (4% y 34% en los estudios CORRECT y REOURSE, respectivamente). Ambos medicamentos presentan resultados modestos con respecto a la SG, sin grandes diferencias tampoco en las variables secundarias SLP y TCE. Adicionalmente, ambos presentan distintos mecanismos de acción y un perfil de seguridad, desde el punto de vista cualitativo, a priori diferente. En el caso de trifluridina/ tipiracil, la toxicidad observada es moderada y más manejable, como sugiere el bajo porcentaje de discontinuaciones (3,6%).

CONCLUSIÓN

En resumen, el tratamiento con trifluridina/ tipiracil en pacientes con CCRm previamente tratado con las terapias disponibles, resulta en una ganancia de 2 meses en la mediana de supervivencia frente a placebo (HR=0,69). Este beneficio, unido al pequeño retraso de 1,7 meses en la mediana del tiempo hasta deterioro del estado funcional (ECOG 2) y la ausencia de datos de calidad de vida, supone una relevancia clínica muy modesta. Asimismo, su uso se asocia a toxicidad moderada, principalmente hematológica (efecto de clase farmacológica), junto a fatiga y náuseas.

Los datos en pacientes ≥ 75 años y en aquellos con ECOG ≥ 2 son limitados.

Teniendo en cuenta la carencia de opciones terapéuticas con un beneficio claramente relevante en el tratamiento del CCRm tras fracaso o no idoneidad de las terapias actualmente disponibles (flurorpirimidinas, oxaliplatino, irinotecán y anti-EGFR), la necesidad de tratamiento debe valorarse de forma individualizada, sopesando tanto las características del paciente (ECOG entre otros), como el perfil de eficacia/ seguridad de los tratamientos.

Trifluridina/ tipiracil, de manera similar a regorafenib, ha demostrado un efecto muy modesto en el aumento de la supervivencia global y sin aportar datos relativos a la calidad de vida del paciente, si bien trifluridina/ tipiracil presenta un perfil de seguridad diferente, con una toxicidad moderada y a priori manejable, como sugiere el bajo porcentaje de discontinuaciones (3,6%).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez evaluada la relación coste/ eficacia incremental de trifluridina/ tipiracil, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, no se considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico. La necesidad de tratamiento se deberá valorar individualmente, según las características clínicas del paciente (entre ellas ECOG 0-1).

GLOSARIO

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

FOLFIRI: Irinotecán (180 mg/ m²) en infusión de dos horas el día 1; leucovorin (ác. folínico) (400 mg/ m²) en infusión de dos horas el día 1; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/ m²) como dosis de ataque el día 1; luego, 5-FU (2.400–3.000 mg/ m²) mediante bomba ambulatoria administrada durante 46 horas cada dos semanas FOLFOX: Oxaliplatino (85 mg/ m²) en infusión de dos horas el primer día; leucovorin (ác. folínico) (200 mg/ m²) en infusión de dos horas los días 1 y 2; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/ m²) como dosis de ataque; luego, 5-FU (600 mg/ m²) mediante bomba ambulatoria administrada durante 22 horas los días 1 y 2 cada dos semanas.

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

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

XELOX: Capecitabina oral (1.000 mg/ m²) dos veces por día por 14 días, más oxaliplatino (130 mg/ m²) el día 1 cada tres semanas.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 ;49(6):1374-403.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. (Acceso Julio 2016).
3. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 3).
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-516.
5. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010 21 (suppl 5): v93-v97.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds (2009) TNM Classification of Malignant Tumours (ed 7) (Wiley-Blackwell, West Sussex, United Kingdom).
7. Ficha Técnica de Erbitux®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf (Acceso Junio 2016).
8. Ficha Técnica de Vectibix®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (Acceso Junio 2016)
9. Ficha Técnica de Avastin®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (Acceso Junio 2016).
10. Ficha Técnica de Zaltrap®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf (Acceso Junio 2016).



11. Ficha técnica de Stivarga®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf. (Acceso Junio 2016).
12. Ficha técnica de Lonsurf®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf. (Acceso Junio 2016).
13. European Public Assessment Report de Lonsurf®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf. (Acceso Junio 2016).
14. Mayer R RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
15. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:993-1001.
16. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al, for the Irinotecan Study Group. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–14.
17. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–705.
18. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-9.
19. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
20. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12.
21. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov database. Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia (TERRA). NCT01955837. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955837?term=terra+and+tas+102+and+colorectal+cancer&rank=1>.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

Concepción Payares Herrera

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

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

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