

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE LONSURF (TRIFLURIDINA/TIPIRACIL) EN CÁNCER GÁSTRICO Y ADENOCARCINOMA DE LA UEG METASTÁTICO PRE-TRATADO

1. RESUMEN

Nombre genérico: Trifluridina/tipiracilo (TAS-102)

Nombre comercial: LONSURF®, *TaihoPharmaceutical Co., Ltd.*, Tokio, Japón.

Estructura química: LONSURF es un fármaco oral citotóxico compuesto por un análogo pirimidina, trifluridina, y un inhibidor de la timidina fosforilasa, tipiracilo hidroclicorido en un ratio molar de 1:0.5 (ratio de peso de 1:0,471)

Indicación aprobada: Lonsurf está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo el adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica que han recibido previamente al menos 2 líneas de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada.

Pronóstico del paciente y parámetros de beneficios que se consiguen.

Para 2018, se estiman un total de 18.1 millones de nuevos casos de cáncer (Globocan)¹ de los que 1.033.000 serán de cáncer gástrico. 783.000 de estos pacientes morirán de la enfermedad (76%). En España y según la SEOM² el cáncer gástrico ocupa el lugar número 11 en incidencia para 2020 con 7577 casos nuevos estimados (mayor incidencia en varones) y una mortalidad de 5053 es decir del 67%. La supervivencia observada y neta a cinco años en el caso del cáncer gástrico sería del 26% en los hombres y del 30% en las mujeres. El mal pronóstico del cáncer gástrico queda bien reflejado en estos datos que muestran claramente la agresividad de esta neoplasia en la que la mayoría de los pacientes se presentan de forma localmente avanzada o metastásica.

En la enfermedad avanzada/metastásica que es la que nos ocupa, los tratamientos de primera y segunda línea están bien establecidos a nivel internacional con algunas diferencias en la población asiática. Las directrices de estas guías están reflejadas más adelante en este documento (Apartado 5.5)

Tras la progresión a una segunda línea, no había en Europa hasta la aprobación del TAS ningún estándar ni terapia aprobada. Metanálisis y/o revisiones sistemáticas³⁻⁵ revisados más adelante también (Apartado 5.2.c) sugieren un beneficio en SG y en PFS con tratamientos de tercera línea en cáncer gástrico metastásico aunque con importante heterogeneidad. Por todo ello y hasta la aprobación del TAS al menos en Europa, el tratamiento estándar de tercera línea del cáncer gástrico metastásico y del adenocarcinoma de la unión era el mejor tratamiento de soporte (BSC).

En este documento evaluamos una nueva opción de tratamiento en esta población (tercera línea de tratamiento) en pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UEG metastásico en base a los datos del fase III de registro (TAGS)⁶

2. TÍTULO: Informe SEOM de evaluación sobre Lonsurf (trifluridina/tipiracil) en cáncer gástrico y adenocarcinoma de la UEG metastásico pre-tratado.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Septiembre 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161096006/FT_1161096006.html

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. Escala ESMO-MCBS v 1.1 de valoración de beneficio clínico⁸.

Resultados del Fase III aleatorizado TAGS⁶:

- Mediana SG en el brazo experimental con TAS: 5.7 meses (95% CI 4.8–6.2)
- Mediana SG en el brazo control con Placebo: 3.6 meses (95% CI 3.1–4.1)
- HR 0.69 [95% CI 0.56–0.85]; unilateral p=0.00029, bilateral p=0.00058.

No mejoría en toxicidad grados 3-4

No mejoría en calidad de vida⁷

Aplicamos los dos componentes de la escala ESMO-MCBS v1.1⁸ Form 2a para estos resultados en la población analizada:

- Terapias no curativas con objetivo principal de Supervivencia Global (SG)
- Mediana de SG con el tratamiento estándar \leq 12 meses.

Aplicación a la escala ESMO-MCBS v1.1 Form 2a⁸:

- Grado 2 sobre 4 (HR > 0.65-0.70 y ganancia de \geq 1.5 meses)
- CdV /Toxicidades Grados 3-4:
 - Muestra el objetivo secundario de CdV una mejoría: No
 - Hay menos toxicidades grados 3-4 (no incluye alopecia, mielosupresión sino más bien nausea, diarrea, astenia etc,) estadísticamente significativas que impacten en el bienestar: No
- Magnitud final ajustada: Grado 2 sobre 5

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

Diseño

El estudio TAGS⁶ es un Fase III internacional multicéntrico, randomizado doble ciego que investiga la eficacia y seguridad de TAS+BSC frente a Placebo+BSC en pacientes con cáncer gástrico metastásico pre-tratados con al menos dos líneas previas para enfermedad avanzada. Consideramos este fase III el correcto y adecuado en este contexto.

Objetivos

El objetivo principal es la SG en la población ITT (507 pts.) que es lo correcto y recomendado y así se comunica. Entre los objetivos secundarios destacan la PFS, la seguridad y tolerancia en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis. También evalúa el tiempo de deterioro según ECOG y la Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario genérico de cáncer EORTC QLQ-C30 y el módulo para cáncer gástrico también de la EORTC QLQ-STO22.

Población incluida

Los criterios de inclusión-exclusión son los adecuados para esta población. Cabe resaltar en este sentido que la definición de las líneas previas para la inclusión en el estudio consideraba como una línea previa de tratamiento el caso de aquellos pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimio-radioterapia o bien aquellos tratados de forma pre y post-operatoria en este caso solo si ambos tratamientos (pre y post) eran con el mismo esquema. En ambos casos se requería que la progresión fuera durante o dentro de los seis meses después de finalizado el tratamiento. El 100% de los pacientes recibieron Platino o Fluorouracilo y entorno al 90% un Taxano. En el caso del Ramucirumab solo el 34% (TAS) o el

32% (Placebo) lo recibieron previamente. De forma cuantitativa el 37% (TAS) - 38% (Placebo) recibieron dos líneas previas, el 40% (TAS) - 35% (Placebo) recibieron tres líneas previas y el 23% (TAS) - 27% (Placebo) recibieron cuatro o más líneas previas.

Otros aspectos de interés en cuanto a las características de los pacientes incluidos:

- Solo el 16% de la población es asiática lo contrario a lo que ocurre en otras fases de registro en población similar en los que la inmensa mayoría de los pacientes son asiáticos.
- El 100% de los pacientes tiene PS 0-1 lo que representa a una minoría de la población con cáncer gástrico metastásico con estas condiciones que son claramente más vulnerables.
- En el 30% de la población el primario es la UEG.
- El 44% tenían realizada gastrectomía previa
- Solo el 33% recibieron ramucirumab previamente

Plan estadístico

El estudio fue diseñado para detectar un HR de muerte de 0.70 (reducción de 30% del riesgo) en el grupo tratado con TAS en comparación con el grupo placebo con un poder del 90% para un error unilateral tipo I de 0.025. La asignación de tratamiento fue 2:1 (507 incluidos; TAS: 337; Placebo: 170).

La SG objetivo principal del estudio fue analizada en la población ITT que es lo correcto incluyendo tanto los valores de p uni y bilateral. De forma pre-planificada se llevó a cabo también un análisis multivariado de Cox de acuerdo a diferentes subgrupos y detallados en el apartado 5.6.c y Figura 1.

Randomización

Se llevó a cabo de forma centralizada 2:1 (TAS:Placebo). Los pts. se estratificaron según la región, edad y ramucirumab previo.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

La calidad de vida (CdV) relacionada con la salud era un objetivo secundario del estudio. En la publicación original del fase III solo comentan que el tiempo medio para el deterioro del ECOG ≥ 2 , fue de 4.3 meses (TAS) vs 2.3 meses (Placebo) ; HR 0.69 [95% CI 0.56–0.85]; $p=0.00053$ bilateral⁶. Los resultados finales de este objetivo secundario de CdV han sido publicados recientemente⁷.

La CdV fue evaluada de forma basal y en cada ciclo mediante la escala EORTC QLQ-C30 y la escala EORTC para cáncer gástrico QLQ-STO22. Los resultados se fijaron tanto en la media de cambios de estas escalas desde el momento basal como en el tiempo al deterioro de la CdV. El corte para los análisis era de 6 ciclos para el grupo TAS y 3 ciclos para el grupo Placebo aunque los cuestionarios completados en ambos grupos se redujo de forma importante con cada ciclo

El resultado final es que No se encontró un deterioro clínico estadísticamente significativo en la puntuación media de la escala QLQ-C30 ni tampoco en otras sub-escalas entre ambos grupos de tratamiento.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Una revisión sistemática y metanálisis reciente³ ha analizado la eficacia y seguridad de una tercera línea o posterior en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico. Los estudios incluidos son siete ensayos clínicos aleatorizados que investigan estos aspectos (mayoría en población asiática) respecto a un tratamiento vs placebo o BSC.

Los resultados muestran que los tratamientos de tercera línea o posteriores, son superiores al placebo o al BSC en términos de SG (HR 0.68; 95% CI: 0.55–0.84) y PFS (HR 0.39; 95% CI: 0.28–0.53). Señalan también que dada la importante heterogeneidad que afecta a los análisis de eficacia, estos resultados deben de ser interpretados con cautela y que van en la misma dirección que otros metanálisis previos^{4,5}.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

El TAS no conlleva ningún biomarcador asociado. Solo podemos mirar en cuanto a resultado de subgrupo el papel de HER-2 y posible beneficio del TAS. En este fase III, en el grupo de pacientes tratados con TAS, el 20% de los pacientes eran HER-2 positivos (16% en el brazo placebo) sin más especificaciones, el 61% negativos (62% en el brazo placebo) y en el 19% no se determinó (22% en el brazo placebo). Estos resultados son los basales es decir previos a la primera línea. El análisis multivariado pre-especificado muestra un mayor

beneficio en la SG del subgrupo HER-2 negativo a favor del TAS (HR 0.62; 0.48 - 0.82) pero no en el subgrupo HER-2 positivo (HR 0.76; 0.44 - 1.31).

A este respecto y como comentan los autores en la discusión de la publicación, entre las limitaciones del estudio se encuentra el hecho de que no todos los pacientes HER2-positivos recibieron terapia anti-HER2 a pesar de que el protocolo requería que lo recibieran previamente al TAS salvo que este tratamiento no estuviera disponible pero las razones por las que no se administró no fueron recogidas. Por otra parte en el 19% (TAS) y 22% (Placebo) el status del HER-2 no fue determinado.

Otro aspecto controvertido en cuanto a este tema es que sabemos que la expresión de HER-2 podría variar a lo largo del tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico HER-2 positivo lo que puede cuestionar el uso de la determinación basal de HER-2 en pacientes pre-tratados de cáncer gástrico.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

- ¿en qué contexto puede ser preferible su utilización (línea, tratamiento previo)?

El contexto preferible es en el de su indicación aprobada es decir tras al menos dos líneas previas para la enfermedad avanzada. En este contexto es una nueva indicación y la única estándar aprobada por la EMA a fecha de hoy en Europa. En la publicación del Fase III TAGS⁶ en el apartado de Métodos (Study design and participants) comenta que se podían incluir también aquellos pacientes incapaces de tolerar su última terapia previa. En la publicación, se especifica también que el tratamiento adyuvante podía considerarse como una línea previa bien en el caso de aquellos pacientes tratados de forma adyuvante con quimioterapia o quimio-radioterapia o bien en aquellos tratados de forma pre y post-operatoria en este caso solo si ambos tratamientos (pre y post) eran con el mismo esquema. En ambos casos se requería que la progresión fuera durante o dentro de los seis meses de finalizado el tratamiento lo que puede significar una posibilidad también para la administración de TAS es decir en un pt. con una de estas dos posibilidades y una primera línea con platino y FU para la enfermedad metastásica.

- ¿qué supone para su uso en líneas posteriores restringir su uso en líneas previas o viceversa?

La administración de TAS más allá de la tercera línea no parece mejorar el beneficio como ilustra el análisis en este sentido del Fase III TAGS en cuanto a líneas previas (Figura 1)

A la inversa, es decir, con menos tratamientos previos es decir en segunda línea y de forma global como ocurre de forma general podría ser más eficaz, pero ello precisaría antes su comparación con el estándar en esa línea previa y no hay datos. En este sentido cabe destacar en cuanto al posicionamiento actual de las guías en cuanto a líneas previas, que solo el 32% (TAS) o 30% (Placebo) recibieron previamente Ramucirumab que se considera un estándar de segunda línea en la enfermedad metastásica. En este caso y al contrario de lo que ocurre al revés, los pts. que no recibieron ramucirumab parecen ir mejor con TAS que los que lo han recibido previamente. (Figura 1).

El nivel de evidencia de estos resultados es el de un análisis de subgrupos que se considera únicamente como generador de hipótesis y por lo tanto de una fiabilidad dudosa sobre todo porque lo contrario también se beneficia sin que sepamos si el beneficio es diferente de forma estadísticamente significativa y menos si es relevante como para llevarlo a cabo en esta situación que evaluamos.

- ¿qué aporta en el conjunto de la trayectoria de la enfermedad?

La población incluida en el Fase III TAGS (PS-0: 36-40% o PS-I: 64%-60%) representa solo un 20% de la población con cáncer gástrico metastásico previamente tratado con al menos dos líneas previas que es más vulnerable y con peor PS. Sin embargo, en pacientes con PS 0 o I y a pesar de que la diferencia numérica en SG es de 2.1 meses a favor del TAS frente a Placebo, el estudio logra su objetivo principal en esta población con tan mal pronóstico que no dispone de un estándar hasta este fase III, lo que es un avance en este sentido aunque la relevancia clínica sea más subjetiva.

- ¿qué fármacos son desplazados por el nuevo tratamiento?

En el cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UEG metastático pre-tratado con dos líneas previas, solo este Fase III conlleva una nueva indicación aprobada por la EMA por lo que no desplaza a ningún otro tratamiento salvo un ensayo clínico.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a.- Aprobaciones EMA / FDA

Tanto la EMA¹⁰ como la FDA aprobaron el TAS en 2019 con la misma indicación.

b.- Guías de práctica clínica internacionales

Las últimas guías de la ESMO¹¹ son de 2016. En pacientes pre-tratados, recomendaba una segunda línea con monoterapia con un taxano (docetaxel, paclitaxel), o con irinotecan, o con ramucirumab este último bien en monoterapia o en combinación con paclitaxel en pacientes con PS 0–1 y nivel de recomendación [I,A] en base a los resultados de fases III. Sin embargo, más allá de la segunda línea no establecía una clara evidencia de beneficio.

Con respecto a estas recomendaciones de 2016 en cuanto a los tratamientos más allá de la segunda línea, el 4 de noviembre de 2019 el Comité de guías de ESMO hace público un eUpdate⁹ sobre estas recomendaciones previas recomendando ahora la administración de TAS en tercera línea en pacientes con PS 0-I es decir en su indicación aprobada [I,A]. En este eUpdate, la ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) para nuevas terapias en cáncer gástrico, cuantifica el beneficio clínico de TAS en su indicación aprobada en base a los datos del fase III TAGS en un valor ESMO-MCBS v1.1 de 3 (Form 2a.).

Finalmente, las guías de ESMO adaptadas a la población asiática¹² son publicadas en 2018 y por lo tanto anteriores al eUpdate de ESMO de noviembre de 2019 recomendando en la población asiática la misma segunda línea que en población europea. En tercera línea o más allá, tanto Apatinib como Nivolumab o Pembrolizumab o TAS-102 pueden ser considerados si están aprobados. Estas recomendaciones de otras terapias diferentes al TAS se deben a los resultados positivos en estudios fase III en esta población¹³⁻¹⁵.

c.- Guía SEOM más reciente

Las guías más recientes de la SEOM son de 2019 publicadas en 2020¹⁶. En el apartado de tratamiento de la enfermedad avanzada y referido a segundas y terceras líneas de tratamiento, considera que entorno al 50% de los pacientes con cáncer gástrico o de la unión están en condiciones en cuanto a PS de recibir una segunda línea y este porcentaje baja hasta el 20% de aquellos en condiciones de recibir una tercera línea.

En cuanto a esta tercera línea, la SEOM considera que en aquellos pacientes con buen PS (0-I) los resultados del estudio fase III TAGS confirman el beneficio de una tercera línea con TAS cuantificándolo con un nivel de evidencia alto y una fuerte recomendación en este grupo de pacientes en los que no hay otro tratamiento aprobado en Europa.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Un estudio reciente sobre el coste-efectividad (rentabilidad) del tratamiento con TAS en la tercera línea o superior de pacientes con cáncer gástrico avanzado, sugiere que este no es coste-efectivo desde la perspectiva del pagador Americano en donde el sistema de salud es muy diferente al nuestro. Estima mediante un modelo de Markov desarrollado a partir de los resultados del fase III TAGS una ganancia de 0.06 QALYs por una relación costo-efectividad incremental (ICER) de 986,333\$ por QALY¹⁷.

Balance entre beneficio y toxicidad

El perfil de toxicidad del tratamiento con TAS en esta población es muy similar al bien conocido con el mismo tratamiento y esquema en una población similar de pts. pero con otro primario digestivo, el cáncer colorrectal metastásico.¹⁸ En el fase III TAGS los pacientes tratados con TAS presentaron una toxicidad de cualquier causa Grado 3 o superior en el 80% de los casos (58% en el grupo placebo). Como en el cáncer colorrectal, el grado 3-4 más frecuente en el grupo tratado con TAS fue la neutropenia (34%) con solo un 2% de fiebre neutropénica. Los acontecimientos adversos de cualquier causa se produjeron en el 43% de los pacientes tratados con TAS (42% en el grupo placebo). Una muerte relacionada con el tratamiento se produjo en ambos grupos.

Estamos hablando de una nueva indicación en la que no había estándar aprobado en Europa, que el beneficio en SG que es el objetivo principal del estudio se consigue y que el perfil de toxicidad es globalmente similar al experimentado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya indicación está también aprobada tanto por EMA como FDA y con un beneficio similar en poblaciones similares aunque de diferentes primarios digestivos. No se aprecian nuevas toxicidades y el manejo es aceptable por lo que el balance riesgo / beneficio se considera positivo en esta población con PS0-I.

c.- Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

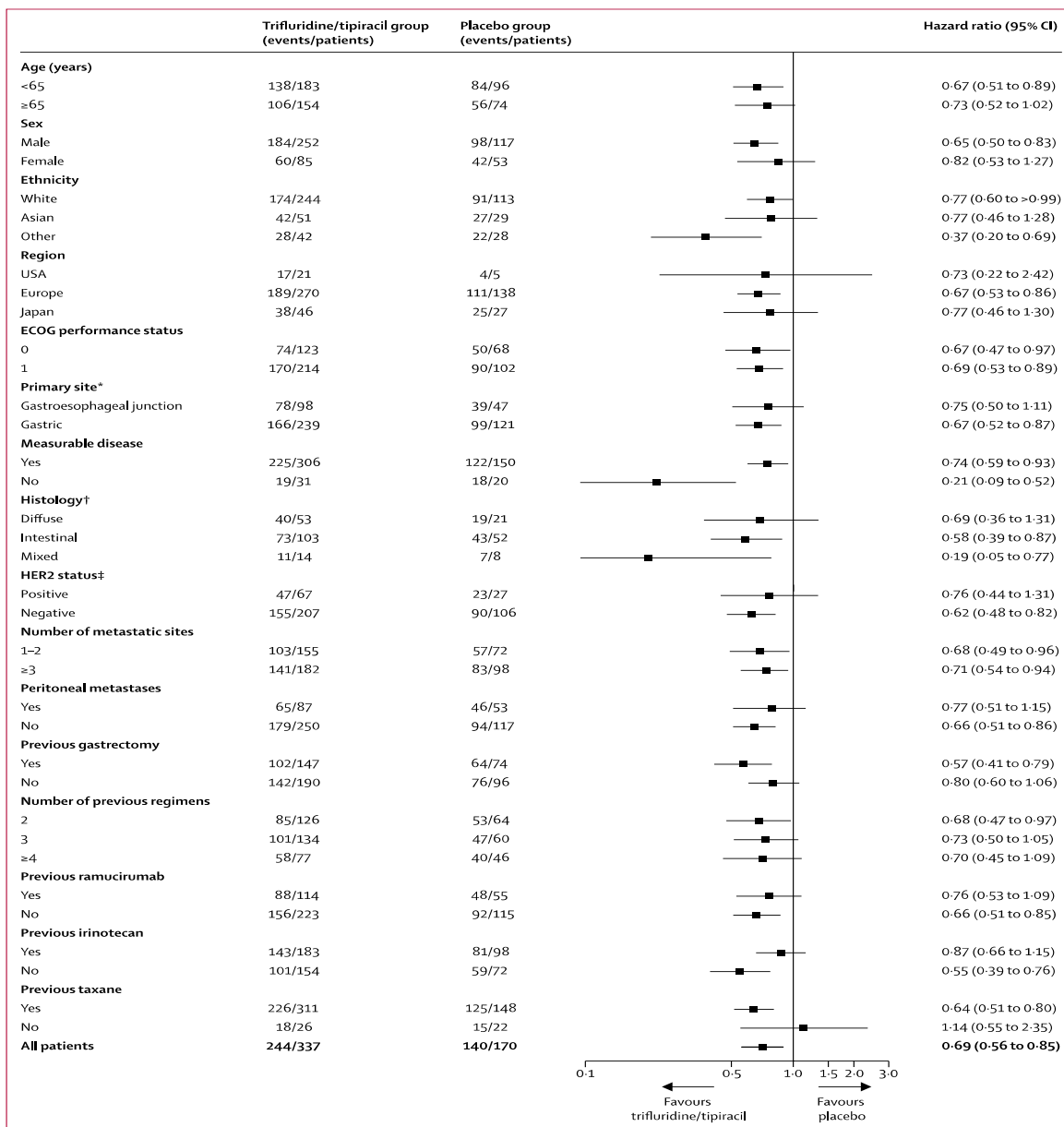
El análisis de subgrupos que se comunica en el fase III se muestra en la Figura 1. Había una estratificación por región (Japón vs resto del mundo), ECOG 0 vs 1, y tratamiento previo con ramucirumab (si vs no). De forma global y con las importantes limitaciones interpretativas, todos los subgrupos se benefician del tratamiento con TAS vs Placebo aunque en algunos casos con una tendencia menor.

Una de las variables de la Figura 1, se refiere a la gastrectomía previa y el beneficio del TAS vs Placebo. Este dato ha sido publicado recientemente de forma independiente.¹⁹ Se trata de un análisis pre-planificado pero no dimensionado para significación estadística que sugiere que los pacientes con gastrectomía previa se benefician en SG del tratamiento con TAS vs Placebo (HR 0.57 95%IC 0.41 – 0.79) y que los que no han tenido una gastrectomía previa, también mejoran con el TAS pero este beneficio es menos pronunciado (HR 0.80 95%IC 0.60 – 1.06). Los análisis de Cox no identificaron la gastrectomía previa como un factor asociado con SG con el tratamiento con TAS.

La publicación analiza también la toxicidad en función de gastrectomía previa o no. En los pacientes tratados con TAS los eventos grado 3 o superiores fueron del 84.1% en el grupo gastrectomizado y del 76.3% en los no previamente gastrectomizados. El 44.1% de los primeros y el 26.3% de los segundos presentaron neutropenia grado 3 o superior sin que se conozca una clara explicación y en general en línea con lo publicado a este respecto. Estos datos tomados en el contexto sugieren un mayor beneficio y menor tolerancia del TAS en los pacientes gastrectomizados tratados en el fase III. Con las mismas o mayores limitaciones se podrían considerar los demás subgrupos referidos en la Figura 1.

Estos análisis de subgrupos en base a las características demográficas y de la enfermedad no identifican ninguno de estos como factores predictivos de SG en el análisis multivariado (p de interacción ≥ 0.24) (Figura 1).

Figura 1: Supervivencia Global por subgrupos Fase III TAGS



5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Se trata de una nueva indicación en una situación huérfana en Europa y por lo tanto si puede considerarse una innovación en ese sentido.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Los datos de CdV ya han sido comentados en el apartado 5.2.b no habiéndose encontrado diferencias en cuanto a variación en las escalas utilizadas entre los dos grupos (TAS / Placebo)⁷. Por otro lado el tiempo medio para el deterioro del ECOG ≥ 2 , fue de 4.3 meses (TAS) vs 2.3 meses (Placebo) ; HR 0.69 [95% CI 0.56–0.85]; p=0.00053 bilateral.

En base a estos datos no parece que el impacto en cuidadores con referencia a los datos de CdV vayan a ser muy diferentes entre los tratados con TAS o Placebo.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

A pesar de que la neutropenia grados 3-4 es la toxicidad más frecuente del fase III, el TAS no conlleva el uso de fármacos de soporte tipo factores de crecimiento que no se aplican en esta población con estos tratamientos. Tampoco parece mayor hospitalización (ingresos) por esta toxicidad dado que la neutropenia febril es solo del 2%. Si es posible que su administración en la vida real se haga en pacientes con peor PS (2) y más vulnerables que los incluidos en el estudio con posibles resultados de toxicidad más severa.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

La estimación de pts. metastáticos con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UEG tratados con dos líneas previas y en condiciones en cuanto a PS de 0-I de recibir una tercera línea se sitúa en torno al 20% del total de pts. con estas características por lo que representan una minoría¹⁶.

En cuanto al beneficio y en la ausencia de datos de vida real, se espera que sea similar al descrito en el Fase III (PS 0-I). Sin embargo, es posible que en vida real puedan variar sobre todo en aquellos pts. que se traten y que sean más vulnerables (PS \geq II, ancianos).

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

En cuanto a su posicionamiento es decir en la indicación aprobada, los datos del fase III TAGS se pueden considerar suficientes para establecer un nuevo estándar en Europa en donde no disponíamos de ninguna otra alternativa aprobada.

La toxicidad es similar y sin nuevas alteraciones a la bien conocida en cáncer colorrectal metastásico pretratado que es la otra indicación del TAS. La neutropenia grados 3-4 (34%) es la más frecuente y manejable con una incidencia del solo 2% de fiebres neutropénicas. El análisis de CdV ya comentado en el apartado 5.2.b no mostró diferencias entre el TAS y placebo.

No disponemos de estudios de vida real para comparar de forma indirecta el beneficio que se comunica en el fase III en esta población con PS 0-I. Los análisis de subgrupos podrían ser de utilidad para conocer mejor los pts. que más se benefician, pero estos análisis de subgrupos son básicamente generadores de hipótesis y el desarrollo de estudios prospectivos para confirmarlos o no en esta población son muy poco probables.

6. CONCLUSIONES

- Tanto la EMA como la FDA han considerado positivo el fase III TAGS y han aprobado la administración de TAS-102 en pacientes adultos con PS 0-I y cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UEG metastático y con al menos dos líneas previas de tratamiento. A su vez, tanto la ESMO como la SEOM recomiendan en sus guías este nuevo tratamiento en una nueva indicación en Europa donde no había un estándar previo otro que el BSC.
- Esta nueva aprobación en una indicación huérfana en Europa, se dirige a pts. con PS 0-I que representan una minoría de los pts. con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión metastáticos y que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico pues en vida real la mayoría de estos pts. son más vulnerables y con PS \geq 2.
- El perfil de tolerancia es aceptable y similar al observado en la otra indicación aprobada del TAS-102 en cáncer colorrectal con un cociente riesgo-beneficio positivo teniendo en cuenta la población estudiada (PS 0-I).
- Los resultados sobre la CdV (objetivo secundario) no han demostrado diferencias significativas entre TAS y Placebo
- Resultados ya publicados de fases III alguno ya establecido en población asiática y otros más recientes y pendientes de aprobación, introducen nuevas alternativas con inmunoterapia tanto en

primera línea como en posteriores que pueden alterar la secuencia del tratamiento del cáncer gástrico o del adenocarcinoma de la UEG metastásicos y en particular en pacientes con inestabilidad microsatélites.

- **Cuando proceda, debe incluir una propuesta de evaluaciones (método de evaluación y momento de las evaluaciones) dirigida a facilitar la toma de decisiones para evitar prolongar tratamientos no eficaces.**

Cuando se administre TAS en esta nueva indicación en vida real, los pts. deberían realizar un TAC de evaluación cada 8 semanas es decir cada dos ciclos como ocurre en el estudio de registro TAGS para evitar prolongar el tratamiento en caso de progresión.

7. RECOMENDACIONES FINALES

El estudio fase III TAGS está bien diseñado y desarrollado y cumple su objetivo principal de beneficio estadísticamente significativo en SG en la población ITT a favor de TAS-102 frente a Placebo lo que implica un nuevo estándar en una nueva indicación. La ganancia absoluta de 2.1 meses en la mediana de SG a favor del TAS en esta situación (cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UEG metastásicos con al menos dos líneas previas), es estadísticamente significativa y clínicamente relevante, aunque esto último es más subjetivo y puede variar según la agencia reguladora que lo evalúe.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68(6), 394–424 (2018). Global CancerStatistics 2018
- 2.- Las cifras del cáncer en España 2020. www.seom.org
- 3.- Alessandro Rizzo, Veronica Mollica, Angela Dalia Ricci et al. Third- and later-line treatment in advanced or metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* (2019) 16(2), 4409–4418
- 4.- Zheng Y, Zhu XQ, Ren XG. Third-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96(24), e6884 (2017).
- 5.- Chan WL, Yuen KK, Siu SW et al. Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 116, 68–81 (2017).
- 6.- Kohei Shitara, Toshihiko Doi, Mikhail Dvorkin et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437–48
- 7.- Josep Taberero, Maria Alsina, Kohei Shitara et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *GastricCancer* (2020) 23:689–698 <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01053-9>
- 8.- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340–2366.
- 9.- eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. ESMO Guidelines Committee. Published: 4 November 2019. www.esmo.org

- 10.- EMA. 25 July 2019. EMA/479870/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- 11.- E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw350
- 12.- K. Muro, E. Van Cutsem, Y. Narita et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology* 30: 19–33, 2019 doi:10.1093/annonc/mdy502 Published online 22 November 2018
- 13.- Yoon-Koo Kang, Narikazu Boku, Taroh Satoh et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–71
- 14.- Jin Li, Shukui Quin, Jianming Xu et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol* 2016 May 1;34(13):1448-54. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5995. Epub 2016 Feb 16.
- 15.- Shitara K, Ozguroglu M, Bang Y-J et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133
- 16.- M. Martin Richard, A. Carmona Bayonas, Ana. B. Custodio et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clinical and Translational Oncology* (2020) 22:236–244 <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02259-9>
- 17.- K. Zhou, J. Zhou, M. Zhang et al. Cost-effectiveness of triuridine/tipiracil (TAS102) for heavily pretreated metastatic gastric cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02127-6>
- 18.- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909–19
- 19.- David H. Ilson, Josep Taberero, Aliaksandr Prokharau et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients With Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):e193531. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3531. Published online October 10, 2019

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Advisory Role / Speaking:

AbbVie, Amgen, Bayer, BMS, Merck, MSD, Roche, Sanofi, Servier, Systemex

10. ANEXOS

No hay