

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-368/V1/19052025

**Informe de Posicionamiento Terapéutico de fruquintinib (Fruzaqla®) que está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico, que han sido previamente tratados con los tratamientos estándar disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF e inhibidores de EGFR, y la enfermedad ha progresado o son intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib**

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

**Índice**

Introducción .....	2
Fruquintinib (Fruzaqla®) .....	4
Farmacología .....	4
Eficacia .....	5
Diseño del estudio .....	5
Objetivos del estudio.....	6
Población de estudio.....	6
Resultados del estudio.....	7
Seguridad.....	7
Seguridad en poblaciones especiales.....	8
Discusión .....	8
Conclusión .....	11
Grupo de expertos .....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	15



## Introducción

El cáncer colorrectal es una neoplasia gastrointestinal que tiene su origen en el intestino grueso definido anatómicamente por colon (ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma) y recto. La mayoría de los cánceres colorrectales se originan a partir de una lesión benigna, denominada pólipo, generalmente adenomas; sin embargo, algunos pueden aparecer *de novo* sin la existencia previa de una lesión adenomatosa por mecanismos de carcinogénesis diferentes. Existen varios tipos de pólipos (ej. adenomas, hiperplásicos, serrados) con potencial de malignidad diferente, siendo los de mayor riesgo los adenomas de mayor tamaño, la presencia de múltiples adenomas o aquellos con diferenciación vellosa (1)(2).

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más común en Europa y el tercero del mundo, lo que en 2020 representó el diagnóstico de unos 340.000 casos en la Unión Europea (3,4). En la Unión Europea, en el año 2020, el cáncer colorrectal se estima que supuso el 12,7% de los nuevos diagnósticos de esta enfermedad y el 12,4% del total de todas las muertes por cáncer(5). Esto lo convirtió en el segundo tipo de cáncer en incidencia (detrás del cáncer de mama) y también el segundo en mortalidad (tras el de pulmón)(5).

En España, en las últimas décadas el número absoluto de cánceres diagnosticados ha aumentado a causa del aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, el aumento de la detección precoz (6). Para el año 2025 se han estimado un total de 296.103 nuevos casos de cáncer en la población española, 166.513 son en hombres y 129.590 en mujeres. En el conjunto de la población, el tumor más frecuente es el de colon y recto con un total de 44.573 nuevos casos (30311 de colon y 14.262 de recto) (6)(7).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer colorrectal es la edad (factor no modificable). Sin embargo, factores relacionados con el estilo de vida como la dieta (pobre en frutas y verduras o rica en grasas animales y carnes procesadas), el sobrepeso, el sedentarismo, el tabaco o la ingesta de alcohol son factores modificables que incrementan la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (2).

El diagnóstico definitivo del CCR se confirma histológicamente mediante la toma de una biopsia (generalmente del tumor primario durante la exploración endoscópica). La mayoría de los casos corresponden con un adenocarcinoma (90-95%) siendo el subtipo tubular o glandular el más frecuente, seguido de otros subtipos como el mucinoso o coloide (10%) (8). Aproximadamente entre el 15%-30% de los CCR presentan metástasis (CCRM) en el momento del diagnóstico y el 20%-50% las desarrollarán más adelante. La localización más común de las metástasis es el hígado, seguido del pulmón, peritoneo y los nódulos linfáticos (9).

La decisión terapéutica en el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRM) viene determinada, principalmente, por factores inherentes al paciente (estado funcional, edad o comorbilidades), el objetivo terapéutico (ej. resecabilidad quirúrgica o por técnicas ablativas de las lesiones metastásicas y del tumor primario), la localización del tumor primario (colon derecho o colon izquierdo) o las características moleculares del tumor (estatus RAS, BRAF, dMMR/MSI o HER2). Aunque algunos pacientes con CCRM pueden ser curados a través de técnicas quirúrgicas o ablativas (por ejemplo, radiofrecuencia sobre las metástasis hepáticas), la enfermedad es incurable en la mayor parte de los casos y la mediana de supervivencia no supera los 30 meses (10). El objetivo del tratamiento sistémico en esta fase es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida. Al igual que el resto de los pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (11).

En los pacientes con enfermedad irreseccable la terapia sistémica conforma el pilar del tratamiento. Se pueden llevar a cabo diferentes combinaciones en los distintos momentos de la evolución de la enfermedad y conforme al objetivo terapéutico(9). Para ello, es importante determinar las diferentes alteraciones moleculares que pudiera presentar el tumor: la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras del ADN del sistema *mismatch repair* (dMMR) y la determinación del estatus mutacional de RAS y BRAF, entre otros. Las recomendaciones

de las sociedades científicas aconsejan su análisis en el diagnóstico de la enfermedad metastásica para la toma de decisiones terapéuticas.

Las principales guías de práctica clínica de CCRm (9,10,12) muestran el empleo de quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan en combinación con agentes biológicos (antiVEGF o antiEGFR) como tratamiento de elección en primera línea. La elección del esquema de tratamiento viene determinado, principalmente, por la lateralidad del tumor primario (colon derecho/colon izquierdo), el objetivo terapéutico (citorreducción/control de enfermedad) y del estado molecular de RAS y BRAF. Una excepción la constituyen los pacientes con CCRm MSI-H/dMMR donde la inmunoterapia es el tratamiento de elección (10). Tras la progresión a la primera línea, la elección de la segunda línea viene determinada por el tratamiento previo recibido y la condición clínica del paciente, así como por la presencia de determinados biomarcadores (ej. mutaciones BRAFV600 candidatos a recibir la combinación de encorafenib con cetuximab o la presencia de tumores MSI-H/dMMR es de elección la inmunoterapia si no la han recibido previamente).

Cada vez son más los pacientes elegibles para recibir tratamientos en tercera línea y posteriores, en parte, porque los pacientes mantienen un buen estado funcional y porque las opciones terapéuticas disponibles son mayores. En el contexto de la enfermedad refractaria, en tercera línea y sucesivas, disponemos de distintas opciones que podemos diferenciar entre terapia guiada por biomarcador (sólo potencialmente aplicable en presencia de un determinado biomarcador) o sin biomarcador (potencialmente aplicable a todos los pacientes). No obstante, la heterogeneidad molecular del CCRm hace que la presencia de determinados biomarcadores con accionabilidad mediante terapia dirigida cobren cada vez más importancia y constituyan opciones de tratamiento que contribuyen a mejorar el pronóstico de los pacientes con CCRm. Como ejemplo, la combinación de encorafenib y cetuximab han mostrado beneficio en pacientes con mutación BRAFV600, el retratamiento con fármacos antiEGFR (en población que continúa siendo RAS nativa) o la terapia dirigida frente a HER2 o frente a la mutación KRAS G12C (9).

Debido a que cada vez hay más tratamientos disponibles, el número de pacientes que reciben más de dos y tres líneas ha aumentado progresivamente. En tercera y sucesivas líneas de tratamiento, las opciones terapéuticas dependerán del perfil molecular del tumor (13,14).

Si el tratamiento se decide sin especificar el estado de biomarcadores, se podría utilizar regorafenib (inhibidor de la tirosin quinasa), trifluridina/tipiracilo (10,13) en monoterapia o trifluridina/tipiracilo en combinación con bevacizumab(15) para estos pacientes. En base a los resultados de las comparaciones indirectas, se considera que trifluridina/tipiracilo + bevacizumab puede ser una opción preferente frente a trifluridina/tipiracilo en monoterapia y regorafenib para el tratamiento de tercera línea o posterior del CCRm cuando hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR(16).

Si RAS/BRAF están mutados, la combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab sería una opción terapéutica(16), a la que se pueden sumar en el futuro otras opciones como sotorasib (en la mutación KRAS G12C) en combinación con panitumumab(17). En este contexto, fruquintinib se situaría como opción terapéutica en cuarta línea o posteriores en pacientes sin especificar el estado de biomarcadores, y también en cuarta línea o posteriores en pacientes con RAS/BRAF mutados (18), (14).

Fruquintinib es un inhibidor de la tirosina quinasa altamente selectivo, que actúa sobre los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1, 2 y 3, que son reguladores clave de la angiogénesis asociada con el crecimiento y metástasis tumoral (19). En el estudio FRESCO de fase 3 (20) se analizó la eficacia y seguridad de Fruquintinib en pacientes con cáncer colorrectal en tercera línea y posteriores, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y realizado en 28 hospitales en China. En este estudio, fruquintinib resultó en una mejora significativa en comparación con el placebo en la supervivencia global (mediana de 9,3 meses [Intervalo de confianza (IC) del 95%: 8,2-10,5] vs 6,6 meses [5,9-8,1]; razón de riesgo [HR] 0,65 [IC del 95%: 0,51-0,83];  $p < 0,001$ ) y en la supervivencia libre de progresión (mediana de 3,7 meses [3,7-4,6] vs 1,8 meses [1,8-1,8]; HR 0,26 [0,21-0,34];  $p < 0,001$ ). Estos resultados llevaron a

la aprobación de fruquintinib en China en 2018. Sin embargo, en el momento del estudio FRESCO, los estándares de tratamiento en China diferían del resto del mundo; en China, los inhibidores de VEGF o los inhibidores de EGFR no se incluían en la práctica clínica estándar de tratamiento, y regorafenib y trifluridina-tipiracilo aún no estaban aprobados. Por lo tanto, en el estudio FRESCO, solo el 30% de los pacientes había recibido tratamiento previo con un inhibidor de VEGF y el 14% había recibido previamente un anticuerpo anti-EGFR, ninguno había recibido trifluridina-tipiracilo, y se excluyeron a los pacientes que habían recibido regorafenib (21). Por esta razón, se llevó a cabo el estudio FRESCO-2 para evaluar fruquintinib en una población de pacientes representativa de las prácticas de tratamiento a nivel internacional (22) y que es el que condujo a su aprobación como ensayo clínico pivotal por parte de la EMA (23).

## Fruquintinib (Fruzaqla®)

El presente informe analiza la indicación de fruquintinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm, que han sido previamente tratados con los tratamientos estándar disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF e inhibidores de EGFR, y la enfermedad ha progresado o son intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib(18). Esta es la primera indicación autorizada de fruquintinib en la Unión Europea(24).

Fruquintinib se presenta en forma de cápsulas duras de 1 y 5 mg para administración oral. La dosis recomendada de fruquintinib es de 5 mg (una cápsula de 5 mg) una vez al día, durante 21 días consecutivos, seguidos de un periodo de descanso de 7 días que completan un ciclo de 28 días.

La dosis debe ajustarse en función de la seguridad y la tolerabilidad. La ficha técnica de fruquintinib especifica los ajustes de dosis recomendados en caso de reacciones adversas (hipertensión, acontecimientos hemorrágicos, proteinuria, anomalías en las pruebas de función hepática, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP) u otras reacciones adversas) con una primera reducción de dosis a 4 mg una vez al día y una segunda reducción de dosis a 3 mg al día. El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en pacientes que no toleren una dosis de 3 mg una vez al día(18).

Se puede considerar la continuación del tratamiento fruquintinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

## Farmacología

Fruquintinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del VEGFR-1, 2 y 3, con efectos antitumorales resultantes de la supresión de la angiogénesis tumoral (18). La señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a través del receptor VEGFR desempeña un papel clave en la angiogénesis tumoral y el crecimiento del tumor. Dirigir la acción de fármaco sobre la vía de señalización del VEGF es una estrategia aceptada en el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer colorrectal.

Fruquintinib es metabolizado por varias enzimas, incluidos sistemas enzimáticos CYP450 (subfamilias CYP3A y CYP2C) y no CYP450. Entre otras vías metabólicas se incluyen la monooxidación multisitio, la O-desmetilación, la N-desmetilación, el anillo de O-quinazolina y la hidrólisis amídica. Los metabolitos de fase II son principalmente conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico de los productos de la fase I(18).

Fruquintinib no se considera una sustancia persistente, bioacumulativa y tóxica para el medio ambiente. Sin embargo, dado que el fruquintinib tiene un efecto potencialmente tóxico sobre la fertilidad, también tiene el potencial de actuar como un disruptor endocrino sexual(23).

## Eficacia

Los datos de eficacia de fruquintinib en pacientes con CCRm que hayan sido previamente tratados con terapias estándar disponibles, como quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, fármacos anti-VEGF y/o anti-EGFR si RAS nativo y que hayan progresado o sean intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib provienen del ensayo clínico en fase III FRESCO-2(21).

## Diseño del estudio

El estudio FRESCO-2 es un estudio global, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en fase III, que incluyó 691 pacientes con CCRm que habían recibido tratamiento previo con terapias estándar aprobadas (que incluían quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, terapia biológica anti-VEGF y/o terapia anti-EGFR si RAS nativo) y cuya enfermedad hubiera progresado durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y/o regorafenib, o bien presentaran intolerancia a estos tratamientos (21). Los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir fruquintinib (5mg) o placebo de forma estratificada según los siguientes factores: (a) Terapia previa con trifluridina/tipiracilo vs regorafenib vs trifluridina/tipiracilo y regorafenib; (b) Estado mutacional de RAS (nativo vs mutado); (c) Duración de la enfermedad metastásica ( $\leq 18$  meses vs  $> 18$  meses).

Los pacientes recibieron fruquintinib (5 mg) o placebo por vía oral una vez al día, del día 1 al 21, en ciclos de 28 días. El tratamiento fue continuado hasta la progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento por parte del paciente, discontinuación por parte del médico, o hasta la finalización del estudio. Se permitieron interrupciones del tratamiento de hasta 14 días y hasta dos reducciones permanentes de la dosis para manejar toxicidades. No estaba permitido el cruzamiento entre ambos brazos de tratamiento (21).

La respuesta tumoral fue evaluada localmente según los criterios RECIST (versión 1.1) en la fase de selección y cada 8 semanas (más o menos 1 semana) hasta la progresión radiológica de la enfermedad (o progresión clínica para los pacientes que fueron tratados más allá de la progresión de la enfermedad), retiro del consentimiento, finalización del estudio, inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer, o muerte. Los eventos adversos se recopilaron durante todo el estudio, hasta 37 días después de la última dosis del tratamiento del estudio o del inicio de un nuevo tratamiento antitumoral, lo que ocurriera primero (21).

### Criterios de inclusión y exclusión

Respecto a los criterios de inclusión se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 años o más ( $\geq 20$  años en Japón) con adenocarcinoma colorrectal metastásico documentado histológica o citológicamente, que hubieran recibido todos los tratamientos estándar, incluyendo quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (si el estado RAS era nativo), y que presentaran progresión de la enfermedad o intolerancia a trifluridina-tipiracilo o regorafenib. Se debía documentar el estado de RAS, BRAF y la inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o déficit del sistema *mismatch repair* (dMMR). Los pacientes con tumores con MSI-H/dMMR también podían haber recibido inmunoterapia (inhibidor de punto de control inmunitario), y aquellos con tumores con mutación BRAFV600E debían haber recibido un inhibidor de BRAF, si estaba aprobado y disponible en ese país. Otros criterios de elegibilidad incluían un estado funcional ECOG 0-1 (según la escala de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group) y enfermedad medible según los criterios RECIST; versión 1.1 (21). Los pacientes debían tener una expectativa de supervivencia superior a las 12 semanas (23).

Se excluyó a pacientes con estado funcional ECOG  $\geq 2$ , fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 50$  %, presión arterial sistólica  $> 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $> 90$  mmHg, valor de proteínas en orina  $\geq 1$  g/24 h o peso corporal  $< 40$  kg(18).

## Objetivos del estudio

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue un variable secundaria, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador según los criterios RECIST (versión 1.1) o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Otras variables secundarias reportadas fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de control de la enfermedad (TCE), la duración de la respuesta (DR), y la seguridad, incluidos los eventos adversos. Adicionalmente, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud según los cuestionarios de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30 y EQ-5D-5L(21).

## Población de estudio

En total, se aleatorizaron 691 pacientes (2:1) a recibir 5 mg de fruquintinib por vía oral una vez al día (N = 461) junto con la mejor terapia de soporte o placebo por vía oral una vez al día (N = 230) junto con la mejor terapia de soporte, durante 21 días de tratamiento seguidos de 7 días de descanso (ciclo de tratamiento de 28 días). El 71% de los pacientes que recibieron fruquintinib y el 72% de los que recibieron placebo fueron europeos(21). Entre los 691 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 64 años (intervalo: de 25 a 86) con un 47 %  $\geq$  65 años. El 55,7 % de los pacientes eran hombres, el 80,9 % de raza blanca, y su estado funcional según el ECOG era 0 (43,1 %) o 1 (56,9 %). Se notificó estado tumoral RAS nativo en el 36,9 % de los pacientes al inicio del estudio(18).

La mediana de duración de la enfermedad metastásica era de 39 meses (intervalo: de 6 meses a 16,1 años). La mediana del número de líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica era de 4 (intervalo: de 2 a 16). Además del tratamiento con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, el 96,4 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con anti-VEGF, el 38,8 % había recibido previamente anti-EGFR, el 52,2 % había recibido trifluridina/tipiracilo, el 8,4 % regorafenib, el 39,4 % trifluridina/tipiracilo y regorafenib, el 4,6 % inmunoterapia y el 2,3 % un inhibidor de BRAF(18).

Se realizó un análisis interino de futilidad no vinculante basado en 160 eventos de SG (es decir, 1/3 del total de eventos de SG). El análisis final se planeó después de haber observado al menos 480 eventos de SG(23).

Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento(21) En la población general, la mediana de edad fue de 64 años (RIC 56–70); 436 (63%) de los 691 pacientes tenían un tumor con mutación de RAS, y 495 (72%) tenían metástasis hepáticas. La mediana del número de líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica fue de 4 (RIC 3–6); 502 (73%) pacientes habían recibido más de 3 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica. En general, 666 (96%) pacientes habían recibido terapia anti-VEGF previa y 268 (39%) habían recibido terapia anti-EGFR previa; el 52% (n=361) habían recibido tratamiento previo con trifluridina/tipiracilo, el 8% (n=58) regorafenib y el 39% (n=272) ambos. La mediana de la duración de la exposición al tratamiento fue de 3,1 meses (RIC 1,8–5,6; media 4,0 meses [DE 3,1]) para fruquintinib y 1,8 meses (RIC 1,0–2,3; media 2,0 meses [DE 1,3]) para placebo. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 3,0 (RIC 2,0–6,0) para fruquintinib y 2,0 (1,0–3,0) para placebo; 223 (49%) de los 461 pacientes en el grupo de fruquintinib recibieron cuatro o más ciclos de tratamiento, en comparación con 34 (15%) de los 230 en el grupo de placebo.

Los pacientes que recibieron tratamiento adicional durante el seguimiento de supervivencia fueron 134 (29%) en el grupo de fruquintinib y 79 (34%) en el grupo de placebo recibieron tratamiento adicional durante el seguimiento de supervivencia. También se excluyeron 22 (3%) de los 691 pacientes de la población de análisis por protocolo, los pacientes excluidos estaban equilibrados entre los grupos, con 17 (4%) pacientes en el grupo de fruquintinib y cinco (3%) en el grupo de placebo (21).

## Resultados del estudio

El análisis primario se realizó después de que 490 (71%) de 691 pacientes fallecieron: 317 (69%) en el grupo de fruquintinib y 173 (75%) en el grupo de placebo. La pérdida de seguimiento o el retiro del consentimiento fue baja, ocurriendo en 17 (4%) pacientes en el grupo de fruquintinib y en ocho (3%) en el grupo de placebo. La mediana de seguimiento fue de 11,3 meses (RIC 9,0–14,2) en el grupo de fruquintinib y de 11,2 meses (8,7–15,5) en el grupo de placebo(21).

La mediana de SG fue de 7,4 meses (IC 95% 6,7–8,2) en el grupo de fruquintinib frente a 4,8 meses (4,0–5,8) en el grupo de placebo (diferencia absoluta de 2,6 meses; HR 0,66, IC 95% 0,55–0,80;  $p < 0,0001$ ) (Tabla A1). La gráfica de Kaplan-Meier para la supervivencia global mostró una separación temprana de las curvas a favor del grupo de fruquintinib (figura A1), que se mantuvo durante la duración del estudio. La proporción de pacientes que seguían vivos a los 9 meses fue del 41% (IC 95% 36–46) en el grupo de fruquintinib y del 28% (22–34) en el grupo de placebo (21).

Un total de 605 (88%) de 691 pacientes tuvieron progresión de la enfermedad o fallecieron: 392 (85%) en el grupo de fruquintinib y 213 (93%) en el grupo de placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses (IC 95% 3,5–3,8) en el grupo de fruquintinib frente a 1,8 meses (1,8–1,9) en el grupo de placebo (diferencia absoluta de 1,9 meses; HR 0,32, IC 95% 0,27–0,39;  $p < 0,0001$ ) (Tabla A1). La gráfica de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión no mostró una separación temprana de las curvas a favor del grupo de fruquintinib (figura A2), aunque si a partir del mes 2(21).

Los análisis de subgrupos de SG y SLP mostraron diferencias a favor de fruquintinib en casi todos los subgrupos preespecificados, incluidos los factores de estratificación de la aleatorización: terapia previa con trifluridina/tipiracilo o regorafenib, estado de mutación de RAS y duración de la enfermedad metastásica(21).

La mediana de duración de la respuesta (DR) en el grupo de fruquintinib fue de 10,7 meses (IC 95% 3,9–no estimable). La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 56% (256 de 461 pacientes) en el grupo de fruquintinib frente al 16% (37 de 230) en el grupo de placebo (diferencia ajustada 39%, IC 95% 32,8–46,0;  $p < 0,0001$ )(21).

Respecto a los objetivos de respuesta antitumoral, no se obtuvo ninguna respuesta completa en el grupo de tratamiento con fruquintinib, ni tampoco con placebo. Se obtuvieron 7 (2%) respuestas parciales con fruquintinib, respecto a ninguna con placebo, y 249 (54%) estabilizaciones de la enfermedad con fruquintinib y 37 (16%) con placebo(21). La tTRO fue de 2% (IC 95 0,6–3,1) con fruquintinib y de 0% (IC 95% 0,0–1,5) con placebo, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,059$ ). La tasa de control de la enfermedad fue de 56% (IC 95% 50,9–60,1) con fruquintinib y de 16% (IC 95% 11,6–21,5) con placebo, alcanzando significación estadística ( $p < 0,0001$ )(21).

## Seguridad

En el análisis de seguridad se incluyeron 686 pacientes (456 recibieron fruquintinib y 230 placebo) de los 691 aleatorizados (461 en el brazo de fruquintinib y 230 en el de placebo) del estudio pivotal FRESCO-2(21). Los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado, independientemente de la causalidad, fueron hipertensión (168 [37%] pacientes en el grupo de fruquintinib frente a 20 [9%] en el grupo de placebo) y astenia (155 [34%] frente a 52 [23%])(21). Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en 286 (63%) pacientes que recibieron fruquintinib en comparación con 116 (50%) que recibieron placebo; los más frecuentes fueron hipertensión (62 [14%] pacientes en el grupo de fruquintinib frente a dos [1%] en el grupo de placebo), astenia (35 [8%] frente a nueve [4%]) y síndrome mano-pie (29 [6%] frente a ninguno). La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento en cada grupo (perforación intestinal en el grupo de fruquintinib y paro cardíaco en el grupo de placebo)(21).

Las interrupciones de la dosis debido a eventos adversos ocurrieron en 213 (47%) de 456 pacientes que recibieron fruquintinib y en 61 (27%) de 230 que recibieron placebo. Las reducciones de la dosis debido a eventos adversos

ocurrieron en 110 (24%) pacientes que recibieron fruquintinib y en nueve (4%) que recibieron placebo(21). Entre los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis con fruquintinib hubo el síndrome mano-pie (24 [5%] de 456 pacientes), hipertensión (17 [4%]) y astenia (16 [4%]). En general, 93 (20%) pacientes que recibieron fruquintinib y 49 (21%) que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos; la astenia fue la razón más frecuente para la discontinuación de fruquintinib (siete [2%])(21).

El conjunto de estudios controlados con placebo comprende 1172 pacientes (fruquintinib N=781, grupo placebo N=391) y de forma ampliada se incluye, además, los estudios abiertos en CCRm (fruquintinib N=911) en el análisis de seguridad(23). No se identificaron hallazgos nuevos o inesperados de seguridad en la base de datos de seguridad de fruquintinib en comparación con los perfiles de seguridad conocidos de productos medicinales similares que también involucran la vía de inhibición de VEGF, ni con los hallazgos de seguridad previamente reportados para poblaciones de pacientes similares(23).

Los eventos adversos graves más frecuentemente reportados en el grupo de fruquintinib en ISAS-mCRC (Integrated Safety Analysis Set—Metastatic Colorectal Cancer) fueron obstrucción intestinal, neumonía e hipertensión, y los eventos adversos debidos al tratamiento que llevaron con mayor frecuencia a la muerte con fruquintinib fueron progresión de la enfermedad y neumonía. La tasa de efectos adversos graves fue comparable entre los grupos de fruquintinib y placebo, y la diferencia en toxicidad de grado  $\geq 3$  del 13% (63% vs 50%) en el grupo de fruquintinib en FRESCO-2 podría confirmar un perfil de seguridad aceptable en la población prevista(21).

## Seguridad en poblaciones especiales

### Edad

El perfil de seguridad entre los subgrupos por edad fue generalmente comparable y consistente. Sin embargo, no se pudo realizar una comparación para la categoría de 85 años o más, que solo incluyó a 1 paciente en el grupo placebo del estudio ISAS-mCRC(23).

### Género

En el análisis de farmacocinético poblacional, el género no tuvo un efecto estadísticamente significativo en los parámetros de fruquintinib. Los porcentajes de pacientes que experimentaron eventos adversos debidos al tratamiento y los que llevaron a la interrupción del tratamiento y/o muerte fueron comparables entre géneros. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos derivados del tratamiento que llevaron a una reducción de dosis fue mayor en mujeres en comparación con hombres(23).

### ECOG

El perfil de seguridad entre las categorías de ECOG fue generalmente comparable y consistente(23).

## Discusión

Fruquintinib es un fármaco autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico, que han sido previamente tratados con los tratamientos estándar disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF e inhibidores de EGFR (en población RAS nativa), y la enfermedad ha progresado o son intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib. Su autorización en la Unión Europea es en base a los resultados del ensayo clínico pivotal fase III FRESCO-2, en el que 691 participantes se aleatorizaron (2:1) para recibir fruquintinib (n=461) o placebo (n=230).

El diseño del estudio FRESCO-2 se considera de forma general adecuado, siguiendo la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos(25). La población ampliamente pretratada en el estudio FRESCO-2 ejemplifica un escenario de

tratamiento en la enfermedad refractaria. En total, el 95,7% de los pacientes había recibido al menos 3 líneas de tratamiento para enfermedad metastásica, recibiendo fruquintinib o placebo como una terapia de cuarta línea o más allá. Dado que el tratamiento previo con terapias estándar aprobadas era obligatorio, las opciones de tratamiento eran limitadas o inexistentes.

Esto también se refleja en el hecho de que un control con placebo fue aceptado por los comités de ética del estudio. Los criterios de inclusión del estudio supusieron una estricta selección de pacientes, que podría ser no extrapolable a la población real, ya que estaba restringida a ECOG 0-1. Pacientes altamente pretratados, candidatos a tratamientos en líneas posteriores, presentan un ECOG  $\geq 2$  en el 10-17% de los casos. (23). Los criterios de inclusión incluyeron una expectativa de supervivencia superior a las 12 semanas, aunque los pacientes tratados con placebo más de un 40% de pacientes habían fallecido a los 3 meses de la aleatorización y más de un 20% de los pacientes tratados con fruquintinib (21).

La variable de eficacia principal (SG) y secundarias (SLP) utilizadas en el ensayo FRESCO-2 se consideran adecuadas. La eficacia final de la SG se evaluó en junio de 2022, y los resultados que se obtuvieron demuestran superioridad de fruquintinib frente a placebo (HR=0,66 (IC 95% CI 0,55–0,80);  $p < 0,0001$ ) donde se expresa una mejora de 2,6 meses en la SG de la enfermedad. De igual forma, los resultados en SLP demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de fruquintinib (HR=0,32 (IC 95% 0,27–0,39;  $p < 0,0001$ ) con un incremento de 1,9 meses en la supervivencia libre de progresión con el tratamiento experimental(21).

En cuanto al perfil de seguridad, no se identificaron aspectos de seguridad nuevos o inesperados con fruquintinib en el estudio FRESCO-2(21) ni en la base de datos de seguridad combinada con el estudio FRESCO(20), en comparación con los perfiles de seguridad conocidos de estudios previos de monoterapia con fruquintinib y fármacos similares que también actúan sobre la vía de inhibición de VEGF. En el estudio FRESCO-2, casi la mitad de los pacientes asignados a fruquintinib recibieron cuatro o más ciclos, con una mediana de intensidad de dosis relativa del 92%(21). Aunque los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 63% de los pacientes, una proporción similar de pacientes en los grupos de fruquintinib y placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos (20% frente a 21%). Las interrupciones de la dosis ocurrieron en el 47% de los pacientes, y las reducciones de dosis en el 24%. Existe cierta incertidumbre sobre las mayores tasas de reducción de dosis y la mayor frecuencia de eventos adversos de interés especial de grado  $\geq 3$  observadas en mujeres en comparación con los hombres(23).

Respecto al estudio de calidad de vida, fruquintinib no demostró aumento de calidad de vida. Los datos se evaluaron en base en los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L(23). Respecto a los datos obtenidos con los cuestionarios de calidad de vida, las diferencias en las mediciones fueron menores, mostrando en parte tendencias que favorecen al fruquintinib sobre el placebo, aunque la elevada variabilidad no permite atribuir realmente un beneficio en este aspecto. Si bien es cierto que el tratamiento con fruquintinib retrasó el tiempo al deterioro del ECOG y no impactó negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud respecto a placebo (26).

Una limitación que se presenta en el estudio FRESCO-2 fue que la pandemia de COVID-19 dificultó la realización de los análisis de ADN tumoral circulante en sangre, por problemas en la recolección oportuna de los kits necesarios para la obtención de muestras(21). A pesar de que la ausencia de estos datos no afectó los objetivos primarios y secundarios del estudio, se perdió la potencial posibilidad de poder identificar biomarcadores para una mejor selección de los pacientes.

La supervivencia libre de progresión en los pacientes que tras la progresión iniciaron otro tratamiento (SLP2) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación de la terapia de la siguiente línea, la segunda progresión objetiva de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Hubo 342 (74%) eventos de SLP2 en el brazo de fruquintinib y 189 (82%) eventos en el brazo de placebo. La mediana de SLP2 en el brazo de fruquintinib fue de 6,41 meses (IC del 95% 5,82-6,90) frente a 4,14 meses (3,65-4,93) en el brazo de placebo(23).

En el estadio metastásico, cuando el cáncer no es posible de curar, la base del tratamiento consiste en la administración de diferentes regímenes de quimioterapia y/o terapias dirigidas. Para primera línea, las guías terapéuticas más relevantes en nuestra práctica clínica, como ESMO, SEOM o ASCO(9,10,12) recomiendan la administración de un régimen de quimioterapia en dobletes o tripletes (FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI) en combinación con terapia dirigida anti VEGF (bevacizumab) si los pacientes no presentan mutación en RAS/BRAF; mientras que la combinación de estos regímenes de quimioterapia con terapia dirigida anti EGFR (cetuximab, panitumumab) queda reservada a pacientes sin mutaciones en los biomarcadores. Por el contrario, los pacientes que presentan altos niveles de inestabilidad de microsatélites o deficiencia de proteínas reparadoras (MSI-H/dMMR) son elegibles para utilizar inmunoterapia con pembrolizumab en monoterapia. Si la enfermedad progresa, como segunda línea, estas mismas guías recomiendan diferentes combinaciones a las ya utilizadas anteriormente con el arsenal terapéutico ya comentado y/u otros agentes nuevos como la combinación de encorafenib + cetuximab para pacientes que expresen una mutación BRAFV600E (27); ipilimumab en combinación con nivolumab como terapia inmunológica para altos niveles de inestabilidad de microsatélites después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas(28). Cuando RAS/BRAF no se encuentran mutados pueden utilizarse aflibercept, un anti VEGF, ramucirumab, también terapia anti VEGF, regorafenib o trifluridina/tipiracilo. La actualización de noviembre del 2023 de la guía de ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CCRm (13) recomienda la administración de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab en CCRm irresecable en tercera línea o más sin selección por mutaciones de biomarcadores. De esta forma, a partir de tercera línea sin selección molecular se podría considerar como alternativas al uso de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab, los agentes regorafenib y trifluridina/tipiracilo en monoterapia. Esta actualización no incluyó fruquintinib(13) pero ya se recoge en las ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines (29). También lo contempla la actualización de la guía NCCN de agosto de 2024, como alternativa al uso de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab, los agentes regorafenib y trifluridina/tipiracilo en monoterapia(30).

La motivación de la necesidad de realizar el estudio FRESCO-2(21), debido a que en el primer estudio FRESCO(20), realizado en China, las líneas de tratamiento diferían del resto del mundo, los inhibidores de VEGF o EGFR no se incluían utilizaban de forma habitual, y regorafenib y trifluridina-tipiracilo, no estaban aprobados. Actualmente, fruquintinib presenta otras incertidumbres en su posicionamiento terapéutico, con la incorporación de nuevos tratamientos dirigidos, el uso de la combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab, aprobada más recientemente, al incorporarse estos tratamientos en líneas anteriores a fruquintinib y que no estaban disponibles en el momento del estudio.

También, el estudio FRESCO(20), realizado en China, y otros ensayos clínicos con fruquintinib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tienen varias diferencias y limitaciones, por ejemplo, en los criterios de inclusión/exclusión y terapias previas, así como en los tamaños y diseños de los ensayos(23). Por lo tanto, su relevancia para la evaluación de la eficacia en la indicación actual es limitada.

Los principales comparadores de fruquintinib serían trifluridina/tipiracilo + bevacizumab, trifluridina/tipiracilo en monoterapia y regorafenib. Estos tres tratamientos cuentan con indicación en esta línea del cáncer colorrectal metastásico sin considerar mutaciones en los biomarcadores específicos. Sin embargo, para la indicación aprobada, no existiría un comparador para fruquintinib, al haber agotado todas las opciones terapéuticas previamente disponibles, quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF e inhibidores de EGFR, trifluridina/tipiracilo o regorafenib. Sin embargo, existe un metanálisis que compara fruquintinib con regorafenib y trifluridina/tipiracilo, aunque es en un contexto donde en la práctica clínica estos dos últimos fármacos no se posicionan como líneas previas a fruquintinib (China), y concluyen que los tres medicamentos tienen supervivencia global similar(31) y mayor riesgo de efectos adversos graves(32).

La escala ESMO-MCBS (ESMO- Magnitude of Clinical Benefit Scale) v.1.1 (33) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. En este caso, para valorar el beneficio clínico de fruquintinib



para CCRm después de que hayan recibido tres regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, se aplica el formulario 2a. En la escala se ha obtenido una puntuación de “3” tanto en base a los datos del ensayo fase III FRESCO(20) como en base a los datos de FRESCO-2(21), que debe su aprobación en la Unión Europea, siendo 1 el peor resultado y 5 el mejor, teniendo en cuenta el beneficio observado en SG (variable principal) (21).

## Conclusión

El cáncer colorrectal es una patología compleja con una importante incidencia y prevalencia a nivel mundial y en nuestro entorno.

Fruquintinib ha mostrado superioridad en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), frente a placebo en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). En pacientes que han sido previamente tratados con los tratamientos estándar disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF y/o inhibidores de EGFR, y la enfermedad ha progresado o son intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib, fruquintinib presenta resultados de eficacia para SG (HR: 0,66; IC95% 0,55 a 0,8;  $p < 0,0001$ ) que muestra una diferencia de medianas de SG de 2,6 meses a favor del grupo que recibió fruquintinib (7,4 meses) frente al grupo control con placebo (4,8 meses).

En cuanto a su seguridad, las reacciones adversas más graves observadas fueron hipertensión, astenia y toxicidad dermatológica. En general, el perfil de toxicidad de fruquintinib fue manejable y consistente con lo observado en estudios previos.

Fruquintinib es un antineoplásico que actúa como inhibidor de tirosina quinasa selectivo de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-1, VEGF-2, y VEGF-3) para el tratamiento del CCRm, donde las opciones terapéuticas en cuarta línea son escasas. La heterogeneidad del CCRm en esta situación dificulta la existencia de opciones terapéuticas de alta eficacia en la práctica clínica real. Esta alta heterogeneidad provoca la situación de que puedan existir distintas opciones de tratamiento según cuál sea las características de cada paciente. Esta ganancia en las variables de SG y SLP es modesta, aunque se sitúa en un contexto clínico con escasez de alternativas que hayan demostrado eficacia en este escenario.

Fruquintinib es una opción de tratamiento para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que han sido previamente tratados con los tratamientos estándar disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, inhibidores de VEGF e inhibidores de EGFR, y la enfermedad ha progresado o son intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib.

Cabe tener en cuenta que en el momento del desarrollo clínico de fruquintinib no se disponía de la opción de tratamiento con trifluridina-tipiracilo con bevacizumab, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR. Por tanto, en el ensayo FRESCO-2 la mayoría de los pacientes habían recibido previamente un agente biológico anti-VEGF, así como trifluridina-tipiracilo o regorafenib, pero no con la combinación de trifluridina-tipiracilo con bevacizumab. Por ello, existe incertidumbre en la magnitud de beneficio de fruquintinib en los pacientes que han recibido de forma previa trifluridina-tipiracilo con bevacizumab.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

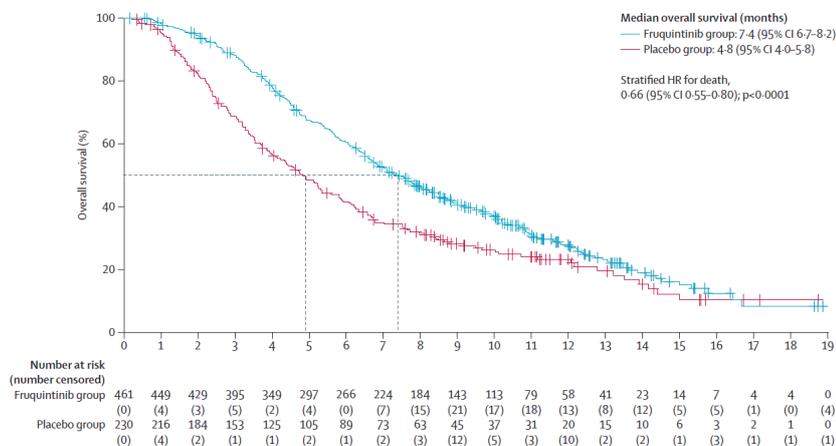
**Josep María Guiu Segura.** Consorcio de Salud y Social de Cataluña.

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

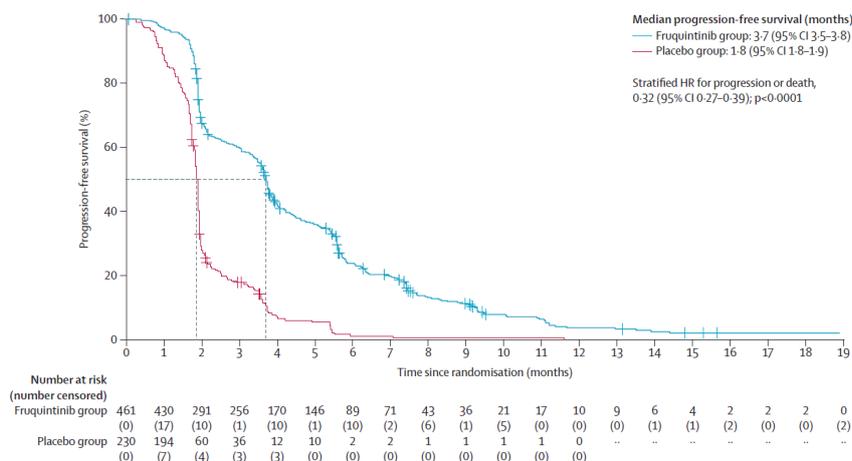
La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación EuropaColon España y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Figura A1.** Estimaciones de Kaplan–Meier de la supervivencia global en la población por intención de tratar.



**Figura A2.** Estimaciones de Kaplan–Meier de la supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar.



**Tabla A1.** Resultados del estudio pivotal en su evaluación por la EMA

Estudio pivotal fase III FRESCO-2				
Variable evaluada en el estudio	Fruquintinib (n=461)*	Placebo (n=230)*	HR (IC 95%)	p
<b>SG (variable principal)</b> Mediana (meses) (IC 95%)	7,4 (6,7-8,2)	4,8 (4,0-5,8)	0,66 (0,55-0,80)	<0,0001
<b>SLP (variable secundaria)</b> Eventos Mediana (meses) (IC 95%)	3,7 (3,5-3,8)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,27-0,39)	<0,0001

Abreviaturas: HR (hazard ratio); SG (supervivencia global); SLP (supervivencia libre de progresión); IC (intervalo de confianza).

## Referencias

1. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* noviembre de 2019;7(21):609.
2. American Cancer Society (ACS). ¿Qué es el cáncer colorrectal? [Internet]. 2024 [citado 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
4. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer.* noviembre de 2021;157:308-47.
5. European Cancer Information System (ECIS). Colorectal cancer burden in EU-27 [Internet]. 2021 [citado 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2023-12/Colorectal\\_cancer\\_en-Mar\\_2021.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2023-12/Colorectal_cancer_en-Mar_2021.pdf)
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2025 [Internet]. 2025 [citado 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf)
7. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024. [Internet]. 2024 [citado 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://redcan.org/storage/documents/09a96a55-6939-419d-ba3e-202d7ae76e1d.pdf>
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 19 de octubre de 2019;394(10207):1467-80.
9. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* enero de 2023;34(1):10-32.
10. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez E, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol.* septiembre de 2023;25(9):2718-31.
11. Hernández M, Cruzado JA, Prado C, Rodríguez E, Hernández C, González MÁ, et al. Salud mental y malestar emocional en pacientes con cáncer. *Psicooncología (Pozuelo de Alarcón).* 11 de enero de 2013;9(2-3).
12. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 20 de enero de 2023;41(3):678-700.
13. Cervantes A, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Ann Oncol.* febrero de 2024;35(2):241-3.
14. Lonardi S, Pietrantonio F. New options for late-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2024;21(2):76-7.
15. Obeng-Kusi M, Martin JR, Roe D, Erstad BL, Abraham I. Comparative efficacy of later-line therapies for metastatic colorectal cancer: a network meta-analysis of survival curves. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 6 de junio de 2024;

16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de trifluridina/tipiracilo (Lonsurf®) en combinación con bevacizumab en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes antiEGFR [Internet]. 2024 [citado 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-275-Lonsurf-trifluridina-tipiracilo.pdf>
17. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 7 de diciembre de 2023;389(23):2125-39.
18. Ficha técnica FRUZAQLA® (fruquintinib) [Internet]. [citado 21 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241827001/FT\\_1241827001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241827001/FT_1241827001.pdf)
19. Patell K, Mears VL, Storandt MH, Mahipal A. Metabolism, toxicity and management of fruquintinib: a novel drug for metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. abril de 2024;20(4):197-205.
20. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 de junio de 2018;319(24):2486-96.
21. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 1 de julio de 2023;402(10395):41-53.
22. Dasari A, Sobrero A, Yao J, Yoshino T, Schelman W, Yang Z, et al. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. agosto de 2021;17(24):3151-62.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Fruzaqla: EPAR - Public assessment report. Reference Number: EMA/CHMP/462300/2023 [Internet]. Amsterdam; 2024 [citado 22 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fruzaqla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fruzaqla-epar-public-assessment-report_en.pdf)
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. 2024 [citado 21 de agosto de 2024]. Fruzaqla (fruquintinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fruzaqla\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fruzaqla_en.pdf)
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [Internet]. 2023 [citado 25 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf)
26. Sobrero A, Dasari A, Aquino J, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, et al. Health-related quality of life associated with fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer: Results from the FRESCO-2 study. *Eur J Cancer*. 11 de marzo de 2025;218:115268.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2023 [citado 1 de octubre de 2024]. Ficha técnica Braftovi 75 mg capsulas duras. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181314002/FT\\_1181314002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181314002/FT_1181314002.html)

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2016 [citado 1 de octubre de 2024]. Ficha técnica Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT\\_11698001.html#4](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html#4)
29. Candia L, Cervantes A, Martinelli E. Updated treatment recommendations for third and further lines of treatment in advanced colorectal cancer: from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology*. marzo de 2025;36(3):342-4.
30. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 5.2024 [Internet]. 2024 [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
31. Zhang Q, Wang Q, Wang X, Li J, Shen L, Peng Z. Regorafenib, TAS-102, or fruquintinib for metastatic colorectal cancer: any difference in randomized trials? *Int J Colorectal Dis*. febrero de 2020;35(2):295-306.
32. Chen J, Wang J, Lin H, Peng Y. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. *Medical Science Monitor*. 2 de diciembre de 2019;25:9179-91.
33. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 1 de noviembre de 2017;28(11):2901-5.

