

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-275/V1/10052024

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 anti-EGFR

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2024

Índice

Introducción	1
Trifluridina/tipiracilo (Lonsurf®)	3
Farmacología	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	6
Seguridad en poblaciones especiales.....	8
Discusión	9
Conclusión.....	12
Grupo de expertos	14
Anexo.....	15

Introducción

El cáncer colorrectal es aquel que tiene su origen en el colon o el recto. A estos cánceres también se les puede llamar cáncer de colon o cáncer rectal dependiendo del lugar donde aparezcan primero, pero a menudo se agrupan porque tienen muchas características comunes (1). Muchos cánceres colorrectales comienzan con la aparición de pólipos que se definen como tumores de estructura diversa que se forman y crecen en las membranas mucosas de diferentes cavidades, como el colon (2). Existen diferentes tipos de pólipos: pólipos adenomatosos (adenomas), pólipos inflamatorios, pólipos hiperplásicos, pólipos serrados sésiles (SSP) y adenomas serrados tradicionales (TSA).

La mayoría de los cánceres colorrectales son de tipo adenocarcinoma. Estos cánceres se originan de las células que producen mucosidad para lubricar el interior del colon y del recto (1).

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más común a nivel mundial. En 2020, se diagnosticaron casi dos millones de casos (3). Además, el cáncer colorrectal es el segundo con mayor mortalidad: en 2020 fallecieron 915.880 personas, y según el Observatorio Global del Cáncer, estas cifras van a aumentar hasta más de 1.500.000 muertes por cáncer



colorrectal en el 2040 a nivel mundial(4). En la Unión Europea, en el año 2020, el cáncer colorrectal supuso el 12,7% de los nuevos diagnósticos de esta enfermedad y el 12,4% del total de todas las muertes por cáncer. 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).

Centrándose en la situación de España, en las últimas décadas el número absoluto de cánceres diagnosticados en España 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). La red española de registros de cáncer (REDECAN) ha estimado para el año 2023 un total de 279.260 nuevos casos de cáncer en la población española, de los que 158.544 son en hombres y 120.715 en mujeres. En el conjunto de la población, el tumor más frecuente es el de colon y recto con un total de 42.721 nuevos casos (28.465 de colon y 14.256 de recto)(7).

Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (CCR). Muchos están relacionados con el estilo de vida y, por lo tanto, se pueden modificar como el sobrepeso, sedentarismo, fumar o la ingesta de alcohol. Otros no se pueden modificar, como la edad (8).

Con el fin de conseguir un diagnóstico definitivo de cáncer colorrectal se requiere confirmación con biopsia, que en la mayoría de los casos procede de una colonoscopia. En el estudio microscópico, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (90-95% de los casos), seguido del adenocarcinoma colode o mucinoso (10%) (9). 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 (10).

Para determinar el tratamiento de un paciente con CCRM se deben considerar varios factores como el estado funcional, comorbilidades asociadas, la edad, el estadio y tipo de tumor, la resecabilidad tanto del tumor primario como de las metástasis, la tolerancia al tratamiento o los factores pronósticos del paciente. 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 (11). El objetivo del tratamiento sistémico en esta fase es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida. Al igual que el resto de pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (12).

En los pacientes con enfermedad irreseccable la quimioterapia 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 que se busca (13). 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 (dMMR) y la determinación del estatus de los biomarcadores RAS y BRAF.

Las principales guías terapéuticas utilizadas en España (10,11,14) en primera línea generalmente recomiendan la administración de una combinación de quimioterapia junto con terapia biológica. Si los pacientes no presentan mutación en los biomarcadores RAS/BRAF pueden ser candidatos a combinar la quimioterapia ya mencionada con fármacos anti-EGFR (panitumumab o cetuximab). Si RAS/BRAF están mutados, la combinación de la quimioterapia es preferible con un fármaco anti-VEGF (bevacizumab). En pacientes con presencia de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR) se establece como estándar de primera línea monoterapia de pembrolizumab (11). Si la enfermedad continúa progresando, la segunda línea del CCRM puede venir determinada por otras combinaciones a partir de los fármacos que se han empleado o no en la primera línea, así como por el estado mutacional y la condición clínica del paciente. De esta forma, nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes dMMR/MSI-H después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (15). Los pacientes que presenten mutación en el gen BRAF V600E, la combinación de encorafenib + cetuximab podría ser una opción y aquellos con mutaciones en RAS se puede emplear algún doblete de quimioterapia

previamente no utilizado en combinación con fármacos anti-VEGF (bevacizumab), anti-VEGFR2 (ramurizumab) o proteínas de fusión dirigidas a factores angiogénicos (aflibercept).

Debido a que cada vez hay más tratamientos disponibles, el número de pacientes que reciben más de dos líneas ha aumentado considerablemente (11). En esta línea de tratamiento, el algoritmo se diferencia entre los pacientes que son tratados según el biomarcador que expresan o no.

Si el tratamiento se decide sin especificar el estado de biomarcadores, se podría utilizar regorafenib (inhibidor de la tirosín kinasa). De igual forma, en este contexto de la enfermedad, las guías (10,11) recomiendan trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI o TAS-102) en monoterapia para estos pacientes. Ambos han demostrado eficacia frente a placebo en estudios pivotaes de fase III: CORRECT (16) y RECOURSE (17), respectivamente.

Si el tratamiento se establece en función del biomarcador, además de las opciones previamente descritas, existen diferentes opciones: si existe una mutación en BRAF V600, la combinación encorafenib + cetuximab es una elección preferente, siempre que no haya sido administrado en segunda línea. Si los pacientes no presentan una mutación RAS/BRAF pueden ser elegibles a un antiEGFR (cetuximab+ irinotecán o panitumumab en monoterapia), siempre que no fueran tratados previamente con ellos. Incluso, algunas guías establecen el uso de un antiEGFR como opción para ciertos pacientes en este estadio, si al tratarse con ellos en primera línea, y respondieron al tratamiento (10,11). La sobreexpresión de HER2 no es muy frecuente, pero en estos casos, se recomienda el uso de fármacos con diana anti HER2.

Por su parte, bevacizumab (Avastin®) se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo el crecimiento del tumor. Actualmente está aprobado en el régimen terapéutico de varios tumores sólidos, entre ellos, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto (18).

Trifluridina/tipiracilo (Lonsurf®)

El presente informe analiza la extensión de indicación de trifluridina/tipiracilo 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 anti-EGFR. Trifluridina/tipiracilo también dispone de otra indicación en la UE para cáncer colorrectal metastásico como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos 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. Así como una indicación para el tratamiento en monoterapia 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 se presenta en comprimidos recubiertos con película de 15 mg/6.14 mg y 20 mg/ 8.19 mg para administración por vía oral.

La dosis inicial recomendada de trifluridina/tipiracilo en adultos es de 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los días 1 al 5 y días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) pero no debe exceder de 80 mg/dosis.

Las dosis propuestas de trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI) en combinación con bevacizumab son las mismas de las que ya están aprobadas para la otra indicación en el tratamiento de CCRm en monoterapia (19).

Farmacología

Trifluridina/tipiracilo (FTD-TPI) está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina; y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloreto.

Tras ser absorbido por las células cancerígenas, la trifluridina es fosforilada por la timidina quinasa y después es metabolizada en las células a un sustrato del ácido desoxirribonucleico (ADN) para incorporarse directamente a éste, interfiriendo de este modo en la función del ADN con el fin de evitar la proliferación celular.

Sin embargo, la trifluridina es rápidamente degradada por la TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral. Esto explica la adición del inhibidor de la TPasa, tipiracilo hidrocloreto (18).

Eficacia

Los datos de eficacia de trifluridina/tipiracilo 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 anti-EGFR (en pacientes con el gen RAS de tipo nativo) provienen del ensayo clínico en fase III SUNLIGHT (20).

El ensayo SUNLIGHT es un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), de dos brazos controlados, con factores de estratificación (estatus K-RAS, tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica y la región geográfica) y abierto en el que se estudia la superioridad de trifluridina/tipiracilo en combinación con bevacizumab frente a trifluridina/tipiracilo en monoterapia en términos de supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario (CCRm). Los pacientes se encontraban dentro del estudio mientras recibieran trifluridina/tipiracilo con o sin bevacizumab. Sin embargo, la administración de bevacizumab en monoterapia no estaba considerada.

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia global (SG), midiendo el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Como objetivo secundario se compara la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1), midiendo desde el momento de la aleatorización hasta la fecha de la aparición de la progresión de la enfermedad o el fallecimiento del sujeto (lo primero que se produjera). También se analizó la tasa de respuesta objetiva (TRO) que medía la proporción de pacientes que conseguían una respuesta completa o parcial al tratamiento, así como la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la mejor respuesta global (MRG).

En relación a los criterios de inclusión (21, 22) se incluyeron mujeres y hombres adultos con adenocarcinoma irreseccable de colon o recto confirmado histológicamente. El estado de RAS (mutado o nativo) era determinado previamente con una biopsia local del tumor. Los pacientes para ser elegibles debían haber recibido un máximo de 2 regímenes de quimioterapia previos para el tratamiento de CCR avanzado y haber demostrado enfermedad progresiva o intolerancia al último régimen (los individuos que hubieran recibido quimioterapia adyuvante/neoadyuvante y presentaron alguna recidiva durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante pudieron contar la terapia adyuvante/neoadyuvante como un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada). Por otro lado, el estado funcional según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) debía mantenerse ≤ 1 durante todo el periodo de selección.

Los criterios de exclusión se dividieron en tres grupos: en primer lugar, como criterios generales de exclusión estaban el haber recibido más de 2 regímenes de quimioterapia para el tratamiento de CCRm y/o que a los pacientes se les hubiera administrado alguna terapia antineoplásica durante el mes previo a la aleatorización. En segundo lugar, los criterios médicos y terapéuticos excluían del estudio, entre otros, a los pacientes que hubieran recibido recientemente otro tratamiento (ej. cirugía mayor, radioterapia o tratamiento con un inmunosupresor sistémico) dentro de los plazos

especificados antes de la aleatorización. Así como también estaban excluidos los pacientes que presentaban enfermedades o afecciones médicas graves descritas en el protocolo (23). El registro español de ensayos clínicos (REec)(24) también expone como criterios de exclusión los problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa. El último grupo de criterios son los relacionados con la administración de bevacizumab, excluyendo a los pacientes con historial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a bevacizumab, así como la existencia de heridas graves y úlceras no curadas o huesos fracturados. También quedan fuera del estudio los individuos con coagulopatías conocidas que aumenten el riesgo de sangrado, que hayan sufrido eventos adversos graves relacionados con VEGF o con proteinuria ≥ 1 g en 24 horas.

La población completa (*FAS population*) estaba conformada por 492 participantes que se aleatorizaron (1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos: trifluridina/tipiracilo en combinación con bevacizumab (n=246) o trifluridina/tipiracilo en monoterapia (n=246). De los 492 pacientes aleatorizados, recibieron el tratamiento 214 del brazo experimental y 242 del brazo control.

Los pacientes del grupo experimental recibieron como posología 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día (comprimido) los días del 1 al 5 y del 8 al 12 durante 2 semanas, dejando 14 días de descanso con bevacizumab 5mg/kg, en administración intravascular, los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, que es la dosis aprobada en el tratamiento de CCRm con bevacizumab (17). Esta secuencia se repite cada 4 semanas. En el grupo control, los pacientes recibieron trifluridina/tipiracilo 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los días 1 al 5 y del 8 al 12 durante 2 semanas con 14 días de descanso en cada ciclo de 28 días; repitiéndolo cada 4 semanas. La dosis de trifluridina/tipiracilo, para ambas cohortes, se calcula según el área de superficie corporal y no puede exceder los 80 mg/dosis. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. El estudio era abierto y los pacientes del brazo comparador no recibieron por inyección intravascular de bevacizumab-placebo.

Para la variable de SG, el protocolo establecía el análisis de diferentes subgrupos de estratificación y el análisis de subgrupos adicionales que eran clínicamente relevantes por distintas características como el estado del gen K-RAS (mutado o nativo); n° de regímenes sistémicos previos (1, ≥ 2); grado de la escala ECOG (0/1), género (masculino/femenino), edad (menores o mayores de 65 años); n° de metástasis (1-2, ≥ 3), estado del gen BRAF (mutado o nativo); MSI (MSI-H, MSS/MSI-L) o la administración previa de bevacizumab y posterior de regorafenib (13).

La mediana de edad de la población general fue de 63 años (entre 20 y 90 años) con un 44% de la población mayor de 65 años y un 12% mayor de 75. Los pacientes masculinos ascendían hasta el 52% y el 48% eran mujeres. El 46% de los participantes presentaban ECOG 0 y el 54% ECOG 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon en un 73% de los sujetos y el recto en el 27% restante. El 95% de los participantes eran de raza blanca.

La mediana de líneas administradas de regímenes antineoplásico previamente fue de 2, con hasta el 92% de los pacientes que recibieron dos regímenes de terapia antineoplásica para CCRm, un 5% recibió sólo 1 y el resto (3%) más de 2. Todos los pacientes recibieron previamente fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino y a un 72% del total se les administró anticuerpos monoclonales anti-VEGF. El 71% de la muestra de la población presentaba el gen de RAS mutado, el 4% BRAF y el 4,5% MSI.

Los datos del análisis primario de eficacia de supervivencia global (SG) en la población completa fueron recogidos hasta el 19 de julio del 2022. Para esta fecha, se observaron 331 eventos: 148 (60%) en el grupo experimental y 183 (74%) en el control. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor de FTD/TPI en combinación con bevacizumab vs FTD/TPI en monoterapia (HR: 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,77; p < 0,001). La eficacia en forma de SG tuvo una mediana de 10,8 meses (IC 95%: 9,36 a 11,83) para el brazo test frente a 7,5 meses (IC 95%: 6,34 a 8,57) en el brazo control. Esto supone un incremento de la supervivencia de 3,3 meses. La mediana de duración del seguimiento fue de 14,1 meses.

Para finalizar con la exposición de resultados de la supervivencia global (SG), también se llevó a cabo un análisis del efecto del tratamiento de estudio sin tener en cuenta los potenciales efectos de la administración adicional de una nueva terapia antineoplásica; debido a que el 44,9% de la población total recibió al menos una nueva terapia antineoplásica en ambos grupos (4,9% del brazo FTD/TPI + bev y 43,9% en el brazo FTD/TPI). Los resultados obtenidos fueron favorables para el grupo experimental (HR: 0,40; IC 95%: 0,30 a 0,55; $p < 0,001$) y clínicamente relevantes con una mediana de la SG de 14,5 meses en el brazo de la terapia combinada frente a una mediana de 7,8 meses en el brazo de monoterapia, respectivamente (13).

En relación a la supervivencia libre de progresión (SLP) la cohorte experimental demostró diferencias significativas frente a la monoterapia de FTD/TPI (HR: 0,44; IC 95%: 0,36 a 0,54; $p < 0,001$) con una mediana de 5,6 meses (IC 95%: 4,50 a 5,88) en el tratamiento en combinación frente a 2,4 meses (IC 95%: 2,07 a 3,22) con el tratamiento en monoterapia, lo que significa un incremento en 3,2 meses en la supervivencia libre de progresión con el tratamiento experimental.

Con respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO), se observó una respuesta parcial en 15 pacientes (6,0%) en el grupo de la terapia combinada frente a 1 paciente (0,4%) con una respuesta completa y 2 (0,81%) con respuesta parcial en el grupo de la monoterapia. El porcentaje de pacientes con enfermedad estable fue mayor en la terapia combinada (63,4% para el grupo de FTD/TPI + bev y 40,7% en el grupo de FTD/TPI en monoterapia)(13).

La supervivencia global también fue analizada a través de grupos preespecificados en el plan estadístico (22). Todos los HR demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación de FTD/TPI + bev frente al tratamiento de FTD/TPI en monoterapia. No obstante, para algunos subgrupos (una línea previa de tratamiento, mutación de BRAF, mutación de MSI-H, la no administración consiguiente de regorafenib) hay que tomar sus resultados con cautela debido al pequeño tamaño de sus muestras (13).

Seguridad

Los dos fármacos del grupo experimental que son evaluados en este estudio ya estaban previamente autorizados y, por lo tanto, presentan perfiles de seguridad conocidos:

- FTD/TPI está aprobado en monoterapia para CCRm y las reacciones adversas graves más frecuentes son mielosupresión y toxicidad gastrointestinal (18).
- Bevacizumab (bev) se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (vegf), inhibiendo la angiogénesis en varias indicaciones oncológicas, como el CCRm. Sus reacciones adversas más notificadas son: hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragias, eventos tromboembólicos, proteinuria y complicaciones en la cicatrización de heridas (17).

Los datos de seguridad frente a los eventos adversos causados por trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI) han sido obtenidos de la población completa (FAS population) (n=492) del estudio SUNLIGHT, con fecha de corte del 5 de julio del 2022.

El 98% de los pacientes de ambos grupos (n=241) sufrieron algún evento adverso durante la administración del tratamiento, de los cuales fueron de grado ≥ 3 , 178 (72,4%) en el grupo experimental y 171 (69,5%) en el grupo control. De éstos, en la cohorte en combinación el 90,7% (n=223) estuvieron relacionados con el tratamiento administrado y en la cohorte en monoterapia el 81,3% (n=200). En el porcentaje de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, la cifra alcanza los 13 pacientes (5,3%) en el grupo FTD/TPI + bev frente a los 20 pacientes (8,1%) en el grupo control. Cabe destacar, en el grupo FTD/TPI + bev (n=246), el porcentaje de eventos adversos que condujeron a un retraso en la administración de FTD/TPI (67,9%) y bevacizumab (69,9%). Durante el tratamiento se produjeron 13 muertes (5,3%) en el grupo experimental y 24 (9,8%) en el grupo control. Sin embargo, durante el periodo de seguimiento, las muertes ascendieron a 133 (54,1%) en FTD/TPI + bev y 153 (62,2%) con FTD/TPI en monoterapia. Ninguna de las muertes estuvo relacionada con el tratamiento en ninguno de los grupos.

Entre los eventos adversos que se han producido en $\geq 5\%$ de la población destaca la neutropenia con 153 eventos (62,2%), de los cuales 106 fueron de grado ≥ 3 en FTD/TPI + bev frente a 126 (51,2%) eventos (79 de grado ≥ 3) con FTD/TPI, respectivamente. También destacan en ambos grupos los eventos de náuseas (37% eventos en FTD/TPI + bev vs. 27,2% eventos en monoterapia) y anemia (28,9% eventos en FTD/TPI + bev vs. 31,7% eventos en FTD/TPI). Cabe subrayar la hipertensión, donde la diferencia entre el grupo experimental, 25 eventos en cualquier grado (10,2%) y 14 eventos de grado ≥ 3 (5,7%); en comparación con el grupo control, (5 eventos de cualquier grado (2,0%) y 3 eventos de grado ≥ 3 (1,2%).

Los eventos adversos que se consideraron de especial interés se pueden clasificar como relacionados con la administración de FTD/TPI o con la administración de bevacizumab:

- Relacionados con FTD/TPI

Mielosupresión

La incidencia de los eventos de mielosupresión mostró una diferencia $< 10\%$ entre ambos grupos (80,9% en el grupo FTD/TPI + bev vs 73,2% en el grupo FTD/TPI). Considerando las diferentes categorías de eventos adversos emergentes, FTD/TPI + bev tuvo una mayor incidencia de casos en eventos relacionados con el tratamiento, eventos que supusieron el retraso de la administración o los que provocaron la reducción de la dosis.

Infecciones

Se han recogido las infecciones que se han producido en ≥ 2 pacientes. En la cohorte experimental se han notificado 76 eventos de cualquier grado (30,9%, de los cuales 19 de grado ≥ 3 (7,7%)) y 57 eventos de cualquier grado (23,2%, de los cuales 18 de grado ≥ 3 (7,3%)) en la cohorte control, respectivamente, de un total de 246 en cada brazo. Las más frecuentes fueron la covid-19 e infecciones del tracto urinario.

Gastrointestinales

La incidencia global de los eventos gastrointestinales no mostró diferencias relevantes entre ambos grupos ($< 10\%$: 48,4% en el grupo de FTD/TPI + Bev frente al 41,1% en el grupo de FTD/TPI en monoterapia).

- Relacionados con bevacizumab

Los eventos adversos de especial interés relacionados con bevacizumab son hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragias, eventos tromboembólicos, proteinuria y complicaciones en la cicatrización de heridas.

La incidencia general para cada uno de estos eventos fue mayor en la combinación de FTD/TPI + bev que con FTD/TPI en monoterapia. Destaca la diferencia en la incidencia de hipertensión (11,0% vs 2,0%, respectivamente) y por hemorragias (11,8% vs 3,7%, respectivamente). Además, el grupo de FTD/TPI no reportó ningún caso de perforación gastrointestinal, mientras que la terapia combinada tuvo un 2,4% de eventos. De forma similar, la incidencia de los eventos relacionados con el tratamiento fue de 5,3% en el grupo FTD/TPI + bev vs ninguna en el otro grupo. Y esto se repite en los eventos tromboembólicos relacionados con el tratamiento (2,8% vs ninguno, respectivamente). La incidencia de los eventos con proteinuria fue mayor en el grupo en combinación (6,1%) que en el de FTD/TPI (1,2%). Por último, no fueron notificadas complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas. Para los pacientes tratados con la combinación FTD/TPI + bev, las ratios de eventos adversos de especial interés fueron menores del 2,0%, excepto en los casos de hipertensión (6,0%).

El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso grave fue menor en el grupo de FTD/TPI + bev que en el grupo de FTD/TPI (24,8% vs 31,3%). Destaca la progresión de una neoplasia maligna que apareció en 6 pacientes del grupo de la terapia combinada y en 11 de la monoterapia. Al fijarse en los eventos adversos graves

relacionados con el tratamiento se notificaron en 13 pacientes (5,3%) del grupo de FTD/TPI + bev y 20 (8,1%) del grupo de FTD/TPI. Los eventos que más se produjeron fueron neutropenia febril y anemia (0,4% vs 2,4%).

Para la fecha de corte de datos de eficacia, el 19 de julio del 2022, se habían producido 331 muertes. Pero para el análisis de seguridad, la fecha de corte de datos que se utilizó fue el 5 de julio del 2022, cuando se habían producido 323 muertes: 59,4% de los pacientes del grupo FTD/TPI + y el 72,0% de los pacientes en el grupo de FTD/TPI. La mayoría de los fallecimientos fueron por progresión de la enfermedad (8 de 13 en el grupo experimental y 22 de 27 en el grupo control), durante el periodo de seguimiento. El número de muertes por eventos adversos fue mayor en el grupo de FTD/TPI en monoterapia (27 pacientes (11,0%)) que en el grupo de FTD/TPI + bev (13 pacientes (5,3%)). Los eventos que causaron este desenlace en más de un paciente fueron: progresión de una neoplasia maligna, fallo hepático, shock séptico, fallo multiorgánico y caquexia.

38 de los 246 pacientes (15,4%) del brazo de FTP/TPI + bev y 51 de los 246 pacientes (20,7%) del brazo de FTP/TPI recibieron previamente radioterapia. La incidencia de las reacciones adversas hematológicas y mielosupresiones de los pacientes que recibieron antes radioterapia frente a los que no lo hicieron fue de un 73,7% versus un 77,4% en el brazo de FTP/TPI + bev y de un 64,7% versus un 67,7% en el brazo de FTP/TPI, respectivamente.

Seguridad en poblaciones especiales

Edad

Trifluridina/tipiracilo en monoterapia presenta con mayor frecuencia los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento en pacientes de más de 65 años: neutropenia, neutropenia grave, anemia, anemia severa, disminución del apetito y trombocitopenia. Cuando trifluridina/tipiracilo se combina con bevacizumab, los pacientes de 65 años o más presentan en mayor proporción los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento que otros pacientes más jóvenes: neutropenia, neutropenia grave, fatiga, trombocitopenia y estomatitis.

Género

En conjunto, no existen diferencias de más del 10% entre los eventos adversos padecidos por hombre y por mujeres. Como apunte a destacar, las náuseas aparecieron en un 45,2% de las mujeres frente al 28,7% de los hombres que fueron afectados por éstas en el grupo de terapia combinada.

ECOG

Se observó una mayor frecuencia de eventos adversos graves en pacientes de grado ECOG ≥ 1 , que en aquellos de grado 0 tanto en el grupo experimental como en el control (29,9% vs 19,3% en el grupo de FTD/TPI + bev y 36,4% vs 24,5% en el grupo de FTD/TPI).

En el grupo de pacientes que recibieron FTD/TPI + bev, cuando por un evento adverso fue necesario retirar el tratamiento de FTD/TPI, también se retiró el de bevacizumab (ya que el tratamiento con bevacizumab en monoterapia no estaba considerado). Los eventos adversos que terminaron en retirada de la terapia se produjeron con la misma frecuencia en ambos brazos de tratamiento (12,6%). Los eventos que ocasionaron esto fueron astenia (3,3% en FTD/TPI + bev y 0,4% en FTD/TPI), ictericia, disminución del apetito, dilatación del conducto biliar, aumento de la bilirrubina en sangre, dolor, anemia, obstrucción intestinal, neoplasia maligna, metástasis del SNC y fatiga (cada uno con una frecuencia de $\leq 0,8\%$ en ambos grupos). Cuando se producía esta situación, el ciclo era retrasado y la administración de bevacizumab se retomaba a la vez que lo hacía la de FTD/TPI. No obstante, sí que estaba permitido la retirada de bevacizumab por causa de algún evento adverso y continuar en monoterapia de FTD/TPI. Esta situación se dio en el 14,6% de los pacientes del grupo experimental, y las causas fueron astenia, dolor, dilatación de los conductos biliares, ictericia, incremento de la bilirrubina en sangre, disminución del apetito, proteinuria y embolia pulmonar.

Por último, los eventos de mielosupresión fueron la causa más frecuente para una modificación en el tratamiento (en forma de retraso (69,9%), reducción de dosis o interrupción temporal (26,0%)) para los pacientes que recibieron la combinación, y en menor medida, los eventos gastrointestinales.

Discusión

Trifluridina/tipiracilo es un fármaco autorizado en combinación con bevacizumab para 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 (18) en base a los resultados del ensayo pivotal fase III SUNLIGHT en el que 492 participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos: trifluridina/tipiracilo en combinación con bevacizumab (n=246) o trifluridina/tipiracilo en monoterapia (n=246).

El diseño del estudio SUNLIGHT se considera de forma general aceptable, siguiendo la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos (25). Sin embargo, existen ciertos aspectos que podrían provocar incertidumbre sobre los resultados, entre los que destacan que es un estudio abierto al no existir placebo para bevacizumab en el brazo control y esto implica que exista la probabilidad de sesgo en la interpretación de los análisis (13). También podría aumentar la incertidumbre la cantidad de censuras (en SG alrededor del 40% en el brazo experimental y en SLP sobre el 16% en este mismo grupo). Además, conviene destacar que de todos los pacientes aleatorizados en el grupo experimental (n=246) solo 214 recibieron tratamiento, disminuyendo el tamaño muestral del que se obtuvieron los datos. Existe incertidumbre para pacientes ECOG ≥ 2 puesto que no fueron incluidos en el ensayo.

Los criterios de inclusión son conformes para la población a la que está dirigida la indicación: es deseable que ésta tenga una heterogeneidad reducida para aumentar la capacidad del estudio de detectar diferencias entre los brazos; en el estadio metastásico, la mediana de líneas que recibió la población fue de 2. En este mismo estadio, todos los sujetos recibieron previamente tratamiento sistémico con fluoropirimidinas y cerca del 100% irinotecán y/o oxaliplatino.

La variable de eficacia principal (SG) y las secundarias (SLP y TRO) utilizadas en el ensayo SUNLIGHT se consideran aceptables. La eficacia final de la SG se evaluó en julio del 2022 y los resultados que se obtuvieron demuestran superioridad de trifluridina/tipiracilo + bev frente al brazo comparador en monoterapia (HR: 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,77; $p < 0.001$) donde se expresa una mejora de 3,3 meses en la supervivencia global (SG) de la enfermedad. De igual forma, los resultados en SLP demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibió la combinación FTD/TPI + bev (HR: 0,44; IC 95%: 0,36 a 0,54; $p < 0.001$) con un incremento de 3,2 meses en la supervivencia libre de progresión con el tratamiento experimental. Con respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO), se observó una respuesta parcial en 15 pacientes (6,0%) en el grupo de la terapia combinada frente a 1 paciente (0,4%) con una respuesta completa y 2 (0,81%) con respuesta parcial en el grupo de la monoterapia. Esto resulta en una diferencia del 4,9% del grupo en combinación frente al de monoterapia.

En cuanto al perfil de seguridad, la adición de bevacizumab a trifluridina/tipiracilo ha aportado un leve incremento de la toxicidad, pero no hubo hallazgos de seguridad inesperados al compararle con la monoterapia. Cuando se combina FTD/TPI con bevacizumab, las reacciones adversas que aparecen son consistentes con las reacciones adversas conocidas de trifluridina/tipiracilo y bevacizumab por separado. Las reacciones adversas más frecuentes fueron mielosupresión y eventos gastrointestinales.

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 (10,11,15) 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 BRAF V600E (26); ipilimumab en combinación con nivolumab como terapia inmunológica para altos niveles de inestabilidad de microsatélites después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas (27). Cuando RAS/BRAF no se encuentran mutados pueden utilizarse aflibercept, un anti VEGF (28), ramucirumab, perteneciente a la terapia anti VEGF2 (29), regorafenib (30) o trifluridina/tipiracilo (18).

La actualización de noviembre del 2023 de la guía de ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CCRm (31) recomienda la administración de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab en CCRm irreseccable 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.

Regorafenib fue aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido previamente tratado con las terapias disponibles o no se les considera adecuados a dichas terapias, incluyendo en éstas a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR, en base a los resultados del estudio CORRECT (15): ensayo de fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La administración en monoterapia de regorafenib demostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en SG (HR: 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,94; p=0,0052) con una diferencia de 1,4 meses en las medianas de ambos grupos. Aunque regorafenib obtenía un beneficio en SG estadísticamente significativo, su relevancia clínica era discreta. Sin embargo, al encontrarse en una situación con un arsenal muy reducido, regorafenib se convirtió en una opción del contexto de CCRm refractario tras fracaso a los regímenes habituales. Un estudio observacional realizado en 2022 en población asiática que tenía por objetivo conocer la efectividad de regorafenib en la práctica real reforzó los resultados obtenidos por el ensayo CORRECT(32).

Más tarde fue aprobado trifluridina/tipiracilo en monoterapia para 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 anti EGFR, en base a los resultados obtenidos del ensayo pivotal de fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo RECURSE (16) . Este estudio también comparaba como variable primaria la supervivencia global en un total de 800 pacientes con una distribución de 2:1 para el brazo experimental frente a placebo. Los resultados mostraron diferencias significativas en el grupo de FTD/TPI (HR: 0,68, IC 95%: 0,58 a 0,81; p < 0,0001). La mediana de la supervivencia global mostraba un aumento de supervivencia de 2 meses para aquellos pacientes tratados con FTD/TPI frente a los tratados con placebo. Como variable secundaria, se analizó la SLP, mostrando diferencias estadísticamente significativas a favor de trifluridina/tipiracilo (HR: 0,48; IC 95%: 0,41 a 0,57).

Existen comparaciones indirectas entre ambos fármacos para pacientes que han recibido 2 líneas previas para CCRm, exponiendo diferencias de 0,3 meses de supervivencia, lo que podría sugerir que no existen grandes diferencias de eficacia a la hora de elegir entre ambos agentes(33). Sin embargo, en la práctica clínica real trifluridina/tipiracilo es la opción elegida para el 75% de los pacientes. Asimismo, se encontraron los mismos resultados de eficacia en los pacientes que recibieron la secuencia regorafenib – FTD/TPI y a los que les fue administrada la secuencia en el orden inverso (34) . A nivel nacional, un estudio retrospectivo analizó a 54 pacientes (59,3% hombres y 40,1% mujeres) que recibieron bajo la práctica clínica normal regorafenib (n=12) o trifluridina/tipiracilo (n=42) tras tratamientos previos que incluían fluoropirimidina, irinotecán, oxaliplatino y anti VEGF o anti EGFR (pacientes sin mutación en RAS/BRAF) y se clasificaban

en la escala ECOG entre 0 y 2. Tras el análisis no se obtuvieron diferencias significativas entre FTD/TPI y regorafenib, al igual que en otros estudios realizados en poblaciones comparables(35).

Con el estudio SUNLIGHT (19) se utiliza por primera vez en este contexto como brazo control uno de los tratamientos estándar existentes, trifluridina/tipiracilo en monoterapia. Los datos de eficacia muestran diferencias estadísticamente significativas y beneficios en la supervivencia de todos los subgrupos de pacientes con factores indicativos de malos pronósticos. Esto respalda la posibilidad de poder utilizar trifluridina/tipiracilo + bevacizumab como alternativa preferente en todos los subgrupos relevantes, sin selección molecular frente al tratamiento en monoterapia.

Fruquintinib se clasifica por su mecanismo de acción como una terapia dirigida que bloquea la proteína VEGFR. Este agente se ha evaluado en el ensayo clínico FRESCO-2 (36): un estudio en fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo y ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en SG (HR: 0,65; IC95%: 0,51 a 0,83; $p < 0,001$) a favor de fruquintinib sobre placebo. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR: 0,26; IC95%: 0,21 a 0,34; $p < 0,001$). Esto concluye que fruquintinib es superior a placebo en CCRm refractario sin selección molecular, sin embargo, actualmente carece de autorización por parte de la EMA.

El cáncer colorrectal es una enfermedad altamente heterogénea. Más allá de la segunda línea de quimioterapia, las decisiones sobre el tratamiento cada vez están más basadas en la situación molecular de cada paciente (37). Aproximadamente un 40% de los pacientes suele presentar mutación en el oncogen RAS (38). Así como la mutación de BRAFV600E aparece en alrededor del 10% de la población que padece esta enfermedad(39).

Los tratamientos de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab, trifluridina/ tipiracilo en monoterapia y regorafenib son elegibles para el tratamiento de tercera línea o posterior del cáncer colorrectal metastásico cuando los candidatos previamente han recibido dos regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR, con o sin determinación de algún biomarcador.

No obstante, las guías terapéuticas más usadas en nuestra práctica clínica (10,11), recomiendan que aquellos pacientes que no presenten una mutación RAS/BRAF y no hubieran recibido con anterioridad terapias dirigidas, podrían optar preferentemente al uso de un antiEGFR (como cetuximab o panitumumab en monoterapia (40, 41)). Incluso, podría existir la posibilidad de que pacientes sin mutación en RAS/BRAF, y que sí hubieran recibido en primera línea un antiEGFR, lo volvieran a hacer si esta opción hubiera sido eficaz en primera línea. Estos pacientes, después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán podrían utilizar la combinación de irinotecán + cetuximab (42).

Los pacientes que en este estadio presenten una mutación BRAFV600E, podrían ser elegibles preferentemente en tercera línea para la combinación de encorafenib + cetuximab, en base a los resultados del ensayo pivotal fase III BEACON CRC (43), siempre y cuando no la hubieran recibido ya en segunda línea.

El estudio SUNLIGHT llevó a cabo análisis de subgrupos para la variable de SG, donde clasificaba los resultados según las diferentes mutaciones que pueden expresar los pacientes de esta patología. Entre estos grupos aparecen el estado de RAS mutado (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81) o no (HR: 0,64; IC95%: 0,43 a 0,96) que al superponerse los intervalos de confianza no puede establecer conclusiones de diferencias en la eficacia si el paciente expresa la mutación o no. Con la mutación de BRAF o de MSI-H los resultados pueden generar incertidumbres debido al pequeño tamaño de las muestras (13).

La población que presentaba una mutación en RAS alcanzaba el 70% del total de la población de la muestra, un 4% mostraba una alteración en BRAFV600 y un 4,5% en MSI-H. Estas características de la muestra hacen que las condiciones para recibir con preferencia algún tratamiento de los anteriormente comentados sea difícil, y que los resultados obtenidos estén dirigidos a compararse directamente con trifluridina/tipiracilo en monoterapia, donde demostró superioridad, e indirectamente con regorafenib, que en comparaciones indirectas con trifluridina/tipiracilo

en monoterapia no han demostrado diferencias significativas en eficacia. No existen comparaciones directas o indirectas de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab con el resto de opciones terapéuticas según la expresión molecular, por lo que con los datos disponibles actualmente no es posible establecer una superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre ellas, más allá de las recomendaciones de las guías terapéuticas y la práctica clínica real caso por caso.

Los principales comparadores de trifluridina/tipiracilo + bevacizumab se consideran 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. Cuando se consideren las características moleculares del tumor, el clínico de forma individualizada deberá considerar otras opciones caso por caso en función del tratamiento previo y la mutación documentada.

La escala ESMO-MCBS (ESMO- Magnitude of Clinical Benefit Scale) v.1.1 (44) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, para valorar el beneficio clínico de trifluridina/tipiracilo en combinación con bevacizumab para CCRm después de 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, se aplica el formulario 2a. En la escala se ha obtenido una puntuación de "4" en base a los datos del ensayo fase III SUNLIGHT, siendo 1 el peor resultado y 5 el mejor, teniendo en cuenta el beneficio observado en SG(variable principal) en el ensayo fase III SUNLIGHT(45).

Conclusión

El cáncer colorrectal es una patología compleja con una importante incidencia y prevalencia a nivel mundial y en nuestro entorno. El CCRm se encuentra en un estadio IV de la enfermedad. En esta situación consigue propagarse hasta otros órganos y tejidos; normalmente hígado, seguido de pulmón, cerebro y peritoneo. Cuando la patología se describe como irreseccable no es posible su curación completa y el tratamiento busca la prolongación de la vida y de la calidad de vida del paciente, con la quimioterapia como tratamiento principal.

Tras dos regímenes previos de tratamiento antineoplásico, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR, trifluridina/tipiracilo + bevacizumab presenta unos resultados en eficacia para SG (HR: 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,77; $p < 0,001$) que muestra una diferencia en las medianas de SG de 3,3 meses a favor del grupo que recibió FTD/TPI + bevacizumab (10,8 meses) frente al grupo control con FTD/TPI en monoterapia (7,5 meses).

En cuanto a su seguridad, las reacciones adversas graves más observadas son mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. Cuando FTD/TPI es usado en combinación con bevacizumab, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas aumentó con respecto al uso de FTD/TPI en monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%) y estomatitis (11% vs 6%). En general, el perfil de toxicidad de FTD/TPI + bevacizumab fue manejable y consistente con lo observado en estudios previos.

Trifluridina/tipiracilo está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa) autorizado en combinación con bevacizumab, anticuerpo monoclonal inhibidor de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), para el tratamiento del CCRm, donde las opciones terapéuticas en tercera línea en adelante 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.

Trifluridina/tipiracilo + bevacizumab ha mostrado superioridad en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), de dos brazos controlados frente a trifluridina/tipiracilo en monoterapia en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Esta ganancia en las variables de SG y SLP es modesta pero relevante para la

práctica clínica, dada la escasez de alternativas que hayan demostrado eficacia en este escenario, tanto si se consideran las características de cada tumor como si no. Sin embargo, la evidencia del estudio SUNLIGHT no puede demostrar una superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre las diferentes opciones posibles cuando se consideran la presencia de mutaciones en biomarcadores específicos y trifluridina/tipiracilo + bevacizumab, ya que más del 70% de la muestra presentaba RAS no mutado, y el resto de mutaciones no estaban lo suficientemente representadas para sacar conclusiones en este posicionamiento.

Por otro lado, no existen todavía comparaciones entre trifluridina/tipiracilo + bevacizumab y regorafenib, pero sí entre trifluridina/tipiracilo en monoterapia y regorafenib, tras las cuales no se obtuvieron diferencias significativas entre FTD/TPI en monoterapia y regorafenib.

En base a los resultados de las comparaciones indirectas, los datos obtenidos de los ensayos clínicos y las pocas opciones de tratamiento en la práctica clínica se considera que trifluridina/tipiracilo + bevacizumab puede ser una opción preferente frente a FTD/TPI en monoterapia y regorafenib para el tratamiento de tercera línea o posterior del cáncer colorrectal metastásico 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.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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, los laboratorios de las alternativas, 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 Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Europacolón España, el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento en esta indicación/población de tercera línea en adelante CCRm refractario

Nombre	FTD/TPI + bevacizumab	FTD/TPI	Regorafenib
Presentación	Oral e intravenosa	Oral	Oral
Posología	<p>FTD/TPI - 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días</p> <p>Bevacizumab - 5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas</p>	<p>FTD/TPI - 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días</p>	<p>160 mg, administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento</p>
Indicaciones	<p>FTD/TPI está indicado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR</p>	<p>FTD/TPI está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico 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</p>	<p>Regorafenib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR</p>
Efectos adversos	<p>Reacciones adversas más frecuentes (≥ 30%) son neutropenia (69% [48% ≥ Grado 3]), fatiga (35% [3% ≥ Grado 3]) y náuseas (33% [1% ≥ Grado 3]).</p> <p>Reacciones adversas más frecuentes (≥ 2%) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis o la interrupción de la dosis de FTD/TPI cuando se utilizó en combinación con bevacizumab</p>	<p>Reacciones adversas más frecuentes (≥ 30%) son neutropenia (53% [34% ≥ Grado 3]), náuseas (31% [1% ≥ Grado 3]), fatiga (31% [4% ≥ Grado 3]), y anemia (30% [11% ≥ Grado 3]).</p> <p>Reacciones adversas más frecuentes (≥ 2%) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, fatiga,</p>	<p>Reacciones adversas más graves son lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección.</p> <p>Reacciones adversas más frecuentemente observadas (≥ 30%) son dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.</p>

	<p>fueron neutropenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y anemia.</p> <p>Cuando FTD/TPI se utilizó en combinación con bevacizumab, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas aumentó en comparación con FTD/TPI en monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), estomatitis (11% vs 6%)</p>	<p>leucopenia, trombocitopenia, diarrea y náuseas</p>	
Utilización de	<p>Administración hospitalaria</p> <p>Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena</p>	<p>Administración ambulatoria</p> <p>Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena</p>	<p>Administración ambulatoria</p> <p>Administración todos los días a la misma hora. Los comprimidos se deben tomar enteros con agua después de una comida ligera con un contenido menor del 30% en grasa.</p>

Tabla 2.

Estudio pivotal fase III SUNLIGHT				
Variable evaluada en el estudio	FTD/TPI + bevacizumab (246)	FTD/TPI (246)	HR (IC 95%)	p
SG (variable principal) Eventos % Mediana (meses) (IC 95%)	60,16% 10,78 (9,36-11,83)	74,39% 7,46 (6,34-8,57)	0,61 (0,49-0,77)	0,001
SLP (variable secundaria) Eventos Mediana (meses) (IC 95%)	83,74% 5,55 (4,50-5,88)	95,93 % 2,40 (2,07-3,22)	0,44 (0,36-0,54)	0,001

* Nota: fecha de corte de datos: 22 de julio del 2022

Abreviaturas: FTD/TPI (trifluridina/tipiracil); HR (hazard ratio); SG (supervivencia global); SLP (supervivencia libre de progresión); IC (intervalo de confianza)

Referencias

- 1 American Cancer Society (ACS). ¿Qué es cáncer colorrectal? Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
- 2 Real Academia de la Lengua Española. Diccionario de la Lengua Española; definición de pólipo
- 3 International Agency for Research on Cancer, IARC. World Health Organisation (WHO). Colorrectal cancer. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/>
- 4 Global Cancer Observatory (GCO). Cancer Tomorrow. Estimated number of deaths from 2020 to 2040, both sexes, age [0-85+]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- 5 European Cancer Information System (ECIS). Colorectal cancer burden in EU-27. Disponible: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Colorectal_cancer_factsheet-Mar_2021.pdf
- 6 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Las cifras del cáncer en España 2023.
- 7 Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023. Disponible en: <https://stage.redecan.org/es>
- 8 American Cancer Society (ACS). Factores de Riesgo del cáncer colorrectal.
- 9 González Flores, E. Cáncer de colon y recto. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Nov 2022.
- 10 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 (ESMO, 2022). *Annals of Oncology* (2023); vol 34.
- 11 Fernandez Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez energía, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for systematic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2718-2731.
- 12 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M R, Marnitez S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J GynecolCancer*; 2021; 31(1):12-39.
- 13 European Public Assessment Report (EPAR) - CHMP extension of indication variation assessment report Lonsurf (trifluridina/tipiracilo). Procedure No. EMEA/H/C003897/II/0026. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>
- 14 Morris V K, Kennedy E B, Baxter N, Benson A B III, Cercek A, Cho m, et al. Colon cancer, versión 2.2021; Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO (2022). *Journal of Clinical Oncology*; Vol 41; Issue 3:678-700.
- 15 Ficha técnica Opdivo® (nivolumab), EMA. Disponible en: [Opdivo | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo)
- 16 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. (2013); *The Lancet*, vol. 381; Issue 9863; pages 303-312.
- 17 Mayer R J, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer; *N Engl J Med* 2015; 372:1909-1919.
- 18 Ficha técnica Avastin® (bevacizumab), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
- 19 Ficha técnica Lonsurf® (trifluridina/tipiracil), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>
- 20 Prager G W, Taïeb J, Fakhri M, Ciardello F, Van Cutsem E, Élez energía, et al. Trifluridina-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2023); 388;18 1657-1667.
- 21 ClinicalTrials.gov; Phase III Study of trifluridina/tipiracil combination with bevacizumab vs trifluridina/tipiracil single agent in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT) ID: NCT04737187.
- 22 EU Clinical Trial Register (CTIS). SUNLIGHT study; ID: 2020-001974-14.
- 23 Tabernero, J., Taïeb, J., Prager, G. W., Ciardiello, F., Fakhri, M., Leger, C., & van Cutsem, E. (2021). Trifluridina/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncology*, 17(16), 1977-1985.
- 24 Registro español de Ensayos Clínicos (REec). Ensayo SUNLIGHT. Identificador: 2020-001974-14.
- 25 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95/Rev.6

- 26 Ficha técnica Braftovi (encorafenib), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>
- 27 Ficha técnica Yervoy (ipilimumab), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
- 28 Ficha técnica Zaltrap (aflibercept), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zaltrap>
- 29 Ficha técnica Cyramza (ramucirumab), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyramza>
- 30 Ficha técnica Stivarga (regorafenib), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>
- 31 Cervantes A, Martinello E. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline; Nov 09, 2023; Annals on Oncology; Vol 35, issue 2, pag 241-243
- 32 Wang H, Liu W, Zhao Y, Hu H, Zhang B, Yang S. Real-world effectiveness of regorafenib in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, observational study. *Asia-Pac J clin Oncol.* 2022;1-9.
- 33 Nevala-Plagemann C, Sama S, Ying J, Shen J, Haaland B, Florou V, Garrido-Laguna I. A Real-World Comparison of regorafenib and trifluridine/tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *JNCCN.* March 2023; Vol 21; Issue 3.
- 34 Coutzac C, trouilloud I, Artru P, Henriques J, Masson T, Doat S, et al. Sequential treatment with trifluridine/tipiracil and regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer patients: an AGEO prospective “Real-World Study”. *Clin Colorectal Cancer.* 2022 Jun;21(2):132-140.
- 35 Garcia-Beloso E, Romero-Ventosa M, Gayoso-Rey A, López-López D, Martínez-López N, Piñeiro-Corrales de Castro G. Regorafenib and trifluridine/tipiracil in real clinical practice. *Journal of Cancer Research and therapeutics;* 2022 Dec;18(Supplement):S367-S373.
- 36 Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. FRESKO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023 Jul 1;402(10395):41-53.
- 37 Foo, T., Roy, A., Karapetis, C., Townsend, A., & Price, T. (2024). Metastatic colorectal cancer- third line therapy and beyond. *Expert Review of Anticancer Therapy,* 1-9
- 38 Kusumaningrum AE, Makaba S, Ali E, Singh M, Fenjan MN, Rasulova I, Misra N, Al-Musawi SG, Alsalamy A. A perspective on emerging therapies in metastatic colorectal cancer: Focusing on molecular medicine and drug resistance. *Cell Biochem Funct.* 2024 Jan;42(1)
- 39 Pericay, C.; Fernández Montes, A.; Alonso Orduña, V.; Macías Declara, I.; Asensio Martínez, E.; Rodríguez Salas, N.; Torres, E.; Cacho Lavín, D.; Rodríguez Alonso, R.M.; Falcó, E.; et al. Real-World Outcomes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in Spain: The RWD-ACROSS Study. *Cancers* 2023, 15, 4603.
- 40 Ficha técnica Vectibix (panitumumab), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>
- 41 Ficha técnica Erbitux (cetuximab), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
- 42 Ficha técnica irinotecán, CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- 43 Informe de posicionamiento terapéutico de encorafenib (Braftovi®) en combinación con cetuximab en cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E tras progresión a terapia sistémica previa.
- 44 Chernyl 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). *Annals of Oncology* 26:1547-1573, (2015).
- 45 ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Trifluridine/tipiracil with bevacizumab scorecard. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-382-1>