

1. **TÍTULO:** Triflurina/tipiracilo combinado con bevacizumab en Cáncer Colorrectal Refractario.

2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

- a. Nombre del fármaco :Trifluridina/tipiracilo (lonsurf®) y bevacizumab (avastin®)
- b. Indicación: Cáncer Colorrectal metastásico refractario que ha recibido dos tratamientos previos de quimioterapia incluyendo fluoropirimidinas,oxaliplatino, irinotecán, terapias anti-VEGF y/o anti-EGFR.
- c. Dosificación: Trifluridina/tipiracilo a dosis de 35 mg/m² cada 12 horas días 1 - 5 y días 8 -12 cada 28 días y bevacizumab 5mg/kg días 1 y 15 cada 28 días.
- d. Ausencia de biomarcador predictivo de respuesta.
- e. Aprobación por FDA en agosto 2023 y aprobación por EMA (CHMP) en junio 2023 y aprobación final en septiembre 2023. Catalogado con una ESMO-MCBS v1.1, scorecard versión 1 , forma 2a, con objetivo de supervivencia global (SG) en base al estudio SUNLIGHT, con una ganancia de 3.3 meses (HR 0.61), en terapias no curativas de 4.¹
- f. La combinación de trifluridina/tipiracilo y bevacizumab ha demostrado un beneficio estadístico estadísticamente y clínicamente significativo en términos de SG frente a trifluridina/tipiracilo en monoterapia en pacientes que han recibido dos líneas de quimioterapia previas, con 10.8 meses para el tratamiento experimental frente a 7.5 meses para el brazo de trifluridina/tipiracilo (HR 0.61 IC 95% 0.49-0.77,p<0.001).²

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Marzo 2024

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en términos de incidencia en España, esperándose en 2023 una incidencia de 42. 721 casos en nuestro medio.³

Un 15-30% van a debutar en etapa metastásica y aproximadamente un 20-50% de los pacientes en etapas localizadas desarrollarán metástasis, siendo las localizaciones más frecuentes el hígado, pulmón , peritoneo y los ganglios a distancia.^{4,5}

La toma de decisiones en el tratamiento de primera línea procede de la combinación de diferentes factores dependientes de características moleculares inherentes al tumor, la localización tumoral diferenciando colon derecho (desde ángulo esplénico hasta colon ascendente) y colon izquierdo (desde recto hasta ángulo esplénico) y características inherentes al propio paciente que incluyen su estado funcional, añosidad y las comorbilidades asociadas.

Nos encontramos ante una enfermedad molecularmente heterogénea cuyo tratamiento va a establecerse en función de la presencia de diferentes alteraciones moleculares.^{4,5}

De este modo la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR) , condición que condiciona una hipermutabilidad y una alta infiltración linfocitaria establece como estándar en primera línea el tratamiento con pembrolizumab, fármaco inmunoterápico.⁶

En aquellos pacientes con ausencia de la condición mencionada (MSI-H/dMMR) es precisa la determinación del estatus mutacional de los biomarcadores RAS y BRAF, así aquellos pacientes localizados en colon izquierdo y con ausencia de mutación en dichos biomarcadores son candidatos a un tratamiento de combinación de dobletes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas y oxaliplatino o irinotecán combinado con fármacos anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) o bien la misma combinación en colon derecho cuando el objetivo terapéutico sea la reducción tumoral.

En aquellos pacientes con la presencia de mutaciones en RAS/BRAF o localizados en colon derecho el tratamiento recomendado es la combinación de los dobletes citotóxicos mencionados combinados con bevacizumab, fármaco anti- VEGF. La utilización de tripletes de citotóxicos con bevacizumab puede considerarse también en este contexto.

Finalmente en pacientes frágiles, añosos o con comorbilidades importantes la combinación de monoterapias con fluoropirimidinas y fármacos anti-VEGF o anti-EGFR en función de la localización es la estrategia más adecuada.^{4,5}

El tratamiento de segunda línea de cáncer colorrectal, va a venir determinado por el empleo o no en primera línea de inmunoterapia en pacientes dMMR/MSI-H pudiendo contemplarse en dicho contexto la inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab. Por otro lado en población BRAF mutada se recomienda el empleo de encorafenib y cetuximab, estrategia no financiada en nuestro medio y en aquellos con la presencia de mutaciones en RAS se recomienda el empleo de del doblete con quimioterapia no empleado previamente en primera línea pudiendo combinarse con fármacos anti-VEGF (bevacizumab con cualquier citotóxico y dobletes de FOLFIRI combinados o no con bevacizumab, ramucirumab o aflibercept).

En el caso de ausencia de mutación en RAS/BRAF y en caso de no haberse empleado previamente fármacos anti-EGFR el empleo del doblete de quimioterapia no utilizado previamente con fármacos anti-EGFR, considerándose fármacos anti-VEGF con dobletes citotóxicos cuando se ha empleado previamente panitumumab o cetuximab.^{4,5}

Con estas estrategias de combinación la expectativa vital de nuestros pacientes oscila entre 24 a 36 meses.

Sin embargo, nos encontramos que cada vez los pacientes alcanzan en mejor estado funcional y en mayor porcentaje tratamientos en terceras líneas y sucesivas, representando un reto en el momento actual disponer de tratamientos eficaces en este contexto.

Centrándonos en terceras líneas y sucesivas disponemos de diferentes opciones testadas con diferentes niveles de evidencia que diferenciaremos en dos subgrupos, por un lado tratamientos establecidos en función de biomarcador y tratamientos sin biomarcador.

Si nos centramos en tratamientos no dirigidos por biomarcador, tanto regorafenib como trifluridina/tipiracilo como fruquintinib han demostrado un beneficio frente a placebo en pacientes refractarios en términos de SG , incluyendo pacientes que hubiesen recibido al menos dos líneas de tratamiento en diferentes ensayos fase III (RECOURSE, CORRECT y FRESCO-2).⁷⁻⁹

Si nos centramos en ensayos clínicos establecidos mediante biomarcador , en tercera línea se pueden considerar para población BRAF mutada combinaciones de encorafenib y cetuximab en base a los resultados del estudio BEACON, si dicha combinación no se ha

empleado previamente en segunda línea, estudio Fase III que incluyó un 35% de pacientes en tercera línea, pero opción no financiada en nuestro país.¹⁰

Finalmente otra opción a considerar derivada de sendos estudios Fase III en pacientes sin recepción previa de fármacos anti-EGFR son combinaciones de irinotecán/cetuximab o panitumumab en monoterapia en población RAS no mutada específicamente, situación infrecuente en nuestro medio.^{11,12}

Disponemos a su vez de diferentes alternativas, no financiadas en nuestro medio y con evidencia que procede de estudios Fase II y de nuevo en población refractaria que incluye pacientes en tercera línea y sucesivas. Así se pueden considerar en población con amplificación de Her 2 terapias antiHer2 (trastuzumab, lapatinib, tucantinib).^{4,5}

El objeto de este informe se centra en el posicionamiento de trifluridina/tipiracilo combinado con bevacizumab específicamente en pacientes que hubiesen recibido dos líneas de quimioterapia citotóxica y sin biomarcador predictivo de respuesta.

5. EFICACIA

La eficacia de la combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab frente a trifluridina/tipiracilo, fue evaluada en el estudio Fase III SUNLIGHT. Dicho estudio presentaba como objetivo principal la SG y como objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión (SLP) , tasa de respuestas (TR), la calidad de vida, incluyendo el tiempo a deterioro de ECOG 0/1 hasta 2 y la seguridad.

Se incluyeron un total de 246 pacientes en cada rama del estudio, que no hubiesen recibido más de dos líneas de tratamiento que incluyesen oxaliplatino, irinotecán , fluorouracilo y un fármaco anti-VEGF o anti-EGFR, con ECOG 0 o 1 en progresión de su enfermedad o que hubiesen experimentado efectos secundarios inaceptables a dichos tratamientos. El tratamiento se administró hasta progresión, toxicidad o retirada del consentimiento y los objetivos fueron evaluados en la población por intención de tratar (ITT).

Destaca la inclusión de una población representativa de la población habitual en cáncer colorrectal refractario con una edad media de la población de 62 años, un 87.4% de raza blanca, un 69% de pacientes con mutación en RAS y con un 57% de la población con un intervalo ≥ 18 meses desde el diagnóstico de enfermedad metastásica , lo que da validez externa al estudio referenciado. Destaca un mayor porcentaje de pacientes RAS mutados que en vida real.

Un 72% de los pacientes había recibido fármacos anti-VEGF (47.8% recibieron bevacizumab como tratamiento de primera línea, 43.9% como parte del tratamiento de segunda línea y un 20.3% en ambos esquemas tanto de primera como de segunda línea). Tal y como se ha mencionado es un estudio positivo en su objetivo principal. Con un seguimiento de 14.2 meses se obtiene una SG de 10.8 meses (IC 95% 9.4-11.8) para el brazo experimental frente a 7.5 meses para el brazo control (IC 95% 6.3-8.6) con una HR de 0.61 (IC 95% 0.49-0.77 $p < 0.001$), encontrándose vivos el 77% de los pacientes a los 6 meses en el brazo experimental frente al 61% en el brazo de trifluridina/tipiracilo. La SLP mediana fue de 5.6 meses para el brazo experimental (IC 95% 4.5-5.9) frente a 2.4 meses para la monoterapia (IC 95% 2.1-3.2) con una HR de 0.44 (IC 95% 0.36-0.54, $p < 0.001$). Estos hallazgos positivos se encontraron en todos los subgrupos de pacientes estudiados, destacando una especial mención en aquellos pacientes que recibieron bevacizumab previamente (HR 0.72 IC 95% 0.56-0.92) para el brazo experimental en términos de SG frente a aquellos que no lo recibieron (HR 0.40 IC 95% 0.25 -0.63).

Se demostró una TR de 6.1% en el brazo de combinación frente a 1.2% en la monoterapia (IC 95% 0.3-3.5). El tiempo a deterioro del ECOG ≥ 2 fue significativamente superior para el brazo de combinación (9.3 vs 6.3 meses HR 0.54 IC 95% 0.43-0.67, $p < 0.001$), así como el deterioro del estado general (8.5 vs 4.7 meses HR 0.50 IC 95% 0.38-0.65, $p < 0.001$).

El análisis de los resultados publicados concluye que la combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab es superior a la monoterapia con trifluridina/tipiracilo en pacientes con carcinoma colorrectal refractario en términos de SG, y SLP, con un incremento en el tiempo a deterioro del ECOG y de la calidad de vida en general, sin encontrarse diferencias en los análisis de subgrupos preespecificados, incluyendo la recepción previa de antiangiogénicos.

En el momento de publicación de este informe no disponemos de la comunicación de los resultados de calidad de vida.

6. SEGURIDAD

En el momento del análisis la mediana de duración de tratamiento fue de 5 meses (rango 0.1-18.5) para el brazo de combinación frente a 2.1 meses en el brazo de monoterapia (rango 0.6-14.3). En términos de seguridad se comunicaron secundarismos en el 98% ,

siendo mayores o iguales a grado 3 en el 72.4% de pacientes del brazo de combinación frente a 69.5% en el brazo de monoterapia. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la neutropenia, las náuseas y la anemia para ambos grupos de tratamiento siendo ligeramente superiores para el brazo de combinación tal y como se expone en la tabla 1. El evento más frecuente en el grupo de combinación fue la hipertensión (HTA) siendo del 10.2% frente al 2% en el brazo de monoterapia. Hubo un número similar de discontinuaciones en ambos grupos, siendo del 12.6%.

No se comunicaron muertes tóxicas y hubo reducciones de dosis en el 16.3% en el brazo de combinación frente a 12.2% en el brazo de monoterapia, con retrasos de dosis en el 69.5% frente al 53.3%.

Tabla1. Efectos secundarios más relevantes.

Evento	Trifluridina/tipiracilo Bevacizumab (n:246)		Trifluridina/Tipiracilo (n:246)	
	Cualquier grado	Grado 3 o 4	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Neutropenia	153 (62.2)	106 (43.1)	126 (51.2)	79 (32.1)
Náusea	97 (37)	4 (1.6)	67 (27.2)	4 (1.6)
HTA	25 (10.2)	14 (5.7)	5 (2)	3 (1.2)
Astenia	60 (24.4)	10 (4.1)	55 (22.4)	10 (4.1)
Anemia	71 (28.9)	15 (6.1)	78 (31.7)	27 (11)
Diarrea	51 (20.7)	2 (0.8)	46 (18.7)	6 (2.4)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

- Aprobación EMA: en Junio 2023 se obtuvo una opinión positiva por el CHMP de EMA.
- Escala de beneficio clínico: ESMO-MCBS v1.1, scorecard versión 1. Form 2a. Objetivo principal SG en base al estudio SUNLIGHT, con una ganancia de 3.3 meses (HR 0.61), en terapias no curativas, se obtiene una puntuación de 4, encontrándose en el momento de la publicación de este informe los resultados de calidad de vida.
- Aprobación FDA: Agosto 2023.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab ha demostrado un beneficio tanto clínica como estadísticamente significativo frente a trifluridina /tipiracilo en términos de SG y SLP en el estudio SUNLIGHT, así como un mayor control de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hubiesen recibido dos líneas de tratamiento citotóxico estándar y que se encontrasen en progresión o que hubiesen experimentado una toxicidad inaceptable al mismo. A su vez demuestra un incremento hasta el deterioro del estado general y deterioro del ECOG 0/1 a 2, a expensas de un incremento de las tasas de neutropenia y de HTA. Sin embargo no se documentó un mayor porcentaje de neutropenia febril. Se demostró un beneficio en todos los grupos preestablecidos, incluyendo aquellos pacientes que hubiesen recibido antiangiogénico previamente, reforzando la hipótesis que indica que el mantenimiento de la antiangiogénesis en cáncer colorrectal refractario más allá de dos líneas de antiangiogénesis previa.

Estamos ante un estudio de tercera línea mayoritariamente , dado que un 93% de los pacientes en el brazo de combinación y el 91.1% de los pacientes en el brazo de monoterapia habían recibido dos líneas previas. Una de las debilidades del estudio es el desconocimiento de los pacientes que iniciaron esta tercera línea por toxicidad, y no en el seno de una progresión tumoral. Por otro lado otra de las debilidades del estudio es el desconocimiento de los resultados del estudio de calidad de vida efectuado en el seno del estudio.

Nos encontramos ante un estudio que carece de biomarcador pero que posiciona a esta combinación específicamente en tercera línea al centrarse específicamente en esta población y comparándose con un brazo de tratamiento activo , al contrario de lo que acontece en los diferentes estudios pivotaes en cáncer colorrectal refractario, que se compararon con placebo.

Comparándonos con las diferentes opciones disponibles en tercera línea y sucesivas en población sin biomarcador disponible disponemos de los resultados del estudio RECURSE que evaluó trifluridina/tipiracil frente a placebo en cáncer colorrectal refractario ,obteniendo un beneficio en SG con una HR de 0.68 (IC 95% 0.58 - 0.81, $p < 0.001$), incluyendo únicamente un 18% de pacientes que hubiesen recibido tratamiento en tercera línea, siendo el mayor porcentaje de la población en cuarta línea y sucesivas. Dicho agente cuenta con un posicionamiento ESMO-MCBS v1.1 de 3.⁷ Por otro

lado regorafenib fue comparado con placebo en el estudio CORRECT demostrando un beneficio en SG con una HR de 0.77 (IC 95% 0.64-0.94, $p=0.0052$) , recibiendo tratamiento específicamente en tercera línea un 27% de los pacientes incluidos. Dicho fármaco está posicionado con un ESMO-MCBS v1.1 de 1. ⁸ Recientemente fruquintinib ha sido comparado con placebo de nuevo en pacientes con cáncer colorrectal refractario, demostrando a su vez beneficio en SG con una HR de 0.66 (IC 95% 0.55-0.80, $p<0.0001$), incluyendo específicamente pacientes en cuarta línea o sucesivas .Dicho fármaco cuenta con una ESMO-MCBS v1.1 de 3. ⁹

Centrándonos en tratamientos de tercera línea dirigidos por biomarcador únicamente disponemos del estudio BEACON que evaluó encorafenib/cetuximab frente a encorafenib/cetuximab y binimetinib frente a dobles de quimioterapia basados en irinotecán y que incluyó un 35% de pacientes en tercera línea y podría ser una alternativa al tratamiento expuesto dirigido a biomarcador, sin embargo dicha combinación no dispone de financiación en nuestro medio, al demostrar a su vez beneficio en SG con independencia de la línea en que se administre. Dicha combinación cuenta con un ESMO.MCVS v1.1 de 4. ¹⁰

Finalmente en población con ausencia de mutación en RAS y no tratada previamente con fármacos anti-EGFR disponemos de dos estudios tanto con panitumumab como con irinotecán/cetuximab que demostraron impacto en SLP y podrían ser una alternativa a la combinación expuesta siempre y cuando no hubiesen recibido estos fármacos previamente.

Finalmente otros tratamientos evaluados específicamente en tercera línea y sucesivas, dirigidos por biomarcador (Her 2, NTRK) disponen únicamente de evidencia proporcionada de estudios Fase II, con lo que no pueden establecerse comparaciones con el estudio SUNLIGHT. ^{4,5}

Con todo lo expuesto , el posicionamiento SEOM derivado de los resultados del estudio SUNLIGHT ubica la combinación de trifluridina/tipiracilo con bevacizumab en el tratamiento de tercera línea del cáncer colorrectal refractario o intolerante a tratamientos previos consistentes en fluorouracilo , irinotecán, oxaliplatino y fármacos anti-VEGF o anti-EGFR, dado el beneficio de SG,SLP y la presencia de una toxicidad manejable.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-382-1>
2. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1657-1667.
3. https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.
5. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 May 3. doi: 10.1007/s12094-023-03199-1. Epub ahead of print. PMID: 37133732.
6. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
7. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19.
8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
9. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023 Jul 1;402(10395):41-53.
10. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284.
11. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.

12. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45.

13. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Honorary fees: Servier, Amgen, Merck, Roche, Bayer, Lilly, Pierre-Fabre, AstraZeneca.