

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro (Lonsurf®) en cáncer gástrico

IPT, 7/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021[†]

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común y el tercero con mayor mortalidad en el mundo. En 2018, se registraron más de 1 millón (1,033,701) de casos nuevos y 782,685 muertes por CG a nivel mundial. De éstos, 133.133 casos y 102.167 muertes ocurrieron en la UE. La distribución geográfica de CG varía en todo el mundo, y la mayor carga de enfermedad se observa en Asia oriental y occidental, Europa central y oriental y América del Sur (Globocan 2018; consultado el 21 de noviembre de 2018).

En España, el cáncer gástrico representa el 5º cáncer en incidencia en varones y el 8º en mujeres (1). La incidencia es algo superior (16,9 %) a la media de la UE (15,2 %). Supone la cuarta causa de muerte por cáncer en Europa y el 5,3% de las muertes por cáncer en España.

En relación con la localización del tumor primario se clasifican en tumores de la unión gastroesofágica y tumores gástricos proximales o distales de acuerdo a su proximidad a la misma. En relación a la histología y de acuerdo a la Clasificación de Lauren se pueden clasificar en tumores de tipo intestinal o de tipo difuso siendo este último de peor pronóstico y mayor resistencia a la quimioterapia. En Europa, el tratamiento recomendado para tumores > T1 es el tratamiento perioperatorio con el esquema FLOT desde su publicación en 2019. Para los tumores de la unión, el tratamiento con quimio-radioterapia es otra opción aceptada. El cáncer gástrico avanzado y / o metastásico (estadio IV) permanece entre los tumores sólidos más mortales, con una supervivencia global (SG) a 5 años por debajo del 5%; incluso con un tratamiento óptimo, la supervivencia media sigue siendo inferior a 1 año (2,3). El tratamiento con quimioterapia mejora la calidad de vida y la supervivencia y está indicado en aquellos pacientes con estado general adecuado y suficiente para tolerarlo. Como en otros tumores, la enfermedad metastásica puede aparecer al diagnóstico o como enfermedad metacrónica. En el segundo caso, el tratamiento recibido como tratamiento perioperatorio o adyuvante en su caso, puede condicionar las opciones terapéuticas. La resección quirúrgica está disponible como una opción potencialmente curativa para pacientes diagnosticados con enfermedad en etapa temprana, aunque la mayoría de los pacientes finalmente recaerán después de la resección (4). Aproximadamente la mitad de los pacientes tendrán enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, no siendo subsidiarios de resección quirúrgica con intención curativa.

El tratamiento estándar en primera línea depende de la sobreexpresión del receptor de membrana HER2. En caso de tumores que sobreexpresan HER2 (aproximadamente un 20%), la primera línea debe incluir platino, fluoropirimidina y trastuzumab. En caso de que no lo sobreexpresen, se puede plantear un triplete de quimioterapia en pacientes con buen estado general. La adición de

docetaxel en primera línea aumenta la supervivencia pero no es una primera línea unánimemente aceptada por el riesgo de toxicidad, aunque las modificaciones del esquema DCF han mejorado la tolerancia. Tanto FOLFOX, como combinaciones de platino y fluoropirimidina se consideran aceptables en primera línea. Otra opción aceptable en primera línea es FOLFIRI.

En segunda línea las opciones van a depender del tratamiento previo. Ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel se considera una opción aceptable con aprobación desde el punto de vista regulatorio. También se considera aceptable el uso de docetaxel o irinotecán ambos en monoterapia en segunda línea si no se han usado en primera.

No existe un tratamiento estándar aceptado en tercera línea. En la práctica clínica habitual las opciones dependen de los tratamientos previamente usados y del estado general del paciente.

TRIFLURIDINA/TIPIRACILO HIDROCLORURO (LONSURF®)

Trifluridina/ tipiracilo está indicado como monoterapia 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.

Trifluridina/tipiracilo ha sido recientemente autorizado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada.

La dosis inicial recomendada de trifluridina/ tipiracilo 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.

Farmacología

Trifluridina/ tipiracilo está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloreuro (5).

Tras la absorción por las células cancerígenas, trifluridina, se incorpora directamente al ADN, interfiriendo de este modo en la función del ADN para evitar la proliferación celular. Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo hidrocloreuro.

Eficacia

La eficacia clínica de trifluridina/tipiracilo en CGM fue evaluada en un estudio fase III (TAGS) internacional, aleatorizado, dobleciego controlado con placebo en pacientes con cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de unión gastroesofágica) tratados previamente con al menos dos regímenes de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidina, platino y taxano o irinotecán, además de terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (6).

El estudio TAGS es un ensayo diseñado para demostrar la superioridad de trifluridina/tipiracilo asociado al mejor tratamiento de soporte (BSC) en términos de SG en comparación con placebo y BSC.

Los pacientes fueron aleatorizados 2: 1 para recibir trifluridina/ tipiracilo (N = 337) añadido al mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (N = 170) más BSC.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de marzo de 2020.

Entre los criterios de inclusión en el estudio se encuentran ECOG 0-1, así como recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,500$ / mm³, plaquetas $\geq 100,000$ /mm³, hemoglobina de $\geq 9,0$ g/dL, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3,0 \times$ límite superior de la normalidad (LSN); si las anomalías de la función hepática se debieron a metástasis hepáticas subyacentes, AST y ALT $\leq 5 \times$ LSN.

La dosificación de trifluridina/ tipiracilo se basó en el área de superficie corporal (BSA) con una dosis inicial de 35 mg / m² / dosis. El tratamiento del estudio se administró por vía oral dos veces al día después de las comidas de la mañana y la noche durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso, repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (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), el tiempo hasta el deterioro del estado de rendimiento del ECOG ≥ 2 y la calidad de Vida (QoL).

Resultados

De los 507 pacientes asignados al azar, la mediana de edad fue de 63 años, el 73% eran hombres, el 70% eran blancos, el 16% asiáticos y todos tenían un ECOG de 0 ó 1.

El cáncer primario fue gástrico (71,0%) o de la unión gastroesofágica (28,6%) o ambos (0,4%). La mediana del número de regímenes de terapia sistémica previos para la enfermedad metastásica fue de 3. Casi todos los pacientes (99,8%) recibieron fluoropirimidina previa, el 100% recibió terapia previa con platino y el 90,5% recibió terapia previa con taxanos. Aproximadamente la mitad (55,4%) de los pacientes habían recibido irinotecán con anterioridad, el 33,3% ramucirumab previo y el 16,6% terapias previas dirigidas frente a HER2. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y basales de la enfermedad.

Los resultados del análisis de supervivencia global preespecificado (una vez se produjeron un 76% (N = 384) de los eventos), se presentan en la tabla 1 y figura 1.

La mediana de SG fue de 5,7 meses (IC 95%: 4,8, 6,2) para el grupo de trifluridina/tipiracilo vs 3,6 meses (IC 95%: 3,1, 4,1) para el grupo placebo; con tasas de supervivencia a 1 año de 21,2% y 13,0%, respectivamente (7).

La SLP mejoró significativamente en pacientes que recibieron trifluridina/ tipiracilo más BSC en comparación con placebo más BSC (HR de 0,57; IC del 95% [0,47 a 0,70]; p < 0,0001 (ver Tabla 1, Figura 1).

En cuanto al resto de variables secundarias se observó una mediana de tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (ECOG ≥ 2) de 4,3 meses para el grupo con trifluridina/tipiracilo vs 2,3 meses para el grupo placebo, con un HR de 0,69 (95% IC: 0,56; 0,85), p = 0,0005.

La tasa de respuesta global (TRG) no fue significativamente mayor en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo (4,5% vs 2,1%, valor de p = 0,2833), mientras que la tasa de control de la enfermedad (TCE) (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente mayor en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo (44,1% vs 14,5%, p < 0,0001).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el deterioro de las puntuaciones de calidad de vida entre ambos grupos, con una mediana de tiempo hasta el deterioro de 2,6 meses (IC95% 2,3-3,3) en el grupo trifluridina/tipiracilo vs 2,3 meses (IC95% 1,4-NA) en el grupo placebo.

Tabla 1- Resultados de eficacia del estudio fase III (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico

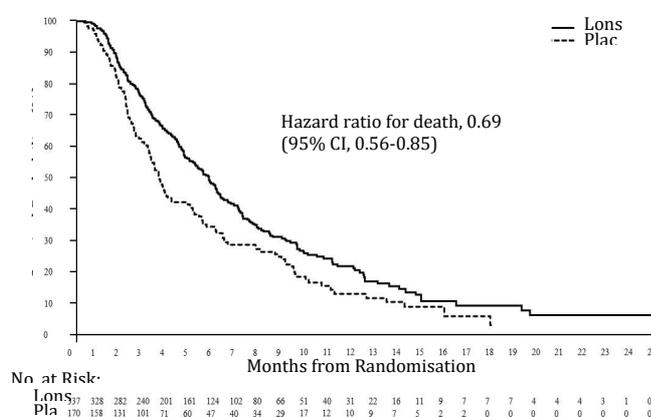
	Trifluridina/tipiracilo más BSC (N=337)	Placebo más BSC (N=170)
Supervivencia Global		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) ^a [95% CI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Hazard ratio [95% CI]	0,69 [0,56, 0,85]	
Valor de p ^c	0,0003 (1-sided), 0,0006 (2-sided)	
Supervivencia libre de progresión		
Número de Progresión o Muerte, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana SLP (meses) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Hazard ratio [95% CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

^aEstimación Kaplan-Meier

^bMetodología de Brookmeyer and Crowley

^cStratified log-rank test (strata: region, status ECOG desde el inicio del estudio, tratamiento previo con ramucirumab)

Figura 1–Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes



Seguridad

En el estudio TAGS, un total de 337 pacientes con CGM recibieron al menos una dosis de trifluridina/ tipiracilo, y 168 pacientes recibieron placebo. El perfil general de seguridad de trifluridina/ tipiracilo 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 (5,7).

Los EA graves relacionados con el tratamiento tendieron a notificarse con mayor frecuencia en los pacientes del estudio tratados con trifluridina/tipiracilo en comparación con los pacientes tratados con placebo, tanto en el estudio TAGS como en el RECURSE, el estudio en el que apoya la indicación para CCRm. En general, los EA relacionados con el tratamiento se observaron en el 80,9% de pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo en el estudio TAGS y en el 85,9% de pacientes en el estudio RECURSE (8).

Los eventos de grado ≥ 3 informados con la mayor incidencia en el grupo trifluridina/tipiracilo de TAGS fueron neutropenia (23,3%), anemia (18,8%) y disminución del recuento de neutrófilos (11,3%). En cada uno de estos casos, la incidencia de eventos de grado ≥ 3 fue mayor en el grupo de trifluridina/tipiracilo que en placebo.

La mayoría de los pacientes en ambos brazos habían interrumpido el tratamiento, ya que solo 19 (5,7%) pacientes en el brazo trifluridina/tipiracilo y 3 (1,8%) pacientes en el grupo placebo todavía estaban en tratamiento. La razón más importante para la interrupción del tratamiento en ambos grupos de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (trifluridina/tipiracilo (73,0%), placebo (85,3%)). Un total de 44 pacientes (incluidos 33 (9,9%) en el brazo trifluridina/tipiracilo y 11 (6,5%) en el brazo placebo) interrumpieron el tratamiento del estudio debido a EA.

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

Mielosupresión

Los pacientes afectados por neutropenia de grado 3 o 4 tuvieron una mediana de tiempo de recuperación (es decir, grado < 2 o \leq grado basal) de 8 días. En TAGS, se informaron eventos adversos hematológicos con un resultado de la interrupción del tratamiento para solo 4 pacientes (1,2%) en el brazo trifluridina/tipiracilo: 1 paciente con trombocitopenia de grado 4, 1 paciente con trombocitopenia de grado 3, 1 paciente con anemia de grado 3 y 1 paciente con neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grado 4.

La incidencia de neutropenia febril fue baja ($n = 6$ [1,8%] en el brazo trifluridina/tipiracilo, frente a 0 en el brazo placebo). Todos los casos de neutropenia febril se resolvieron con tratamiento de apoyo y ninguno requirió la interrupción de la terapia del estudio.

Se requirió tratamiento de apoyo (principalmente factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) para la neutropenia para 58 pacientes en el brazo trifluridina/tipiracilo (17,3%) y 3 pacientes en el brazo placebo (1,8%).

Alteraciones gastrointestinales

Un total de 54,9% de los pacientes en el grupo trifluridina/tipiracilo y el 45,8% de los pacientes en el grupo placebo presentaron náuseas, diarrea y / o vómitos. La diferencia entre los brazos en la incidencia de eventos de grado ≥ 3 fue mucho menor (7,2% frente a 6,0%). La incidencia de náuseas, vómitos o diarrea con el resultado de la interrupción del tratamiento fue similar entre los brazos (1,5% frente a 1,8%).

Situaciones especiales

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave, ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \times 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas (5).

DISCUSIÓN

Trifluridina/ tipiracilo ha sido autorizado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada.

La eficacia y seguridad en esta indicación se basa en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se demuestra que añadir trifluridina/tipiracilo al tratamiento médico de soporte en pacientes con CGm reduce el riesgo de muerte un 31% (razón de riesgo 0,69 (IC 95%: 0,560, 0,855; $p=0,0003$) y aumenta la mediana de supervivencia en 2,1 meses (mediana de supervivencia 5,7 meses trifluridina/tipiracilo vs 3,6 meses con placebo), sin embargo, la diferencia de medianas podría estar sobrestimando el beneficio al coincidir con la mayor separación de las curvas de SG (figura 1) mediana de supervivencia 5,7 meses trifluridina/tipiracilo vs 3,6 meses con placebo). Se observaron resultados consistentes en el resto de variables analizadas, incluyendo SLP, TRG, TCE, sin un impacto negativo en parámetros de calidad de vida y un retraso en el tiempo hasta el deterioro físico. Los resultados fueron consistentes en los subgrupos analizados.

El beneficio observado en la supervivencia se considera de relevancia clínica muy modesta en el contexto de una enfermedad con mal pronóstico y ausencia de tratamientos establecidos. Por otro lado, el perfil de seguridad de trifluridina/tipiracilo en pacientes con CGm parece similar al descrito previamente para pacientes con CCRm y se considera aceptable.

El cáncer de estómago metastásico sigue planteando un reto epidemiológico importante, ya que los resultados están muy lejos de ser satisfactorios, con medianas de supervivencia en torno a 10 meses. En general, los pacientes se distribuyen en dos grandes grupos: los que debutan como metastásicos y los que recaen más de seis meses después de una cirugía con tratamiento sistémico (preperi o postoperatoria). En caso de que la recaída sea más precoz, el tratamiento previo administrado se considerará como una línea para enfermedad metastásica. Menos de un 20% de los pacientes que reciben un tratamiento en primera línea para cáncer gástrico metastásico serán candidatos a una tercera línea (9,10) y ésta sólo se considerará para aquellos pacientes que mantengan un buen estado general. En la mayor parte de los casos el tratamiento en tercera línea es una monoterapia (10,11).

Aunque desde el punto de vista regulatorio no se podía sugerir hasta ahora una opción en tercera línea, los datos de vida real muestran que se utilizan diferentes opciones en ese contexto. El beneficio en supervivencia para la tercera línea, había sido anticipado por algunos trabajos (12). Una población similar a la del ensayo TAGS se había incluido en un ensayo fase III en el que se demostró que la quimioterapia de rescate en 2ª línea y sucesivas aumentaba la supervivencia (13). Las supervivencias con placebo en tercera línea van desde los 3,6 meses en el TAGS hasta los 5,1 meses en el ANGEL (frente a apatinib en población occidental). Los posibles predictores en general para las terceras líneas serían el estado general, las localizaciones metastásicas y la duración de las líneas anteriores (11).

Trifluridina/tipiracilo se ha aprobado para cáncer de estómago que ha recibido tratamiento con al menos dos líneas previas, pero no se especifica que se haya incluido el uso de irinotecan. En el caso de que no se hubiera recibido irinotecan, ésta sería una alternativa razonable a trifluridina/tipiracilo. En este contexto, son esperables cifras de supervivencia de 4-6 meses -tanto en población oriental como occidental- (14). Desde el punto de vista estrictamente regulatorio se puede utilizar la combinación de ramucirumab-paclitaxel en segunda línea tras una combinación de cisplatino-fluoropirimidina en primera línea. Es en ese escenario, en el que se podría plantear la alternativa de irinotecan (15) aunque hay que señalar que la evidencia científica con irinotecan en tercera línea es más limitada que con trifluridina/tipiracilo al no haberse explorado en un ensayo fase III en tercera línea.

En el supuesto de que en el momento de decidir la tercera línea, no se hubieran recibido paclitaxel o docetaxel, esas serían alternativas razonables a trifluridina/tipiracilo, pero también en ese caso, la evidencia en tercera línea, no es tan sólida como para trifluridina/tipiracilo.

Por otra parte, el escenario del tratamiento del cáncer de estómago metastásico en sus líneas tardías se va a ver modificado con respecto al escenario en que se enmarcó el ensayo TAGS por dos circunstancias. La primera es la publicación del ensayo con el esquema FLOT como tratamiento perioperatorio (16). La segunda es la aparición en escena de la inmunoterapia que de forma especial se va a tener en cuenta en los casos en que los tumores muestren inestabilidad genética o una elevada expresión de PD-L1 con $CPS \geq 1$.

Del mismo modo, el tratamiento del cáncer de estómago que sobreexpresa HER-2 supone un reto por la falta de evidencia científica en esa situación concreta.

El ensayo TAGS incluyó pacientes con cáncer de estómago que habían recibido al menos dos líneas previas para enfermedad metastásica. El 49% de los pacientes tratados en el ensayo habían recibido < 3 líneas y el 51% había recibido ≥ 3 líneas para enfermedad metastásica. Este hecho revela una realidad sin respuesta regulatoria, ya que sin haber fármacos aprobados, hay una proporción de pacientes que llegan a recibir terceras y sucesivas líneas. La proliferación en los últimos años de revisiones sistemáticas en tercera línea también refleja esa necesidad no satisfecha. El brazo activo de los ensayos en tercera línea ha incluido docetaxel, irinotecan, apatinib, everolimus, regorafenib, nivolumab, pembrolizumab y sunitinib (17). Indudablemente, se refiere a una proporción limitada de pacientes diagnosticados de cáncer de estómago metastásico ya que la gran mayoría no llegan a la situación de tercera línea con un estado general suficientemente bueno como para optar a quimioterapia o inmunoterapia. A pesar de ser una población muy pretratada hasta un 25% de pacientes tratados en el ensayo TAGS recibió otras líneas de tratamiento sistémico tras salir del ensayo.

Apatinib es un inhibidor de VEGFR2 que ha demostrado aumento en supervivencia tras dos o más líneas en pacientes asiáticos. Un ensayo reciente (ANGEL) que incluye población occidental ha obtenido resultados negativos para apatinib (5,8 vs 5,1 meses).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 que actúa como inhibidor de punto de control inmunológico. Se exploró en tercera línea o sucesivas en el ensayo fase III ATTRACTION-2, con ventaja en supervivencia, pero también exclusivamente en población asiática (5,3 meses vs 4,2 meses) (18).

Pembrolizumab se ha estudiado en el estudio KEYNOTE-059 en tercera línea y sucesivas en población occidental, siendo una cohorte dentro de un ensayo fase II. La FDA ha aprobado pembrolizumab para pacientes con tumores PD-L1 positivos ($CPS > 1$) que han progresado a dos o más líneas. La duración de la respuesta para PD-L1 positivos fue 16,3 meses (frente a 6,9 meses para PD-L1 negativos). La mediana de supervivencia global fue 5,6 meses (19). En la población que presenta falta de expresión nuclear de las proteínas reparadoras del ADN (MMR) son esperables tasas de respuesta en torno al 60%, aunque la proporción de pacientes con esta alteración incluidos en el estudio fue muy baja como para establecer conclusiones (19, 20).

En nuestro medio resulta difícil tomar la decisión sobre pacientes con CGM que tengan inestabilidad de microsatélites, ya que en Europa no está disponible ninguna aprobación de inmunoterapia en esta situación. Del mismo modo resulta difícil la toma de decisiones en caso de que se haga una determinación de PD-L1 y resulte con un $CPS \geq 1$. Aunque la evidencia de impacto en

supervivencia es más sólida con trifluridina/tipiracilo en pacientes occidentales, parece que los pacientes que obtienen beneficio de la inmunoterapia presentan respuestas más duraderas. Cuando se ha comparado la inmunoterapia (avelumab, anti-PD-L1) directamente frente al tratamiento quimioterápico a elección del médico responsable, no se ha podido demostrar ventaja en supervivencia.

Sin embargo, no existen comparaciones directas con otras alternativas, ni ningún otro tratamiento que esté disponible para su uso en tercera línea. Las opciones que plantean las guías clínicas como posibles alternativas (inmunoterapia) a considerar en este contexto, tienen una evidencia limitada y no han sido autorizadas en Europa para esta indicación en el momento actual.

En lo que respecta a la seguridad, trifluridina/tipiracilo se toleró bien con una toxicidad fundamentalmente hematológica y gastrointestinal, bastante predecible y manejable. Cabe resaltar que la principal limitación de los criterios de inclusión y exclusión que definieron la población del ensayo es el haber exigido ECOG 0-1. Además, requería unas cifras mínimas en la hematología, perfil renal y hepático (1500 neutrófilos absolutos, 100000 plaquetas y 9 g de hemoglobina, creatinina $< 1,3$ y bilirrubina $< x1,5$), que se pueden considerar los requisitos habituales para un citostático.

CONCLUSIÓN

Trifluridina/ tipiracilo ha sido autorizado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada.

Trifluridina/ tipiracilo ha mostrado un aumento de la mediana de supervivencia de 2,1 meses frente a placebo más tratamiento de soporte, (HR 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,85; $p=0,0003$), si bien esta diferencia podría estar sobreestimando el beneficio. Se observaron resultados consistentes en el resto de variables analizadas, incluyendo SLP, TRG, TCE, y con un retraso en el tiempo hasta el deterioro físico.

Por otro lado, el perfil de seguridad de trifluridina/tipiracilo en pacientes con CGM parece similar al descrito previamente para pacientes con CCRm.

Trifluridina/tipiracilo ha demostrado beneficio en la supervivencia en pacientes con CG y en un contexto en el que no hay actualmente alternativas terapéuticas. Este tratamiento podría considerarse en pacientes con 2 líneas previas y que conserven buen estado funcional (ECOG 0-1), si bien debe tenerse en cuenta que los resultados se consideran de relevancia clínica muy modesta.

El fármaco requiere una cuidadosa monitorización hematológica y adecuarse a las cifras requeridas en la ficha técnica para iniciar tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Lonsurf® (trifluridina/tipiracilo hidroclicloruro) en monoterapia en la indicación de tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada.



REFERENCIAS

- Galceran J, Amijide A, Carulla M, Mateos A, Quirón DR, Alemán A, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jan 16
- Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz HJ. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. 2011 Jun;2(2):77-84.
- Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28;22(8):2403-14.
- Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2721–2727.
- Ficha técnica de Lonsurf®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_es.pdf
- Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Shitara K et al. *Lancet Oncol*. (2018)
- European Public Assessment Report de Lonsurf®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 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.
- Hess LM, Michael D, Mytelka DS, Beyrer J, Liepa AM, Nicol S. Chemotherapy treatment patterns, costs, and outcomes of patients with gastric cancer in the United States: a retrospective analysis of electronic medical record (EMR) and administrative claims data. *Gastric cancer* 2016; 19(2): 607-615
- Edwards P, Davidson M, Calamai V, Cunningham D, Starling N. Third line treatment of advanced oesophagogastric cancer: a critical review of current evidence and evolving trends. *Cancer Treat Rev* 2018; 71: 32-38
- Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G et al. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three lines of systemic chemotherapy. *Oncologist* 2017; 22(12): 1463-1469
- Iizumi S, Takashima A, Sakamaki K, Morita S, Boku N. Survival impact of post-progression chemotherapy in advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81(6): 981-989
- Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513-8
- Pasquini G, Vasile E, Caparello C, Vivaldi C, Musettini G, Lencioni M et al. Third-line chemotherapy with irinotecan plus 5-fluorouracil in Caucasian metastatic gastric cancer patients. *Oncology* 2016; 91(6):311-316
- Roviello G, Petrioli R, Rosellini P, Multari AG, Conca R, Paganini G et al. The influence of prior ramucirumab treatment on the clinical activity of FOLFIRI as third-line therapy in patients with metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 2019; 37(3): 524-530
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Gotze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393 (10184): 1948-1957
- Zheng Y, Zhu XQ, Ren XG. Third-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24): e6884
- :Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Chung HC, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357 (6349): 409-413GRUPO DE



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Ana Ruiz Casado

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Arantxa Sancho

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

Elena Diago Sempere

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

Servei de Salut de les Illes Balears. Conselleria de Salut

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, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Alianza General de Pacientes, Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.