

1. **TÍTULO:** Fruquintinib en el tratamiento de pacientes de Cáncer Colorrectal Metastásico tras progresión o intolerancia a terapia estándar.

2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

- a. Nombre del fármaco: Fruquintinib (Fruzaqla®)
- b. Indicación: cáncer colorrectal metastásico tras progresión a las terapias estándar disponibles (quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, fármacos antiVEGF y antiEGFR) y que hayan progresado o sean intolerantes al tratamiento con trifluridina-tipiracilo o regorafenib.
- c. Dosificación: 5mg vía oral una vez al día durante 21 días cada 28 días.
- d. Ausencia de biomarcador predictivo de respuesta.
- e. Aprobación EMA en junio de 2024 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados con terapias estándar disponibles, como quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, fármacos antiVEGF y antiEGFR y que hayan progresado o sean intolerantes al tratamiento con trifluridina-tipiracilo o regorafenib.

Calificado por la escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO-MCBS) v.1.1 de 3.

Aprobado por FDA en noviembre de 2023 para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que hayan sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia antiVEGF y, si es de tipo RAS *wild-type* y medicamento apropiado, una terapia antiEGFR.

3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME**

Agosto 2024

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en incidencia en España (se estima que afectará a 44.294 personas en 2024) y representa la segunda causa de mortalidad por cáncer (más de 15.000 fallecimientos por cáncer colorrectal en 2022)¹.

El principal factor pronóstico en el cáncer colorrectal lo constituye el estadio en el momento del diagnóstico. Entre un 15-30% de los pacientes se diagnosticarán en estadio metastásico y, entre un 20-50% de los pacientes diagnosticados en estadios localizados acabarán desarrollando metástasis en su evolución. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son la afectación hepática, pulmonar, peritoneal y ganglionar. La enfermedad metastásica, la mayoría de las veces no es curable y la mediana de supervivencia no supera los 30 meses².

La decisión terapéutica en el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) viene determinada, principalmente, por factores inherentes al paciente (estado general, edad o comorbilidades), el objetivo terapéutico, la localización del tumor primario (colon derecho o colon izquierdo) o las características moleculares del tumor (estatus RAS, BRAF, dMMR/MSI o HER2)²⁻⁴.

La quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan en combinación con agentes antiVEGF o antiEGFR, en función de las características moleculares y/o lateralidad del tumor primario, constituyen el tratamiento estándar de primera línea del CCRm. Excepto en el CCRm MSI/dMMR donde el tratamiento con inmunoterapia es de elección^{2,3}.

La elección de la primera línea condiciona la elección de las líneas subsiguientes y, a menudo, es el *continuum of care* lo que incrementa la supervivencia de los pacientes⁵. Es bien conocido que la supervivencia es mayor a mayor número de líneas terapéuticas recibidas.

Clásicamente, entre el 30-40% de los pacientes eran elegibles para recibir una tercera línea, sin embargo este porcentaje ha aumentado a medida que se han incorporado nuevas estrategias y, en algunos estudios recientes, se reportan cifras superiores al 30% de pacientes que reciben cuartas líneas de tratamiento^{2,6,7}.

En el contexto de la enfermedad refractaria, en tercera línea y sucesivas, disponemos de distintas opciones terapéuticas que podemos diferenciar entre terapia dirigida por biomarcador o sin biomarcador.

Entre las opciones para todos los pacientes (no dirigidas por biomarcador) nos encontramos con regorafenib⁸, trifluridina-tipiracilo⁹ y, más recientemente, la combinación de trifluridina-tipiracilo con bevacizumab¹⁰ que constituye el esquema de elección en pacientes que han progresado o son intolerantes a terapia estándar, basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan en combinación con agentes antiVEGF o antiEGFR.

No obstante la heterogeneidad molecular del CCRm hace que la presencia de determinados biomarcadores con accionabilidad mediante terapia dirigida cobren cada vez más importancia y constituyan opciones terapéuticas que contribuyen a mejorar el pronóstico de los pacientes con CCRm. Sirvan de ejemplo, la combinación de encorafenib y cetuximab

en pacientes con mutación en BRAF¹¹, el retratamiento con fármacos antiEGFR (en población RAS nativa) o la terapia dirigida a HER2 o frente a la mutación G12C de KRAS².

El fármaco objeto de esta revisión, fruquintinib (Fruzaqla®), es un inhibidor selectivo de la tirosin quinasa del VEGFR-1, 2 y 3, con efectos antitumorales resultantes de la supresión de la angiogénesis tumoral¹².

5. EFICACIA¹³

La eficacia de Fruquintinib fue evaluada en el estudio fase III, FRESCO-2 que es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (124 centros de 14 países de todo el mundo). Incluyó pacientes con CCRm y ECOG PS 0-1 que progresaron durante o fueron intolerantes a trifluridina-tipiracilo y/o regorafenib. Los pacientes debían haber sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia antiVEGF, una terapia antiEGFR (en tumores RAS nativo), inmunoterapia (en tumores MSI/dMMR, si el tratamiento estaba disponible) y un inhibidor de BRAF (en tumores con mutación BRAF^{V600E} si la terapia estaba disponible).

Los pacientes se aleatorizaban (2:1) a recibir fruquintinib (capsula de 5mg) vía oral diariamente o placebo, durante 21 días en ciclos de 28 días (7 días de descanso), en ambos casos en combinación con terapia de soporte. Los pacientes se estratificaron por terapia previa (regorafenib vs trifluridina-tipiracilo (TAS102) vs regorafenib y TAS102), por el estado de RAS (nativo vs mutado) y por la duración de la enfermedad metastásica (≤ 18 meses vs > 18 meses)¹⁴.

El tratamiento se continuó hasta progresión, toxicidad inaceptable o decisión del investigador o del paciente. El *crossover* entre ambos brazos de tratamiento no estaba permitido.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG). Como objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), la tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de control de enfermedad (TCE), la duración de la respuesta y la seguridad. Otros objetivos secundarios incluyeron análisis de calidad de vida, farmacocinética y farmacodinámica y consumo de recursos.

Entre el 12 de agosto de 2020 y el 2 de diciembre de 2021, 934 pacientes fueron evaluados y, se aleatorizaron 691 a recibir fruquintinib (n=461) o placebo (n=230), población por intención de tratar (ITT) y se inició el tratamiento en 686 (456 fruquintinib y 230 placebo), población de seguridad. Las características de los pacientes estaban bien balanceadas. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años en ambos brazos (47% ≥ 65 años), mayoritariamente varones (53% en el brazo de fruquintinib y 61% en el brazo de placebo) y el 63% presentaba mutación en RAS. El 74% en la rama de fruquintinib y el 68% en la de placebo tenían metástasis hepáticas y el 93% de los pacientes una duración de la enfermedad metastásica superior a 18 meses. Más del 72% de los pacientes habían recibido más de 3 líneas de tratamiento previas (mediana de líneas previas de 4), el 52% había recibido TAS102, el 8% regorafenib y casi el 40% ambos. El 72% de los pacientes incluidos se trataron en Europa.

Con una mediana de seguimiento de 11,3 meses y 11,2 meses en las ramas de fruquintinib y placebo respectivamente, la mediana de SG fue de 7,4 meses (IC 95% 6,7-8,2) en el grupo de fruquintinib y de 4,8 meses (IC 95% 4,0-5,8) en el grupo de placebo [HR 0,66 (IC 95% 0,55-0,80); $p < 0,0001$]. La gráfica Kaplan-Meier mostró una separación temprana de las curvas a favor del grupo de fruquintinib, que se mantuvo durante la duración del estudio. La proporción de pacientes vivos a los 9 meses fue del 41% (IC 95% 36-46) en el grupo de fruquintinib y del 28% (22-44) en el grupo de placebo.

La mediana de SLP (mSLP) fue de 3,7 meses (IC 95% 3,5-3,8) en el grupo de fruquintinib frente a 1,8 meses (IC 95% 1,8-1,9) en el grupo de placebo [HR 0,32 (IC 95% 0,27-0,39); $p < 0,0001$].

Los análisis de subgrupos de SG y SLP mostraron resultados consistentes en los subgrupos preespecificados, incluidos los factores de estratificación. El beneficio que se obtiene es independiente del número de líneas previas recibidas, del estado mutacional de RAS o de la duración de la enfermedad. Especialmente relevante, es el beneficio mostrado independiente del tratamiento previo, incluido el tratamiento con TAS102 (>90% de los pacientes) o regorafenib (casi el 50% de los pacientes).

Atendiendo a las respuestas, se objetivó una TRO en la población ITT del 2% (respuestas parciales) con fruquintinib y 0% con placebo (diferencia 2% (IC95% 0,4-2,7), $p = 0,059$). La TCE fue del 56% con fruquintinib y del 16% con placebo (diferencia 39% (IC 95% 32,8-46), $p < 0,0001$). Finalmente, la mediana de duración de respuestas fue de 10,7 meses (IC 95% 3,9-no estimable).

En los análisis post-hoc de calidad de vida, presentados en ASCO GI 2023 y ASCO GI 2024 y pendientes de publicación, el tratamiento con fruquintinib retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia del paciente sin aumentar sustancialmente la toxicidad y, la calidad de vida relacionada con la salud no se ve impactada negativamente por el tratamiento con fruquintinib^{15,16}.

Fruquintinib fue previamente evaluado en el estudio fase 3 FRESCO realizado en China¹⁷. Debe tenerse en cuenta que el momento que se llevó a cabo el estudio en China el tratamiento estándar del CCRm en enfermedad refractaria difería del estándar de tratamiento en los países occidentales. Por ello, con el fin de resolver las diferencias geográficas en la práctica clínica, se llevó a cabo el ensayo clínico global fase 3 FRESCO-2.

6. SEGURIDAD¹³

En el análisis de seguridad se incluyeron 686 pacientes (456 recibieron fruquintinib y 230 placebo) de los 691 randomizados (461 en el brazo de fruquintinib y 230 en el de placebo).

La mediana de duración de exposición al tratamiento fue de 3,1 meses [IQR 1,8-5,6; media 4 meses (DE 3,1)] para fruquintinib y de 1,8 meses [IQR 1,0-2,3; media 2 meses (DE 1,3)] para el placebo. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 3 (IQR 2,0-6,0) para fruquintinib y de 2 (1-3) para el placebo. El 49% de los pacientes con fruquintinib recibieron ≥ 4 ciclos frente al 15% con placebo.

La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (el 99% de los pacientes tratados con fruquintinib y el 93% de los tratados con placebo). Los eventos adversos grado 3 o superior ocurrieron en el 63% de pacientes que recibieron fruquintinib frente al 50% de los que recibieron placebo, siendo los más frecuentes la hipertensión (14% con fruquintinib y 1% con placebo), la astenia (8% y 4%) y el síndrome mano-pie (6% con fruquintinib y ninguno con placebo). La incidencia de acontecimientos adversos graves fue similar entre ambos grupos (38%). Hubo una muerte relacionada con el tratamiento en cada grupo (perforación intestinal en el grupo de fruquintinib y parada cardíaca en el de placebo).

Una proporción similar de pacientes en ambos grupos discontinuaron el tratamiento debido a los acontecimientos adversos (20% fruquintinib y 21% placebo); la astenia fue la causa más frecuente de discontinuación de fruquintinib. El 47% de los pacientes con fruquintinib precisaron interrupción de dosis debido a eventos adversos, frente al 27% de los pacientes con placebo. Fue necesaria la reducción de dosis en el 24% de los pacientes con fruquintinib principalmente por síndrome mano-pie (5%), hipertensión (4%) y astenia (4%); mientras que solo el 4% de los tratados con placebo requirió la reducción de dosis.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO¹⁸:

Fruquintinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que hayan sido tratados previamente con terapias estándar disponibles como quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, fármacos antiVEGF y antiEGFR que hayan progresado o sean intolerantes al tratamiento con trifluridina-tipiracilo o regorafenib, ha sido aprobado por EMA en junio de 2024.

Ha sido categorizado por la ESMO-MCBS v1.1 con categoría 3, con fecha de 4-12-2023, con el formulario 2a, empleando como objetivo la SG. Siendo la SG del brazo control de 4,8 meses (inferior a 12 meses), aumenta la mSG en 2,6 meses, con una HR 0,66 (0,55-0,8). En el momento de la publicación del informe los resultados de calidad de vida estaban pendientes.

[<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-412-1>]

ESMO considera avances terapéuticos significativos aquellos que alcanzan los valores 4 y 5 en ESMO MCBS.

Habría sido deseable la toma de decisiones con un análisis de calidad de vida disponible, máxime en esta línea de tratamiento de pacientes con CCRm refractario a terapia estándar donde mantener la calidad de vida es un objetivo de primer orden¹⁹.

Aprobado por FDA en noviembre de 2023 para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que hayan sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia antiVEGF y, si es de tipo RAS *wild-type* y medicamento apropiado, una terapia antiEGFR.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Fruquintinib constituye una opción de tratamiento para pacientes con CCRm refractario a tratamiento estándar en base a los resultados del estudio FRESCO-2.

Se trata de un estudio realizado en población global, donde más del 70% de los pacientes incluidos son europeos. Se incluyen pacientes con CCRm refractario a todas las terapias estándar disponibles que se randomizan a recibir fruquintinib y terapia de soporte frente a placebo y terapia de soporte, cuyos resultados muestran beneficio en SG (objetivo primario) y SLE con un perfil de seguridad manejable. A pesar de ello, la magnitud de beneficio clínico en base a ESMO-MCBS no es claramente significativo pendientes del análisis de calidad de vida (datos comunicados en ASCO-GI 2023 y en ASCO-GI 2024, aún no publicados).

Hay que mencionar que en el contexto de la enfermedad refractaria disponemos de fármacos que han mostrado beneficio en términos de SG comparados con placebo en estudios fase 3, como son TAS102⁹ y regorafenib¹⁰. En el estudio FRESCO-2, los pacientes incluidos debían haber progresado o ser intolerantes a recibir estos dos fármacos y, hay que destacar que más del 90% había recibido TAS102 y casi un 40% regorafenib.

Sin embargo, recientemente se publicaron los resultados del estudio SUNLIGHT¹⁰ que compara la combinación de TAS102 y bevacizumab frente a TAS102 en monoterapia en tercera línea de tratamiento de CCRm. Este estudio muestra superioridad en términos de SG para la combinación y, por ello, se ha posicionado como el tratamiento de elección para los pacientes que han progresado o son intolerantes a tratamiento previo con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, fármacos antiVEGF y/o antiEGFR.

Los pacientes que reciben fruquintinib dentro del estudio FRESCO-2 no habían recibido previamente esta combinación de tratamiento al haberse incorporado recientemente al algoritmo de tratamiento del CCRm, por tanto, se desconoce la eficacia que tendrá fruquintinib tras la combinación de TAS102 y bevacizumab. Son necesarios estudios de vida real que nos aclaren esta incertidumbre.

Mencionar que nos encontramos ante un estudio que carece de biomarcador pero que muestra beneficio en todos los subgrupos preespecificados.

Finalmente, atendiendo a los datos de seguridad, se trata de un fármaco con un perfil de seguridad aceptable y manejable. Es interesante señalar que, las comparaciones indirectas con regorafenib muestran una mayor interrupción de tratamiento y reducción de dosis con regorafenib que con fruquintinib²⁰.

A pesar del modesto incremento en supervivencia que se consigue con fruquintinib en el estudio FRESCO-2 es importante señalar que se produce en el escenario de pacientes con CCRm muy pretratados, sin otras opciones de tratamiento y parece que sin menoscabar la calidad de vida, según los datos comunicados y pendientes de publicación. Recientemente, fruquintinib ha sido incluido en la actualización de la guía de práctica clínica de CCRm de ESMO (ESMO Colorectal Cancer *Living Guidelines*)²¹ con nivel de recomendación I,A; MCBS 3. Por tanto, fruquintinib se posiciona como una oportunidad de tratamiento nuevo para pacientes con CCRm refractario.

Recomendación:

Como conclusión de la evaluación SEOM, el tratamiento con Fruquintinib se recomienda en pacientes con CCRm refractario a terapia estándar y que hayan progresado o sean intolerantes a tratamiento con trifluridina-tipiracilo o regorafenib y que mantengan un ECOG PS 0-1, basado en los resultados del estudio FRESCO-2 que muestran beneficio en SG, SLP y una toxicidad manejable.

No obstante, sería recomendable disponer de la publicación de los datos de calidad de vida y de resultados de práctica clínica real sobre su valor tras el tratamiento con TAS102-Bevacizumab, supuesto no contemplado en el estudio FRESCO-2.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Las cifras del cáncer en España 2024. www.seom.org
- 2- Fernandez- 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;25(9):2718-31.
- 3- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32.
- 4- García-Alfonso P, García-Carbonero R, García-Foncillas J, et al. Update to the recommendations for the determination of biomarkers in colorectal carcinoma: National consensus of the Spanish Society of medical oncology and the Spanish Society of Pathology. Clin Transl Oncol. 2020;22(11):1976-91.
- 5- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422.
- 6- Rossini D, Germani MM, Lonardi S, et al. Treatments after second progression in metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of the TRIBE and TRIBE2 studies. Eur J Cancer. 2022;170:64-72.
- 7- Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS Wild-type, left-side metastatic colorectal cancer. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;329(15):1271-82.
- 8- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-12.
- 9- 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(20):1909-19.
- 10- Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-67.
- 11- 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;39(4):273-84.
- 12- Ficha técnica de Fruzaqla® (fruquintinib).
- 13- Dasari A, Van Cutsem E, García-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an

- interntional, multicentre, randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
- 14- Dasari A, Sobrero A, Yao J, et al. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2021;17(24):3151-62.
 - 15- Stintzing S, Taberero J, Satoh T, et al. Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity (Q-TWiST) analysis of fruquintinib + best supportive care (BSC) compared with placebo + BSC in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the FRESCO-2 trial. Presented at the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. January 18-20, 2024.
 - 16- Sobrero AF, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with fruquintinib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. Presented at ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium. January 19-21, 2023.
 - 17- Li J, Qin S, Xu R-H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-2496.
 - 18- ESMO-MCBS Scorecards. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
 - 19- García-Alfonso P, Vera R, Aranda E, et al. Delphi consensus for the third-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(6):1429-37.
 - 20- Stucchi E, Bartolini M, Airoidi M, et al. Fruquintinib as new treatment option in metastatic colorectal cancer patients: is there an optimal sequence? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2024, 25(4), 371–382.
 - 21- ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines (<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/third-and-further-lines>)

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultant, Advisory Role or Speaking: Merck, Amgen, Servier, Bristol-MS, MSD, Bayer and GSK.

Educational, scientific activities, travel and accommodation: Merck, Amgen, Roche, Lilly, Sanofi, Bristol-MS, Pierre-Fabre, Servier and MSD.