Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Trifluridina/tipiracil ("LONSURF") para cáncer colorrectal metastásico

1. RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuentemente diagnosticado en España. En el año 2012 se diagnosticaron 32.240 nuevos casos, lo que supone más de 88 casos nuevos cada día y el 15% de todos los diagnósticos de cáncer en nuestro país. En hombres, el CCR es el tercero en frecuencia, con más de 19.200 casos diagnosticados en 2012. En mujeres, es el segundo más común, con casi 13.000 nuevos diagnósticos en 2012. La mayoría de los CCR se diagnostican en personas de 70 o más años. La localización más frecuente en el intestino es el colon izquierdo y el recto.

El CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en España tras el cáncer de pulmón. Aproximadamente 14.700 personas murieron de CCR en 2012 en España, lo que equivale a más de 40 personas cada día. La mortalidad por este tipo de cáncer en nuestro país ha aumentado en un 27,8% desde 1970 a 2011, mientras que en otros países europeos esta tendencia ha sido a la inversa, con un descenso de la mortalidad en países como Alemania, Austria, Suiza, la República Checa, o Irlanda de más del 25% en hombres y del 30% en mujeres.

Aproximadamente 5-6 pacientes de cada 10 (54%) diagnosticados de CCR en España sobrevive más de 5 años. En estadios precoces, al menos 9 de cada 10 pacientes sobreviven 5 años o más. En estadios II y III, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 87 y el 53%. Y menos de uno de cada 10 pacientes que se diagnostica con metástasis sobrevive a los 5 años.

El tratamiento del CCR se debe abordar por equipos multidisciplinares. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica no podrá someterse a una cirugía con intención curativa. Sin embargo, es importante seleccionar a los pacientes cuyas metástasis sean susceptibles de resección curativa, puesto que estos pacientes podrían alcanzar supervivencias prolongadas.

En los últimos diez años también ha habido avances sin precedentes en el tratamiento médico del CCR metastásico. Cuando se disponía de 5-fluorouracilo (5-FU) cómo único agente activo, la supervivencia global (SG) en los ensayos fase III era de aproximadamente 11-12 meses. En la era moderna, la mediana de supervivencia se ha duplicado, y los pacientes llegan a alcanzar medianas de supervivencia superiores a 30

meses en los ensayos clínicos. Este incremento se debe principalmente a la incorporación de nuevos fármacos activos en el tratamiento de esta enfermedad.

Se dispone de varios agentes quimioterápicos con actividad significativa en CCR metastásico: fluoropirimidinas (5-FU, que habitualmente se administra con leucovorín [LV], capecitabina, y tegafur más uracilo [UFT]), irinotecan y oxaliplatino. Las combinaciones de 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX) o 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) son más eficaces que 5-FU/LV solo. La combinación de capecitabina más oxaliplatino (CAPOX) es una alternativa a FOLFOX. FOLFOX y FOLFIRI tienen una actividad similar en pacientes con CCR metastásico, aunque con un perfil de toxicidad diferente. La mejor estrategia de tratamiento depende de las características de cada paciente y de los objetivos del tratamiento. En los pacientes sin limitaciones que son capaces de tolerar un doblete de quimioterapia (FOLFOX, CAPOX, o FOLFIRI), éste suele ser preferible inicialmente frente al tratamiento secuencial con un sólo fármaco en monoterapia. Algunos estudios sugieren mayor beneficio con una primera línea más agresiva con un triplete de quimioterapia, FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatino e irinotecan), y esta opción se considera en algunos pacientes que la puedan tolerar y en los que se busque una mayor tasa de respuestas.

Si los pacientes mantienen adecuada función orgánica y buen estado general, a la progresión se les ofrece una segunda línea de quimioterapia. En pacientes refractarios a un régimen basado en irinotecan, la segunda línea suele consistir en una quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX o CAPOX). Y en los pacientes refractarios a FOLFOX o CAPOX, se suele proponer irinotecan o FOLFIRI.

Respecto a los agentes biológicos que han demostrado actividad en CCR metastásico, bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento del endotelio vascular-A (VEGF-A, de sus siglas en inglés). Bevacizumab ha demostrado eficacia en combinación con 5-FU/LV y capecitabina, y con diferentes esquemas basados en irinotecan y oxaliplatino en los distintos estudios. Bevacizumab habitualmente se continúa hasta la progresión o toxicidad, aunque se dispone de estudios que avalan su uso de mantenimiento tanto en monoterapia como combinado con fluoropirimidinas tras una quimioterapia de inducción. Bevacizumab mejora la supervivencia en combinación con FOLFOX en segunda línea de tratamiento. En segunda línea, continuar con bevacizumab junto a quimioterapia tras la progresión a una primera línea con bevacizumab incrementa la supervivencia. No se dispone de ningún biomarcador para la selección de pacientes candidatos al tratamiento con bevacizumab ni con otros agentes antiangiogénicos.

Otro fármaco antiangiogénico que ha demostrado incremento de la supervivencia en pacientes con CCR metastásico en combinación con FOLFIRI en pacientes que han progresado a una quimioterapia basada en oxaliplatino es aflibercept. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante humana de los dos principales dominios de los receptores 1 y 2 del VEGF humano con una fracción constante Fc de la IgG humana 1 (IgG1) que bloquea todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF (factor de crecimiento placentario).

En los pacientes con tumores sin mutaciones en el gen *RAS*, cetuximab y panitumumab tienen eficacia en distintas líneas de tratamiento de CCR metastásico, y en combinación con quimioterapia. Sin embargo, no se recomienda combinarlos con capecitabina. Ambos son anticuerpos monoclonales que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En pacientes refractarios a irinotecan y a oxaliplatino han demostrado

actividad. En el ensayo EPIC, que incluyó 1300 pacientes con tumores que expresaban EGFR, pero no seleccionados por *KRAS*, que habían progresado a FOLFOX se aleatorizaron a irinotecan en monoterapia o asociado a cetuximab. La adición de cetuximab mejoró la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida de los pacientes. Panitumumab más FOLFIRI frente a FOLFIRI también demostró beneficio significativo en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores *KRAS* nativo. En tercera línea y sucesivas, en los pacientes con tumores RAS nativo, se podría considerar el tratamiento con los anticuerpos anti-EGFR cetuximab o panitumumab si previamente no los han recibido. Cetuximab y panitumumab son igualmente activos en monoterapia. La combinación de cetuximab con irinotecan es más activa que cetuximab solo, en los pacientes refractarios a irinotecan. No hay evidencia inequívoca para administrar alternativamente los anticuerpos anti-EGFR, si un paciente es refractario a uno de los anti-EGFR.

Regorafenib, un inhibidor oral multikinasa (incluyendo los receptores de VEGF 1 a 3), que tiene acción antiangiogénica. Ha demostrado actividad en pacientes previamente tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, agentes anti-VEGF, y si *RAS* nativo, terapia anti-EGFR. En el ensayo CORRECT se comparó el mejor cuidado de soporte más regorafenib o placebo en 760 pacientes refractarios, y se demostró beneficio significativo en supervivencia con regorafenib (mediana 6,4 versus 5 meses, hazard ratio [HR] 0,77). En un estudio asiático, en pacientes menos pretratados, se confirmó el beneficio en supervivencia. Actualmente, regorafenib es la opción de tratamiento estándar en estos pacientes refractarios. Los efectos secundarios grado ≥3 más significativos incluyen síndrome mano-pie, hipertensión, astenia, diarrea, rash, y elevación de las transaminasas y de la bilirrubina.

LONSURF (Trifluridina/tipiracilo, [TAS-102]), es un fármaco citotóxico antimetobolito, que consiste en un análogo nucleósido trifluridina y tipiracilo, un potente inhibidor de la timidina fosforilasa, que inhibe el metabolismo de trifluridina y tiene propiedades antiangiogénicas.

En el ensayo RECOURSE, fase III, internacional, doble ciego, controlado con placebo, que investigó la eficacia y seguridad de LONSURF con mejor cuidado de soporte (BSC) frente a placebo con el BSC en 800 pacientes con CCR avanzado o recurrente, irresecable, que habían progresado a dos o más regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas, irinotecan, oxaliplatino, anticuerpo anti-VEGF y al menos uno de los anticuerpos anti-EGFR en los pacientes con tumores *KRAS*-nativo. Un total de 534 y 266 pacientes fueron tratados con LONSURF y placebo, respectivamente. LONSURF fue superior a placebo en el objetivo principal del ensayo de SG (mediana 7,1 versus 5,3 meses, HR 0,68; intervalo de confianza (IC): 0,58-0,81; p<0,0001). Los efectos adversos (AE, de sus siglas en inglés) más frecuentes (≥30%) en los pacientes que recibieron LONSURF fueron neutropenia, náuseas, fatiga, anemia y leucopenia.

Estos datos han conducido a la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) a la aprobación de LONSURF para el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a los tratamientos disponibles incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF, y anti-EGFR en pacientes con tumores *KRAS*-nativos.

2. TÍTULO:

Trifluridina/tipiracilo ("LONSURF") para cáncer colorrectal metastásico.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Abril de 2016.

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico:

Trifluridina/tipiracilo (previamente TAS-102)

4.1.2. Nombre comercial:

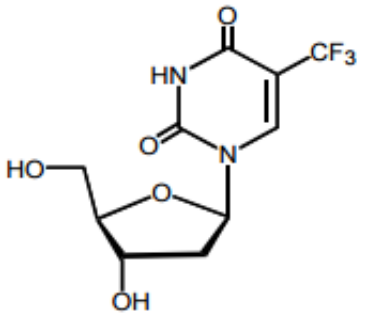
LONSURF ®, *Taiho Pharmaceutical Co*., Ltd., Tokio, Japón.

4.1.3. Estructura química:

LONSURF es un fármaco oral citotóxico compuesto por un análogo pirimidina, trifluridina, y un inhibidor de la timidina fosforilasa, tipiracilo hidroclorida, en un ratio molar de 1,0:0,5 (ratio de peso de 1:0,471). (trifluridina:tipiracilo). Tras la administración oral de trifluridina/tipiracilo, éste se fosforila a una forma activa monofosfato.

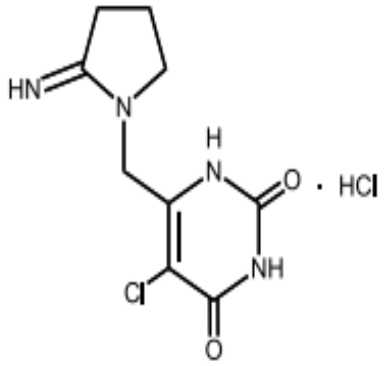
<u>Trifluridina</u> (nombre químico es 2'-Deoxi-5-(trifluorometil)uridina), cuya fórmula molecular es $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$, tiene un peso molecular de 296,20 (Figura 1). Su punto de descomposición es de 182ºC aproximadamente. La molécula forma cristales blancos o polvo cristalino blanco, y es soluble en metanol y en agua y etanol (99,5%).

Figura 1. Estructura química de trifluridina.



Tiripiracilo hidroclorida (nombre químico es 5-Cloro-6-[(2-iminopirrolidina-1-yl)metil]pirimidina-2, 4-(1H, 3H)-dione monohidroclorida), cuya fórmula molecular es $C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$, tiene un peso molecular de 279,12 (Figura 2). El punto de descomposición es de 241ºC. Tipiracilo hidroclorida forma cristales blancos o polvo cristalino blanco. Es soluble en agua, muy ligeramente soluble en metanol, y prácticamente insoluble en etanol (99,5%).

Figura 2. Estructura química de Tipiracilo hidroclorida



4.1.4. Indicación clínica evaluada

LONSURF para el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a, los tratamientos disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, terapia anti-VEGF, y terapia anti-EGFR.

4.1.5. Laboratorio:

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón.

Les Laboratoires Servier tienen un acuerdo en exclusividad con *Taiho Pharmaceutical Co*., Ltd. para el co-desarrollo y comercialización de LONSURF. Servier comercializará LONSURF en Europa y en otros países fuera de Estados Unidos (EE.UU.), Canadá, Méjico y Asia.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

LONSURF es un agente antineoplásico citotóxico que pertenece al grupo terapéutico de los antimetabolitos. Actúa como un análogo de la pirimidina.

Código ATC: L01BC.

4.1.7. Vía de administración:

Vía oral.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia):

Hospitalaria.

4.1.9. Presentaciones y precios.

- LONSURF comprimidos 15 mg:

  - Ingredientes/contenido: trifluridina 15 mg/ tipiracilo hidroclorida 7,065 mg por comprimido.

  - Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, hipromelosa, ácido esteárico, polietilenglicol, dióxido de titanio, estearato de magnesio.

  - Descripción: comprimido de forma redonda y recubierto de una película de color blanco.

  - Tamaño y peso:

    - Diámetro: 7,1 mm.

    - Grosor: 2,7 mm.

    - Peso: 122,7 mg.

  - Presentación de las cajas: 20 comprimidos (10 pastillas x 2 blisters), 60 comprimidos (10 pastillas x 2 blisters x 3).

- LONSURF comprimidos de 20 mg:

  - Ingredientes/contenido: trifluridina 20 mg/ tipiracilo hidroclorida 9,42 mg por comprimido.

  - Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, hipromelosa, ácido esteárico, polietilenglicol, dióxido de titanio, estearato de magnesio, óxido férrico rojo.

  - Descripción: comprimido de forma redonda y recubierto por una película de color rojo pálido.

  - Tamaño y peso:

    - Diámetro: 7,6 mm.

    - Grosor: 3,2 mm.

    - Peso: 163,6 mg.

  - Presentación de las cajas: 20 comprimidos (10 pastillas x 2 blisters), 60 comprimidos (10 pastillas x 2 blisters x 3).

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

LONSURF es un fármaco oral citotóxico compuesto por un análogo pirimidina, trifluridina, y un inhibidor de la timidina fosforilasa, tipiracilo hidroclorida. Tras la administración oral de trifluridina/tipiracilo, éste se fosforila a una forma activa monofosfato, que se une covalentemente al sitio activo de la timidilato sintasa, reduciendo los niveles del pool de nucleótidos requeridos para la replicación del ADN. Además, la forma trifosfato de trifluridina tipiracilo se puede incorporar al ADN, lo que induce a la fragmentación del ADN y la inhibición del crecimiento tumoral. LONSURF ejerce su efecto antitumoral por la incorporación de trifluridina al ADN. Existe una fuerte correlación entre el efecto del fármaco y la cantidad de trifluridina incorporada al ADN tumoral.

Tipiracilo tiene un efecto dual: 1) una efecto anti-angiogénico mediado por la inhibición de timidina fosforilasa, que juega un papel importante en el metabolismo de los nucléotidos y en una variedad de procesos de desarrollo, incluyendo la angiogénesis; 2) incremento de la biodisponibilidad del antimetabolito trifluridina que es de vida media corta, al evitar su degradación a la forma inactiva trifluorotimina.

El efecto sinérgico de los componentes de trifluridina/tipiracilo ha demostrado actividad antitumoral en líneas celulares de cáncer resistentes a 5-FU. La eficacia antitumoral frente a tumores insensibles a fluoropiridimidinas también se ha demostrado en modelos xenográficos de cáncer gástrico AZ-521. También se demostró actividad antitumoral en ratones xenográficos de CCR humano con *KRAS* mutado y nativo, y en modelos xenográficos de CCR (KM20C) que tenían baja sensibilidad a bevacizumab y cetuximab. En ratones xenográficos desnudos con implantes subcutáneos de CCR (SW48 y HCT116) también se demostró actividad sinérgica de Lonsurf en combinación con bevacizumab, y ésta fue mayor que la de cada una de las drogas por separado.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

En marzo de 2014, LONSURF obtuvo la aprobación en Japón para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado irresecable o recurrente (sólo si refractario a los tratamientos estándares).

LONSURF fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. con fecha de 22 de septiembre de 2015 para su para para el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a, los tratamientos disponibles incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF, y anti-EGFR en pacientes con tumores con *RAS*-nativo.

De igual forma, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA emitió una opinión positiva sobre LONSURF para esta misma indicación con fecha de 29 de febrero de 2016.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada es de 35 mg/m^2/dosis cada 12 horas, hasta un máximo de 80 mg por dosis (basado en el componente trifluridina), por vía oral los días 1 a 5 y los días 8 a 12 de ciclos cada 28 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable. LONSURF se administra una hora después de completar el desayuno y la cena (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis recomendada de LONSURF según la superficie corporal.

Superficie corporal (m^2)	**Dosis inicial (equivalente a trifluridina)**	**Comprimidos por dosis**	
		15 mg	**20 mg**
<1,07	35 mg/dosis (70 mg/día)	1	1
1,07-<1,23	40 mg/dosis (80 mg/día)	0	2
1,23-<1,38	45 mg/dosis (90 mg/día)	3	0
1,38-<1,53	50 mg/dosis (100 mg/día)	2	1
1,53-<1,69	55 mg/dosis (110 mg/día)	1	2
1,69-<1,84	60 mg/dosis (120 mg/día)	0	3
1,84-<1,99	65 mg/dosis (130 mg/día)	3	1
1,99-<2,15	70 mg/dosis (140 mg/día)	2	2
2,15-<2.30	75 mg/dosis (150 mg/día)	1	3
≥2,30	80 mg/dosis (160 mg/día)	0	4

La dosis se redondea al incremento más cercano a 5 mg. No se debe tomar ninguna dosis adicional si se ha dejado de tomar alguna por olvido o por otro motivo.

La dosis inicial puede reducirse según las condiciones del paciente.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Trifluridina: Tras la administración oral de LONSURF a 35 mg/m^2, el pico medio de concentración plasmática (Tmax) de trifluridina fue en aproximadamente 2 horas. Con múltiples dosis, el área bajo la curva (AUC, de las siglas en inglés) se incrementó hasta 3 veces en el ciclo 1 día 12, pero sin más acumulación en los siguientes ciclos.

Tipiracilo: tiene un Tmax de aproximadamente 3 horas (dosis única y múltiples dosis). Con múltiples dosis no se acumula.

Una comida estándar rica en grasa e hipercalórica desciende la concentración máxima (Cmax) de trifluridina, de tipiracilo y el AUC en aproximadamente un 40%, pero no cambia el AUC de trifluridina comparado con el de los pacientes en estado de ayuno tras administrarles igualmente una única dosis de LONSURF a 35 mg/m^2.

Se recomienda la toma de LONSURF en 1 hora después de completar el desayuno y la cena en base a la correlación observada entre el incremento en la Cmax de trifluridina y el descenso del recuento de neutrófilos.

4.2.4.2. Distribución

Trifluridina: se une principalmente a la albúmina sérica humana. In vitro la unión de trifluridina a proteínas plasmáticas humanas es superior al 96%, independientemente de la concentración del fármaco y de la presencia de tipiracilo. No interacciona con las proteínas de unión a warfarina, diazepam ni digoxina.

Tipiracilo se une menos del 8% a proteínas.

4.2.4.3. Metabolismo

Trifluridina principalmente se elimina por el metabolismo de la vía timidina fosforilasa que forma un metabolito inactivo, 5-(trifluorometil) uracil (FTY). No se han detectado otros metabolitos principales ni en plasma ni en orina.

Tipiracilo se metaboliza principalmente en el hígado.

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) no intervienen en el metabolismo de trifluridina ni tipiracilo.

4.2.4.4. Eliminación

Trifluridina: La vida media ($T_{1/2}$) es de 1,4 a 2,6 horas (dosis única y múltiples dosis). Tiene limitada excreción en orina, lo que sugiere que el metabolismo hepático es la principal vía de eliminación de la trifluridina absorbida.

Tipiracilo: la $T_{1/2}$ es de 2,1 a 2,5 horas (dosis única y múltiples dosis). No se metaboliza en el hígado, lo que sugiere que la excreción renal es la principal vía de eliminación de tipiracilo absorbido.

Tras la administración de una dosis de LONSURF a 60 mg, la media de excreción en orina acumulada de 48 horas fue de 1,5% de trifluridina intacta, 19,2% de FTY, y 29,3% de tipiracilo intacto.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

El ensayo RECOURSE (NCT01607957) de LONSURF en pacientes con CCR metastásico es el que ha llevado a la aprobación de este medicamento por parte de la FDA y a una resolución favorable del CHMP de la EMA para pacientes refractarios o no candidatos a otras terapias, incluyendo entre éstas la

quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, terapias anti-VEGF y, en RAS nativo, tratamiento con agentes anti-EGFR.

Existen, además, cinco estudios fase 1 realizados en EE.UU. y 2 en Japón, realizados con diferentes esquemas de dosis. También un estudio fase 2 realizado en EE.UU. para pacientes con cáncer gástrico, y un estudio fase 2, japonés, en pacientes con CCR metastásico refractarios a otros tratamientos.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

J003/10040030: ensayo fase 2, japonés (20 centros), aleatorizado (2:1), doble-ciego, controlado con placebo, de TAS-102 oral dos veces al día por 5 días a la semana y 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en pacientes con CCR metastásico tras progresión a más de 2 regímenes de quimioterapia incluyendo fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino. Los pacientes tenían que tener ECOG PS de 0-2 y edad mayor o igual a 20 años. Se incluyeron 172 pacientes, de los que 112 y 57 recibieron TAS-102 y placebo, respectivamente. El objetivo principal fue SG, y como objetivos secundarios se analizaron: SLP, tiempo hasta la progresión, tasa de control de la enfermedad (TCE), tasa de respuestas, duración de la respuesta, seguridad y efecto del tratamiento según el estado de *KRAS*. Las evaluaciones radiológicas se realizaron a las 4, 8 y 12 semanas y, posteriormente, cada 8 semanas. El tratamiento se continuaba hasta progresión tumoral, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. Los pacientes se estratificaban según ECOG PS. El periodo de reclutamiento fue de agosto de 2009 a abril de 2010.

No hubo diferencias significativas estadísticamente entre las características de los pacientes en los dos brazos de tratamiento. En los brazos de TAS-102 y placebo, respectivamente, la mediana de edad fue de 63 y 62 años y el porcentaje de hombres fue de 57,1% y 49,1%. Hubo un 64% de pacientes de la rama de TAS-102 y un 61% de la rama de placebo que tenía un ECOG PS de 0.

La mediana de SG fue de 9,0 meses en el grupo de TAS-102 y de 6,6 meses en el de placebo (HR 0,56, IC 95%: 0,39-0,81; P=0,0011). La SLP basada en una evaluación independiente fue de 2,0 meses en el grupo de TAS-102 y 1,0 meses en el grupo de placebo (HR 0,41, IC 95% 0,28-0,59; p<0,0001). Hubo sólo una respuesta mayor en el grupo de TAS-102 con una TCE del 43,8% vs ninguna respuesta en el grupo de placebo y una TCE de 10,5% (p<0,0001). El estado de *KRAS* (nativo/mutado) se analizó en un subgrupo de 149 pacientes (TAS-102, 54/45; placebo, 24/26). En el grupo de TAS-102, se observó un incremento de la SG tanto en pacientes con tumores *KRAS* nativo como mutado, pero fue más pronunciado y significativo en los pacientes con *KRAS* mutado. La HR de SG fue de 0,70 (IC 95% 0,41-1,20; p=0,191) en el subgrupo nativo; y 0,44 (IC 95%: 0,25-0-80; p=0,0056) en el subgrupo mutado. De manera consistente con estos resultados, el estado del gen KRAS fue una covariable significativa en el modelo de regresión de Cox (incluyendo tratamiento) con una HR (nativo: mutado) de 1,48 (IC 95%: 1,01-2,16; p=0,045). La PFS aumentó en ambos tipos según KRAS (nativo y mutado). La HR de PFS fue de 0,40 (IC 95%: 0,23-0,69; p=0,0004) en el subgrupo nativo y de 0,34 (IC 95%: 0,19-0,61; p<0,0001) en el subgrupo mutado.

Los resultados de este estudio fase 2 fueron la base del ensayo fase III, global, RECOURSE.

RECOURSE es un estudio doble-ciego, aleatorizado, multicéntrico, internacional, fase 3 de LONSURF más BSC versus placebo más BSC en pacientes con CCR metastásico refractarios a las quimioterapias estándares. Entre el 17 de junio de 2012 y el 8 de octubre de 2013, se seleccionaron 1002 pacientes, de los que 800 fueron aleatorizados 2:1, siendo 534 asignados a recibir LONSURF y 266 se asignaron a recibir placebo (población con intención de tratar). El tratamiento se inició en 798 pacientes, con 533 que se trataron con LONSURF y 265 con placebo (población para análisis de seguridad). De los pacientes tratados, 760 pacientes se evaluaron para respuesta (población de respuesta tumoral). Los pacientes se estratificaron según el estado del tumor respecto a la mutación de *KRAS* (nativo o mutado), el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de metástasis y la aleatorización (<18 meses versus ≥18 meses), y la región geográfica (Japón, EE.UU., Europa y Australia).

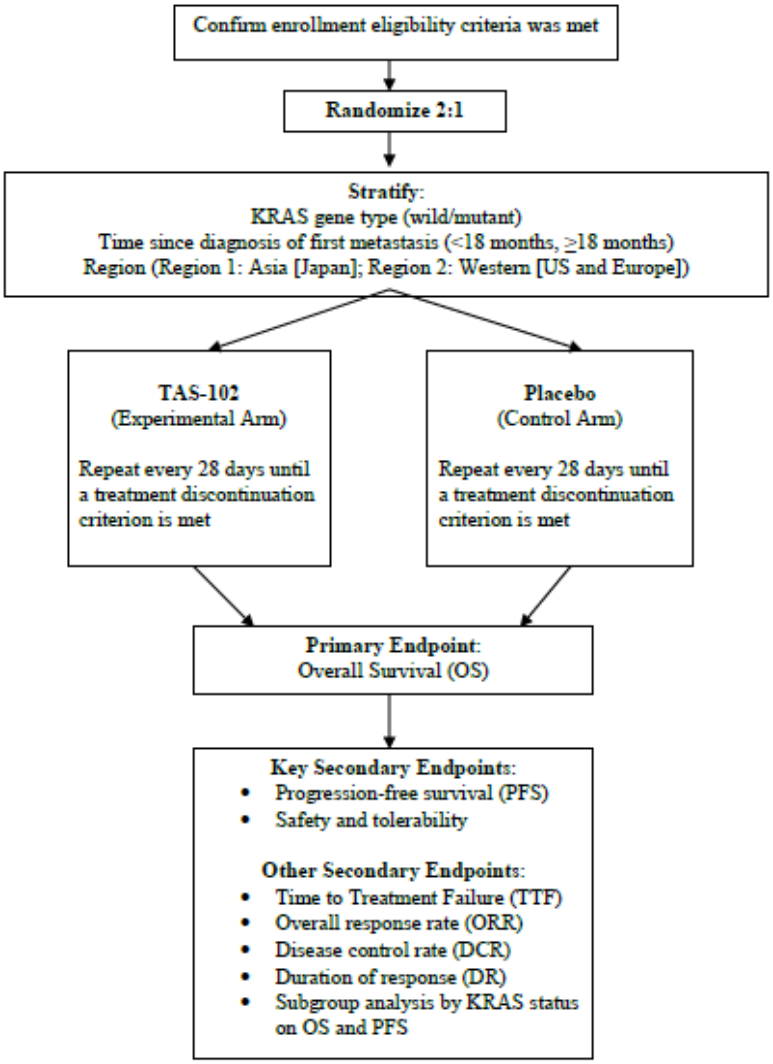
El objetivo principal de este estudio fue evaluar la SG de los pacientes con adenocarcinoma colorrectal que habían recibido al menos dos regímenes de quimioterapia estándar, que podían haber incluido quimioterapia adyuvante si el tumor había recurrido en los 6 meses después de la última administración de este tratamiento; si el tumor había progresado en los 3 meses tras la última administración de quimioterapia; o si habían tenido efectos adversos clínicamente significativos con las terapias estándares que no permitieran volver a administrarlas. Los pacientes tenían que haber recibido quimioterapia con todos los siguientes fármacos: una fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, y, para pacientes con tumores con *KRAS* nativo, cetuximab o panitumumab (Tabla 1).

LONSURF se administró a dosis de 35 mg/m^2, dos veces al día, después de completar el desayuno y la cena, 5 días a la semana, con 2 días de descanso, durante 2 semanas, seguidos de un periodo de 14 días de descanso hasta completar un ciclo de tratamiento. El régimen se repetía cada 4 semanas. El protocolo permitió reducción de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m^2 (40 mg/m^2/día) en descensos de 5 mg/m^2. Los pacientes recibían el tratamiento hasta progresión radiológica por criterios RECIST, progresión clínica, toxicidad inaceptable, incumplimiento del protocolo, muerte, o decisión del médico de discontinuar el tratamiento por el interés del paciente (Figura 3). Los pacientes se evaluaron cada 2 semanas mientras recibían el tratamiento y cada 8 semanas cuando discontinuaron el tratamiento hasta muerte o cierre del ensayo. Las evaluaciones radiológicas se realizaron cada 8 semanas para la evaluación de las respuestas tumorales. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento antes del análisis final del objetivo principal (Tabla 2).

Las características de los pacientes estaban bien balanceadas en los dos brazos del estudio. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa con fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecan; todos, excepto un paciente (en el grupo de placebo) habían recibido bevacizumab. Todos los pacientes, excepto dos (uno en cada grupo) con tumores KRAS nativo habían recibido cetuximab o panitumumab. El 17% de los pacientes en el grupo de TAS-102, y el 20% en el de placebo, habían recibido regorafenib. El 93% de los pacientes en el grupo de TAS-

102 y el 90% de los del grupo de placebo eran refractarios a fluoropirimidinas. El 58% de los pacientes con TAS-102 y el 54% de los que recibieron placebo habían recibido fluoropirimidinas como parte del último tratamiento previo a la inclusión en el ensayo RECOURSE.

Figura 3. Diseño del estudio RECOURSE



La mediana de edad de los 800 pacientes aleatorizados fue de 63 años (27-82). El 61% de los pacientes en el grupo de TAS-102 eran hombres y el 39% mujeres, mientras que la distribución el grupo de placebo fue del 62% hombres y 38% mujeres. Dos tercios de los pacientes fueron reclutados en Europa, EE.UU. y Australia, el resto en Japón. El 56% y 55% de los pacientes del grupo de TAS-102 y placebo, respectivamente, tenían un ECOG PS de 0. El 51% de los pacientes tenía tumores con *KRAS* mutado. El 79% de los pacientes se había diagnosticado del CCR metastásico hacía 18 meses o más. En el grupo de TAS-102 la mayoría de los pacientes habían recibido más de 3 líneas de tratamiento previas (22% 3 líneas y 60% 4 o más líneas). En el grupo de placebo habían recibido 3 líneas previas un 20% y 4 o más líneas un 63%. El 63,3% en el grupo de TAS-102 y el

60,5% en el grupo de placebo tenían el tumor primario localizado en el colon, el resto en el recto.

Tabla 2. Resumen del diseño del estudio RECOURSE.
Referencia: Mayer RJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-19.

Resumen del ensayo:
Métodos: Ensayo fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de TAS-102 en una población global de pacientes con CCR metastásico refractarios o no candidatos a otros tratamientos. Se trata de un ensayo doble-ciego, que asignó aleatoriamente a 800 paciente, en un ratio 2:1, a recibir TAS-102 o placebo. El objetivo principal fue SG.
Resultados: La mediana de SG se incrementó desde 5,3 meses con placebo a 7,1 meses con TAS-102, y la HR para muerte en el grupo de TAS-102 versus el de placebo fue de 0,68 (IC 95%, 0,58 a 0,81; p<0,001). Los efectos adversos más frecuentemente observados asociados a TAS-102 fueron neutropenia, que ocurrió en el 38% de los tratados, y leucopenia, que ocurrió en el 21%; el 4% de los pacientes que recibieron TAS-102 tuvo neutropenia febril, y hubo una muerte relacionada con TAS-102. La mediana de tiempo hasta el empeoramiento del estado general (o cambio en el *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] *performance status* [PS] fue de 5,7 meses con TAS-102 versus 4,0 meses con placebo (HR, 0,66, IC 95%, 0,56-0,78; p<0,001).
Conclusiones: En pacientes con CCR metastásico, TAS-102, en comparación con placebo, se asoció a un incremento de la SG.

Tipo de ensayo clínico: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.
Nº de pacientes: 800.
Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: TAS-102 y placebo.
Duración del tratamiento: Los pacientes recibían el tratamiento hasta progresión radiológica por criterios RECIST, progresión clínica, toxicidad inaceptable, incumplimiento del protocolo, muerte, o decisión del médico de discontinuar el tratamiento por el interés del paciente.
Objetivos:
- **Objetivo principal:** SG.
- **Objetivos secundarios:** supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuestas (RR), tasa de control de la enfermedad, y la seguridad.

Principales criterios de inclusión y de exclusión:
Los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:
1. Proporcionar el consentimiento informado por escritoantes de cualquier procedimiento del estudio.
2. Edad ≥18 año.
3. Adenocarcinoma de colon o recto histológica o citológicamente confirmado.
    a. Estado de KRAS conocido (mutado o nativo).
4. Haber recibido al menos 2 regímenes previos de quimioterapias estándar para CCR metastásico y ser refractario o haber progresado a estas quimioterapias.
    a. La quimioterapia estándar debe incluir TODOS los siguientes agentes aprobados en cada país:
        i. Fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino.
        ii. Un anticuerpo mononoclonal anti-VEGF (bevacizumab).
        iii. Al menos un anticuerpo monoclonal anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en pacientes KRAS nativo.
    b. La progresión de los pacientes se debe basar en pruebas de imagen durante o en 3 meses desde la administración de cada quimioterapia estándar.
    c. Pacientes que abandonan el tratamiento estándar por toxicidad inaceptable.
    d. Pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante y tienen recurrencia durante o en los 6 meses siguientes a completar la quimioterapia adyuvante, en estos s permite contar el tratamiento adyuvante con un régimen de quimioterapia.
5. Easter Cooperative Group (ECOG) performance status (PS) de 0 o 1 en el periodo basal y en el Ciclo 1, Día 1.
6. Capacidad para tomar medicamentos orales.
7. Lesiones metastásicas medibles o no medibles, definidas por RECIST versión 1.1.
8. Tener adecuada función orgánica definida por valores de laboratorio en los 7 días previos a la administración del fármaco de estudio en el Día 1 del Ciclo 1:
    a. Hemoglobina de ≥9,0 g/dL.
    b. Neutrófilos absolutos ≥1500/mm^3.
    c. Plaquetas ≥100000/mm^3.
    d. Bilirrubina sérica total ≤1,5 mg/dL (excepto hiperbilirrubinemia grado 1 debida al diagnóstico médico de síndrome de Gilbert.
    e. Aspartato aminotransferasa (AST/GOT) y alanina aminotransferasa (ALT/GPT) ≤3.0 × el límite superior de la normalidad (ULN, del inglés); si función hepática alterada por metástasis hepáticas, AST y ALT ≤5 x ULN.
    f. Creatinina sérica ≤1,5 mg/dL.
9. En mujeres en edad fértil, test de embarazo negativo (orina o suero) en los 7 días previos a la aleatorización. Mujeres deben estar de acuerdo en utilizar medidas anticonceptivas durante el estudio y hasta 6 meses después de discontinuar la medicación del estudio; y los hombres deben estar de acuerdo de utilizar medidas

anticonconceptivas durante el estudio y hasta 6 meses después de la discontinuación de la medicación de estudio.

10. Capacidad y deseo del paciente de seguir las visitas del protocolo y los procedimientos del estudio.

Los siguientes fueron criterios de exclusión:

1. Tener una enfermedad o condición médica seria que incluya, aunque no se limita a las siguientes:
    a. Otra malignidad concurrente activa, excluyendo las que lleven 5 años o más libres de enfermedad o carcinoma in situ curado con un tratamiento adecuado.
    b. Metástasis cerebrales o leptomeníngeas conocidas.
    c. Infección activa.
    d. Ascitis, derrame pleural o pericárdico que requieran drenaje en las últimas 4 semanas.
    e. Obstrucción intestinal, fibrosis pulmonar, fallo renal, fallo hepático, o enfermedad cerebrovascular.
    f. Diabetes incontrolada.
    g. Infarto de miocardio en los últimos 12 meses, angina severa/inestable, insuficiencia cardíaca congestiva clase New York Heart Association (NYHA) III o IV.
    h. Hemorragia gastrointestinal.
    i. Conocido VIH o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o hepatitis B o C.
    j. Pacientes con enfermedades autoinmunes o historia de trasplante de órgano que requiera tratamiento inmunosupresor.
    k. Enfermedad psiquiátrica que pueda aumentar el riesgo asociado con la participación en el estudio o con la administración del fármaco de estudio, o que interfiera con la interpretación de los resultados del estudio.
2. Haberse tratado con cualquiera de los siguientes antes de la administración del fármaco de estudio en el periodo especificado:
    a. Cirugía mayor en las 4 semanas previas (la incisión quirúrgica debe estar completamente cerrada antes de la administración del fármaco de estudio).
    b. Tratamiento anticancerígeno en las 3 semanas previas (excepto para bevacizumab en las 4 semanas previas).
    c. Campo de radioterapia extenso en las 4 semanas previas o campo de irradiación limitado en las 2 semanas previas.
    d. Cualquier fármaco en investigación en las 4 semanas previas.
3. Haber recibido TAS-102.
4. Tener toxicidad no resulta mayor o igual a grado 2 de CTCAE atribuida a cualquier terapia previa (excluyendo anemia, alopecia, pigmentación de la piel, y neurotoxicidad inducida por platino).
5. Estar embarazada o dando lactancia.
6. Si a juicio del investigador se consideraba inapropiado entrar en el ensayo clínico.

Análisis estadístico

El estudio se diseñó para tener un poder del 90% para detector una hazard ratio de muerte de 0,75 (una reducción del riesgo de un 25%) en el grupo de TAS-102 en comparación con el grupo de placebo, con un error de tipo I unilateral de 0,025. Como el tratamiento se asignaba con una ratio de 2:1 (TAS-102:placebo), se calculó que se tenían que incluir 800 pacientes en el estudio, y que al menos se requerían 571 eventos (muertes) para el análisis primario. La SG (objetivo principal) y la PFS confirmada radiológicamente se analizaron en la población por intención de tratar con el uso de un test bilateral, estratificado, con la hazard ratio y los intervalos de confianza bilaterales del 95% en base al modelo de Cox estratificado y la supervivencia asociada de Kaplan-Meier. La mediana de tiempo de seguimiento para la supervivencia se calculó por las medianas del método reverso de Kaplan-Meier. Las tasas de respuestas objetivas y de control de la enfermedad se compararon con el uso del test exacto de Fisher en el subgrupo de intención de tratar con enfermedad medible basalmente. Los efectos adversos y las anomalías de laboratorio se resumieron en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio. El tiempo hasta el empeoramiento del ECOG PS se analizó con los mismos métodos usados para evaluar la SG. Todos los análisis de subgrupos, al igual que el tiempo hasta el empeoramiento del ECOG PS, se preespecificaron en el protocolo o en el plan de análisis estadístico antes de que se abriera el ciego de los datos. El análisis de regresión multivariante de Cox se realizó para examinar el efecto de todos los factores preespecificados (pronósticos y predictivos) sobre la SG con TAS-102

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

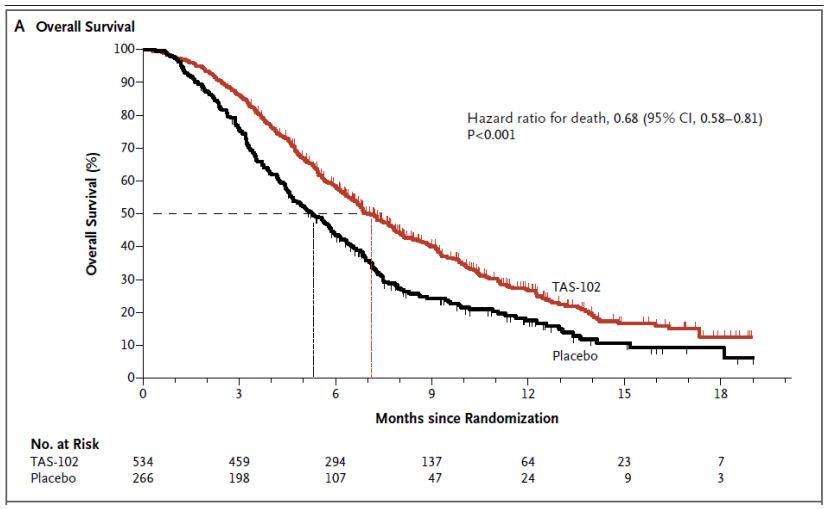
Fortalezas: se trata de un estudio internacional, controlado con placebo y doble-ciego. El diseño del estudio es de superioridad. El objetivo principal es SG y se demuestra beneficio en esta variable. Los resultados en otras variables también son favorables para TAS-102 (SLP, TCE y tiempo hasta el deterioro del PS), lo que hace que el resultado sea más consistente. La población de pacientes está bien definida y son refractarios a otros tratamientos. Las observaciones preclínicas se confirman con los resultados clínicos de este ensayo.

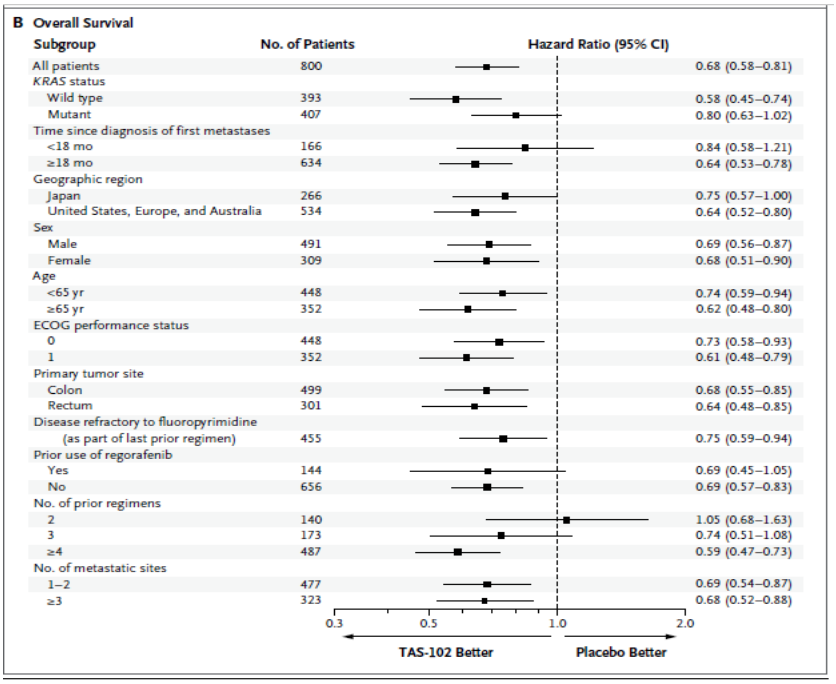
Debilidades: se incluyeron pacientes con estudio de KRAS, no de RAS extendido. Sólo se examinó BRAF en el 15% de los pacientes, y no se utilizó para estratificar a los pacientes.

En el momento del análisis con 574 muertes, la mediana de SG fue de 7,1 meses (IC 95%, 6,5-7,8) en el grupo de TAS-102 y de 5,3 meses (IC 95%, 4,6-6,0) en el grupo de placebo. La HR de muerte (TAS-102 vs. placebo) fue 0,68 (IC 95%, 0,58-0,81; p<0,001) (Figura 4A). La tasa de SG a 1 año fue del 27% y 18%, respectivamente. El beneficio en SG se observó esencialmente en todos los

subgrupos preespecificados (Figura 4B), incluyendo los subgrupos definidos según los tres factores de estratificación (estado de *KRAS*, tiempo desde el diagnóstico de enfermedad metastásica hasta la aleatorización, y región geográfica). En el análisis multivariante de regresión de Cox, ninguno de los factores fue predictivo. Se identificaron tres factores pronósticos: tiempo desde el diagnóstico de las primeras metástasis, ECOG PS, y el número de las localizaciones metastásicas. Sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento de TAS-102, tras ajustarlo a estos 3 factores, se mantuvo (HR 0,69; IC 95%, 0,58-0,81). El efecto de TAS-102 se documentó en los pacientes refractarios a fluoropirimidinas cuando éstas habían formado parte del último régimen de tratamiento antes de la inclusión en el ensayo RECOURSE. También se demostró eficacia de TAS-102 en los pacientes tratados previamente con regorafenib.

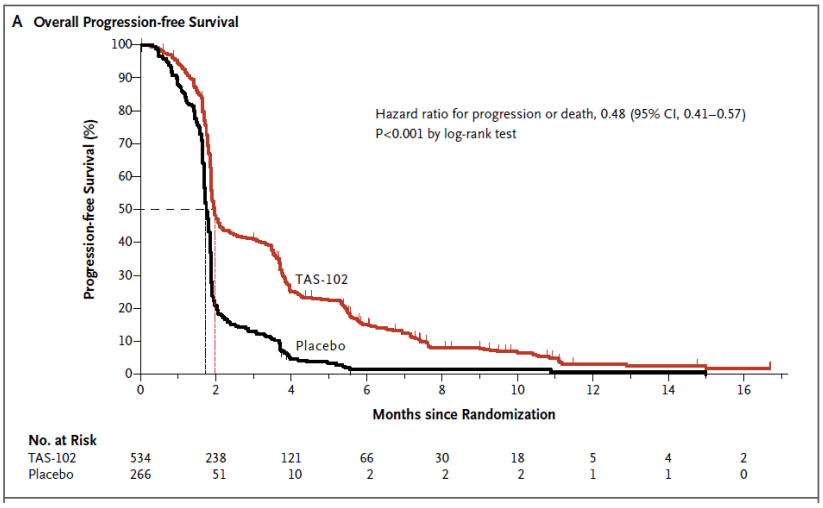
Figura 4. Supervivencia global.

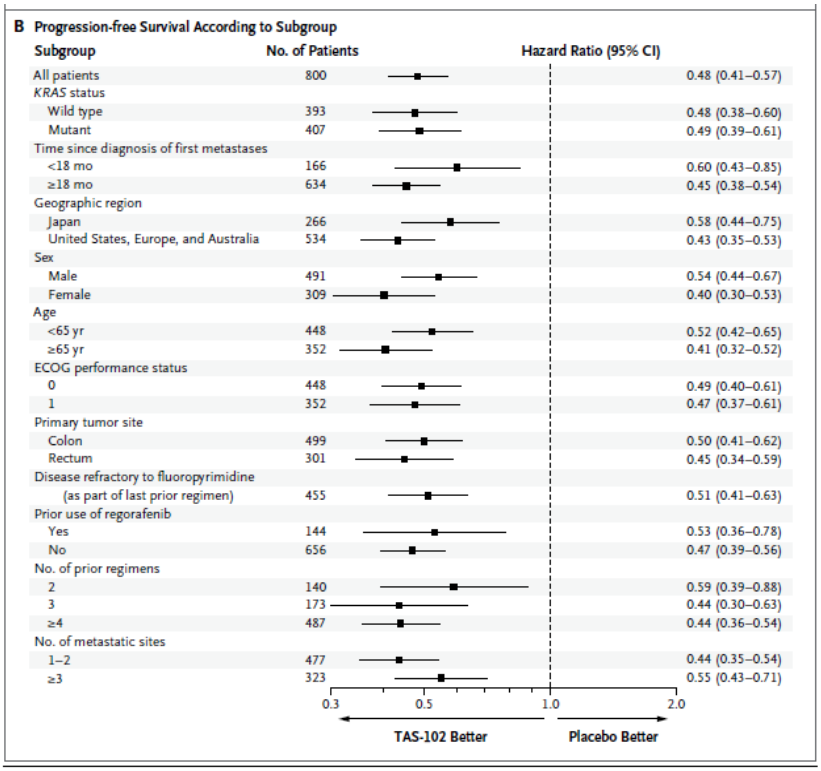




La mediana de SLP fue de 2,0 meses (IC 95%, 1,9-2,1) en el grupo de TAS-102 y de 1,7 meses (IC 95%, 1,7-1,8) en el grupo de placebo. La HR de progresión (TAS-102 vs. placebo) fue 0,48 (IC 95%, 0,41-0,57; P<0,001) (Figura 5A). El efecto de TAS-102 en SLP se observó en todos los subgrupos preespecificados (Figura 5B).

Figura 5. Supervivencia libre de progresión





En la población de respuesta tumoral (502 pacientes con TAS-102 y 258 con placebo), 8 pacientes en el grupo de TAS-102 tuvieron una respuesta parcial, y un paciente en el de placebo se reportó que tuvo respuesta completa, resultando en una tasa de respuestas objetivas de 1,6% con TAS-102 y 0,4% con placebo

(P=0,29). El control de la enfermedad (respuestas parciales o completas y estabilización de la enfermedad evaluada al menos 6 semanas después de la aleatorización) se obtuvo en 221 pacientes (44%) en el grupo de TAS-102 y en 42 pacientes (16%) en el grupo de placebo (P<0,001) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio RECOURSE
Referencia: Mayer RJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-19.

Variable	*TAS-102 (N=534)*	*Placebo (N=266)*	*p*	*HR*
Mediana de SG (meses)	***7,1***	***5,3***	***P<0,0001***	***0,68*** ***IC95%= 0,58-0,81***
Mediana de SLP (meses)	*2,0*	*1,7*	*P<0,0001*	***0,48*** ***IC95%= 0,41-0,57***
Respuesta tumoral (%) (RECIST 1.1) *-Respuesta completa o parcial** *-Enfermedad estable* *-Tasa de control de enfermedad*** *-Progresión de la enfermedad*	 *1,6* *42,4* *44,0* *51,8*	 *0,4* *15,9* *16,3* *75,6*	*P<0,0001*	

*No significativo; ** Respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable, p<0,0001.

En el grupo de TAS-102 se retrasó el empeoramiento del ECOG PS a 2 o más. La media de tiempo transcurrido hasta el deterioro del ECOG PS fue de 5,7 meses en el grupo de TAS-102 vs. 4,0 meses en el de placebo, con una HR de 0,66 (IC 95%, 0,56-0,78; P<0,001).

El porcentaje de pacientes que recibió un tratamiento sistémico posterior tras su participación en el ensayo RECOURSE fue similar en ambos grupos, aproximadamente el 42% de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento sistémico posterior.

	TAS-102 (N=534)	*Placebo (N=266)*
Cualquier tratamiento sistémico (%)	***41,6***	***42,5***
Fármaco		
Basado en Fluoropirimidinas *Basado en Irinotecan* *Basado en Oxaliplatino* *Bevacizumab* *Aflibercept* *Cetuximab/Panitumumab* *Regorafenib*	*16,1* *6,9* *7,3* *4,1* *1,1* *6,6* *15,7*	*18,0* *4,1* *10,2* *4,5* *0* *2,3* *15,4*

Recientemente, se han comunicado los resultados finales de supervivencia del ensayo RECOURSE a fecha del 8 de octubre de 2014. Los resultados se mantienen consistentes con los observados en el análisis inicial con una mediana de SG de 7,2 meses en el grupo de TAS-102 frente a 5,2 meses en el grupo de placebo, con una HR de 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81; P<0,0001). La SG al año se incrementó en un 10,5% con TAS-102 (27,1% vs 16,6% con TAS-102 y placebo, respectivamente).

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo RECOURSE es un fase 3, multicéntrico (114 centros), global (13 países de distintos continentes), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Los pacientes se estratificaron según área geográfica, tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica hasta la aleatorización y el estado de *KRAS*. La población del estudio está bien delimitada, se trata de pacientes refractarios a quimioterapia (fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino), a tratamiento con bevacizumab y anti-EGFR en el caso de KRAS nativo. El objetivo principal fue SG.

El estudio está bien justificado en el contexto de CCR metastásico, y las opciones de tratamiento disponibles, ya que la población del estudio es de pacientes refractarios o con intolerancia a las principales terapias para su enfermedad. Igualmente, se considera que el empleo de TAS-102 en este ensayo está bien justificado por los estudios preclínicos y clínicos previos, sobre todo por los resultados del ensayo fase 2, J003/10040030. Por tanto, este ensayo se considera de alto interés científico por la población que analiza y por el fármaco empleado.

La hipótesis que se siguió fue clara y coherente con los resultados de los ensayos preclínicos previos. El objetivo principal de SG es el más interesante que se podría haber elegido en este contexto, y los objetivos secundarios son adecuados.

La patología de estudio queda bien definida por los criterios de selección de los pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión fueron exhaustivos. Así como los criterios de retirada se especificaron y resultan adecuados.

La pauta del tratamiento experimental se justificó por los datos ensayos clínicos previos y se especificó bien. Que placebo sea el comparador en esta situación clínica se considera éticamente aceptable. El ensayo fue doble-ciego, lo que mejora la validez de los resultados. La duración del tratamiento se describió suficientemente. Respecto a la adherencia o cumplimiento del tratamiento, los pacientes en el grupo de TAS-102 recibieron el fármaco durante una media (± desviación estándar [DE] de 12,7±12,0 semanas (mediana 6,7; rango, 0,1-78,0), y los pacientes en el grupo de placebo recibieron el fármaco durante una media de 6,8±6,1 semanas (mediana, 5,7; rango, 0,1-63,7). Los pacientes asignados al grupo de TAS-102 recibieron el 89% de la dosis planeada (media de intensidad de dosis, 155±20,0 mg/m^2/semana, y los pacientes en el grupo de placebo recibieron el 94% de la dosis planeada (mediana de intensidad de dosis, 165±16,5 mg/m^2/semana). Los pacientes en el grupo de placebo se trataron durante una intervalo de tiempo más corto de manera global, pero su adherencia a la dosis planeada fue ligeramente superior. La evaluación del cumplimiento y adherencia terapéutica resulta correcta.

El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento sistémico posterior, y qué tipo de tratamiento también se describieron. Lo que se considera importante dado que el objetivo principal fue SG. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento sistémico posterior, aproximadamente un 42% en ambas ramas, y aparentemente hubo pocas diferencias en los tipos de tratamientos administrados, aunque los datos detallados sobre cuáles fueron los esquemas de tratamiento que recibieron y la duración de los mismos, se desconocen.

Los tratamientos previos y los periodos permitidos de lavado antes de la inclusión se describen adecuadamente. El diseño controlado con placebo, como se

mencionó previamente, resulta aceptable por el contexto clínico y las terapias disponibles. El método de aleatorización 2:1 está justificado dado que la rama control es placebo, y por lo mismo, se considera adecuado que la asignación aleatoria fuera ciega.

La variable principal, SG, es la mejor posible en este contexto por ser la más objetiva y la de mayor relevancia clínica. En cuanto a la evaluación de respuesta, se realizó por criterios RECIST 1.1. No se realizó una evaluación independiente, lo que hubiera sido deseable, y las imágenes se realizaron cada 8 semanas. En el ensayo fase 2 japonés, la evaluación radiológica se hizo de manera independiente y las imágenes se hicieron cada mes inicialmente. La realización de pruebas de imagen cada 8 semanas se parece más a la de la práctica clínica, por lo que parece más adecuada.

El diseño estadístico del ensayo RECOURSE resulta correcto en cuanto a la descripción de las hipótesis de estudio y los errores permitidos. Se trata de un estudio de superioridad. Se especificaron previamente las pruebas estadísticas que se iban a utilizar y el tamaño muestral es adecuado para los objetivos propuestos. El tamaño del efecto de TAS-102 encontrado sobre la supervivencia es clínicamente relevante.

El diseño del estudio RECOURSE es correcto y los resultados son relevantes, porque se consideran de utilidad para la práctica clínica en pacientes con CCR metastásico, en una situación de opciones muy limitadas de tratamiento. La ganancia en SG en términos absolutos fue de 1,8 meses (mediana de SG para el grupo de TAS-102 de 7,1 meses versus 5,3 meses en el grupo de placebo) en el análisis intermedio publicado (Mayer RJ, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:1909-19) y de 2,0 meses frente a placebo (mediana de SG en el grupo de TAS-102 de 7,2 meses versus 5,2 meses en el de placebo) en el análisis final que se comunicó en el Simposio de Cánceres Gastrointestinales de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) en enero de 2016, con una disminución del riesgo de muerte del 31%, según el análisis final. Aunque 2,0 meses puede parecer poco en términos absolutos, en este contexto, y se encuentra en línea con los beneficios que se obtienen con otros tratamientos de segunda línea y sucesivas. Todos los subgrupos predefinidos de pacientes se beneficiaron. De manera consistente con la SG, la SLP fue estadísticamente significativa a favor del grupo que recibió TAS-102 frente a placebo, con HR fue de 0,48, y el beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos de pacientes. No hubo diferencias en tasa de respuestas, pero si en la TCE, del 44% en el grupo de TAS-102 frente al 16,3% en el de placebo. Se considera destacable que los pacientes que habían recibido tratamientos basados en fluoropirimidinas, y aquéllos que los habían recibido como última terapia antes del ensayo clínico RECOURSE también se beneficiaban de recibir TAS-102 frente a placebo. De manera similar, es reseñable que el 17% en la rama de TAS-102 y el 19,9% en la de placebo habían recibido regorafenib previo y el beneficio con TAS-102 parecía similar en este subgrupo de pacientes.

Relevante desde el punto de vista clínico, es el dato obtenido de retraso del deterioro del ECOG PS a 2 o más, que fue de 5,7 meses en el grupo de TAS vs 4 meses en el grupo de placebo, con una disminución del riesgo de deterioro del ECOG PS del 34%, lo que da una idea de mejor mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes que reciben el tratamiento con TAS-102, y de que estos

podrían estar en mejores condiciones a la hora de recibir futuras terapias a la progresión (aunque estos datos no se aportaron).

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han publicado metaanálisis ni revisiones sistemáticas sobre LONSURF.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

La Guías de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versión 2.2016 para CCR indican que LONSURF es una opción de tratamiento adicional para pacientes que han progresado a las terapias estándares. Se puede dar antes o después de regorafenib; no hay información sobre cuál es el mejor orden para el uso de estos fármacos. Los 144 pacientes en RECOURSE que se habían expuesto previamente a regorafenib tuvieron similar beneficio en SG con TAS-102 (HR 0,69; IC 95%, 0,45-1,05) que los 656 pacientes que no lo habían recibido previamente (HR 0,69; IC 95%, 0,57-0,83).

Recientemente, se ha publicado la Guía NCCN *Evidence Blocks*, versión 2.2016, de CCR. En esta Guía se clasifican los distintos fármacos y regímenes de tratamiento según varias categorías. El panel de expertos de NCCN puntuó a LONSURF de la siguiente manera:

- Eficacia: 2 (Mínimamente efectivo: modesto impacto en la SG y a veces proporciona control de la enfermedad).

- Seguridad: 3 (Moderadamente tóxico que puede interferir con las actividades de la vida diaria).

- Calidad de la evidencia: 3 (Calidad media: ensayos aleatorizados de baja calidad o ensayos no aleatorizados bien diseñados).

- Consistencia de la evidencia: 3 (Puede ser consistente: pocos ensayos o solo ensayos con pocos pacientes; ensayos de baja calidad sean aleatorizados o no).

- Asequibilidad (incluye coste del fármaco, cuidados de soporte, infusiones, monitorización de la toxicidad y manejo de la toxicidad): 2 (Caro).

Las guías actuales de la *European Society Medical Oncology* (ESMO) para CCR que datan de 2014 no incorporan a LONSURF. Sin embargo, se ha comunicado un Consenso de ESMO sobre el tratamiento del CCR 2015, y sobre éste está previsto que se actualicen de las Guías de ESMO. En este Consenso ya se recomienda LONSURF como una potencial nueva opción para pacientes pretratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y anticuerpos anti-EGFR en pacientes con tumores con RAS nativo.

ESMO ha desarrollado una escala validada y reproducible, la ESMO-MCBS (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*) para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos del cáncer. La puntuación de LONSURF según el estudio RECOURSE, dentro de los tratamientos no curativos, es de grado 2.

En la guías SEOM sobre el tratamiento del cáncer colorectal metastásico publicadas en el 2015, se menciona que regorafenib y TAS-102 pueden ser considerados como opciones terapéuticas en pacientes que hayan progresado a fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, bevacizumab y anti-EGFR (en RAS no mutado) y que conserven un PS y función orgánica adecuados.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Regorafenib (Nombre comercial: Stivarga®) es la opción de tratamiento aprobada en los pacientes con 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, en los pacientes con tumores con el gen RAS nativo.

El laboratorio es Bayer Pharma AG.

La forma de presentación de regorafenib es en comprimidos de 40 mg que están recubiertos con una película. Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro y forma oval, de 16 mm de largo y 7 mm de ancho, marcados con "BAYER" en una cara y "40" en la otra.

La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Las modificaciones de dosis deben efectuarse en escalones de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria mínima recomendada es 80 mg. La dosis diaria máxima es 160 mg. La vía de administración es oral.

Regorafenib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 2,5 mg/l al cabo de unas 3 a 4 horas tras una dosis única por vía oral de 160 mg administrada en forma de 4 comprimidos de 40 mg cada uno. Las concentraciones de regorafenib y sus principales metabolitos farmacológicamente activos (M-2 y M-5) alcanzaron sus máximos niveles cuando el fármaco se administró después de un desayuno (ligero) bajo en grasa, en comparación con un desayuno alto en grasa o un estado de ayuno. La unión a proteínas in vitro de regorafenib a las proteínas plasmáticas humanas es alta (99,5%). La unión a proteínas in vitro de M-2 y M-5 es mayor (99,8% y 99,95%, respectivamente) que la de regorafenib. Regorafenib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronidación mediada por UGT1A9. El metabolito M-2 sufre metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronidación mediada por UGT1A9. Tras la administración oral, la semivida de eliminación media de regorafenib y su metabolito M-2 en plasma oscila entre 20 y 30 horas en diferentes estudios. La semivida de eliminación media del metabolito M-5 es de aproximadamente 60 horas (intervalo de 40 a 100 horas). Alrededor del 90% de la dosis radiactiva se recuperó en un plazo de 12 días después de la administración, con aproximadamente el 71% de la dosis excretada en heces (47% en forma de compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y alrededor del 19% de la dosis excretada en orina en forma de glucurónidos (Tabla 5).

Tabla 5. Características diferenciales entre TAS-102 y regorafenib.

Nombre	TAS-102	Regorafenib
Presentación	Comprimidos de 15 y 20 mg	Comprimidos de 40 mg
Posología	35 mg/m2/dosis cada 12 horas, por vía oral, los días 1 a 5 y los días 8 a 12 de ciclos cada 28 días	160 mg/día, por vía oral, durante 21 días cada 28 días
Características diferenciales	- Agente antimetabolito - Agente citotóxico - Ausencia de metabolitos activos - Ausencia de metabolismo hepático por citocromos - Vida media de eliminación: trifluridina 1,4-2,6 horas; tipiracilo 2,1-2,5 horas	- Inhibidor de tirosín kinasa multidiana - Antiangiogénico - Metabolitos activos - Metabolismo hepático por CYP3A4 y glururonidación - Vida media de eliminación: 20-30 horas (M5 ~ 60 horas)

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). Los principales metabolitos humanos (M-2 y M-5) presentaron una eficacia similar a la de regorafenib en los modelos in vitro e in vivo.

La eficacia clínica y la seguridad de regorafenib se evaluó en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CORRECT), en pacientes con CCR metastásico que habían progresado tras el fracaso a terapias estándar. El objetivo primario de eficacia fue la SG. Los objetivos secundarios fueron la SLP, la tasa de respuesta tumoral objetiva y la TCE. En total, 760 pacientes fue aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 160 mg de regorafenib por vía oral una vez al día (N=505) más el BSC o placebo (N=255) más el BSC durante 3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis diaria media de regorafenib administrada fue de 147 mg. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Entre los 760 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 61 años, el 61% eran varones, el 78% eran caucásicos y todos ellos se encontraban en un ECOG PS basal de 0 o 1. Se notificó un PS $\geq$ 2 durante el tratamiento en el 11,4% de los pacientes. La mediana de la duración del tratamiento y de la dosis diaria, así como la tasa de modificación de la dosis y de reducción de la dosis fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo con un PS notificado $\geq$ 2 (8,3%). La mayoría de los pacientes con PS $\geq$ 2 interrumpieron el tratamiento por progresión de enfermedad. La localización primaria de la enfermedad era el colon (65%), el recto (29%) o ambos (6%). Se notificó la mutación del gen KRAS en el 57% de los pacientes en el momento de su entrada en el estudio. La mayoría de los pacientes (52%) habían recibido un máximo de 3 líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica. Entre los tratamientos administrados se encontraban quimioterapia basadas en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y, si el paciente presentaba KRAS-wild type, terapia anti-EGFR.

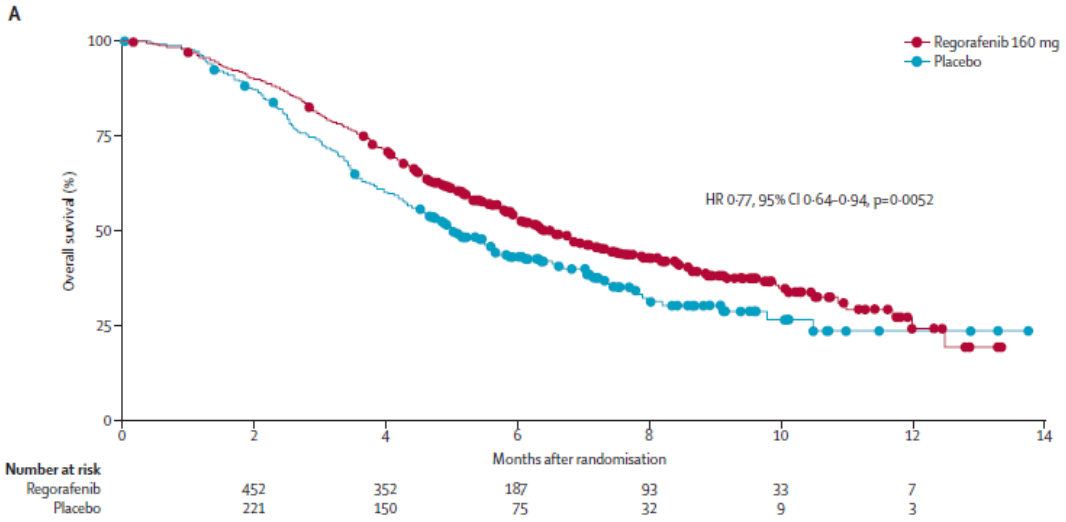
La adición de regorafenib al BSC generó una supervivencia significativamente más prolongada que la observada con el placebo más el BSC, con un HR de 0,774 (p=0,005178) y una mediana de la SG de 6,4 meses frente a 5,0 meses [IC del 95%: 0,636; 0,942] (Figura 6). La SLP fue significativamente más prolongada en los pacientes tratados con regorafenib más el BSC (HR: 0,494, p<0,000001) (Tabla 6). La tasa de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue del 1% y el 0,4% para los pacientes tratados con regorafenib y placebo, respectivamente. La TCE fue significativamente más alta en los pacientes tratados con regorafenib (41,0% frente a 14,9%, p<0,000001).

Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia del estudio CORRECT.

Parámetro de eficacia	**Hazard ratio* (IC del 95%)**	**Valor de p (unilateral)**	**Mediana (IC del 95%)**	
			Stivarga más BSC (N=505)	**Placebo más BSC (N=255)**
Mediana de la supervivencia global	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
Mediana de la supervivencia libre de progresión**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)

* HR < 1 favorece a Stivarga
** basada en la evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la SG en el estudio CORRECT.



El análisis de subgrupos para SLP y SG en función de la edad (<65, ≥ 65 años), el sexo, el ECOG PS, el sitio primario de la enfermedad, el tiempo desde el primer diagnóstico de la enfermedad metastásica, el tratamiento previo contra el cáncer, las líneas previas de tratamiento para la enfermedad metastásica y la mutación *KRAS*, mostró un efecto del tratamiento favoreciendo el régimen de regorafenib frente a placebo. Los resultados del análisis por subgrupos según el estado histórico mutacional de *KRAS* demostraron un efecto del tratamiento para la SG a favor de regorafenib frente a placebo para los pacientes con tumores *KRAS* nativo mientras que se notificó un efecto numéricamente menor en los pacientes con tumores *KRAS* mutado; el efecto del tratamiento observado para la SLP fue a favor de regorafenib independientemente del estado mutacional de *KRAS*. El HR para SG fue 0,653 (0,476-0,895) para pacientes con tumores *KRAS* nativo y 0,867 (0,670-1,123) para pacientes con tumores *KRAS* mutado.

El beneficio de regorafenib en CCR metastásico también se demostró en otro ensayo fase 3 (CONCUR), asiático, multicénctrico, en el que se incluyeron pacientes que habían recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas o que no pudieran tolerar tratamientos estándares. Los pacientes incluidos estaban menos pre-tratados que en el ensayo CORRECT. Todos los pacientes tenían ECOG PS de 0-1. Se aleatorizaron 204 pacientes a regorafenib (136) o placebo (68). La SG fue significativamente mejor con regorafenib que con placebo (HR 0,55, IC 95% 0,40-0,77; P=0,00016; mediana de SG de 8,8 meses [IC 95%, 7,3-9,8] en el grupo de regorafenib vs 6,3 meses [4,8-7,6] en el grupo de placebo).

Las guías de práctica clínica (SEOM, ESMO, NCCN) incorporan regorafenib para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico que son refractarios o no pueden tolerar los tratamientos estándar disponibles.

En la última versión de la Guía NCCN *Evidence Blocks*, versión 2.2016, de CCR, el panel de expertos de NCCN puntuó a regorafenib de manera similar a TAS-102 en eficacia (2), calidad de la evidencia (3), consistencia de la evidencia (3) y asequibilidad (2). Otorgándole un punto menos se seguridad (2) a TAS-102.

No se dispone de datos de la comparación directa entre regorafenib y TAS-102. Como se mencionó previamente, en el ensayo RECOURSE se incluyó un 17% de pacientes que habían recibido regorafenib antes de ser asignados a TAS-102, y obtuvieron un beneficio similar en SG que aquéllos que no habían recibido regorafenib previamente. No se dispone de datos de regorafenib tras TAS-102. La secuencia más adecuada del tratamiento se desconoce actualmente.

Los ensayos CORRECT y RECOURSE ambos son estudios internacionales, bien justificados y metodológicamente correctos. En ninguno de estos dos ensayos se incluyeron pacientes con ECOG PS >1, por lo que estos pacientes no deberían recibir en la práctica habitual ninguno de estos dos tratamientos. Los pacientes del ensayo RECOURSE se estratificaron según el área geográfica, el estado de *KRAS* y el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica hasta la aleatorización, y todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron en supervivencia del tratamiento con TAS-102 frente a placebo. Los pacientes del ensayo CORRECT se estratificaron según hubieran recibido tratamiento previo con terapia anti-VEGF, el tiempo de diagnóstico de la enfermedad metastásica y la región geográfica, y también se vio que todos los subgrupos de pacientes se beneficiaban de regorafenib en términos de supervivencia. Los datos disponibles de regorafenib en el CORRECT y otros ensayos, no indican que estado de *KRAS* prediga si los pacientes se benefician o no de este tratamiento, por lo que regorafenib se puede administrar a todos los pacientes con tumores *KRAS* nativo y mutados, al igual que sucede con TAS-102. La magnitud del beneficio en supervivencia es pequeña en ambos estudios. Se consiguen mayores TCE con el tratamiento con ambos fármacos frente a placebo en ambos estudios. No hay incremento en la tasa de respuestas con ninguno de los dos tratamientos frente a placebo en sus respectivos estudios fase 3.

No disponemos de ningún biomarcador para predecir beneficio con regorafenib ni con TAS-102.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

LONSURF obtuvo la aprobación en Japón en marzo de 2014 para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado irresecable o recurrente (sólo si refractario a los tratamientos estándares). Actualmente, en este país hay un ensayo abierto de seguridad que pretende incluir a más de 3400 pacientes.

LONSURF fue aprobado por la FDA de EE.UU. con fecha de 22 de septiembre de 2015 para su para para el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a, los tratamientos disponibles incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF, y anti-EGFR en pacientes con tumores con *RAS*-nativo. Igualmente, hay en marcha un ensayo de seguridad con más de 300 pacientes.

De igual forma, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA emitió una opinión positiva sobre LONSURF para esta misma indicación con fecha de 29 de febrero de 2016, y se prevé la aprobación por la EMA en mayo de 2016. En marcha hay un acceso nominal para pacientes.

4.5.2. Categorización

Tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a, los tratamientos disponibles incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF, y anti-EGFR en pacientes con tumores con *RAS*-nativo

4.5.3. Innovación

Se trata de un novedoso agente citotóxico. Destaca su formulación en cuanto a sus diferencias con 5-FU y otras fluoropirimidinas. No está claro cómo sus efectos antiangiogénicos contribuyen a su eficacia.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

No se dispone de ningún biomarcador asociado. Actualmente hay estudios en marcha que incluyen el análisis de biomarcadores.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Aproximadamente el 28% de los pacientes con CCR metastásico llegará a recibir tercera línea o sucesivas, que es en a estos pacientes a los que habitualmente se les planteará el tratamiento con LONSURF.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

LONSURF ofrece la posibilidad de mayor control de la enfermedad e incremento de la supervivencia en pacientes con CCR metastásico en una situación de refractariedad o intolerancia a otros tratamiento, cuando ya no se dispone de ningún tratamiento o de opciones muy limitadas. Por otra parte, ha demostrado retrasar el deterioro del estado general del paciente a ECOG ≥2, lo que puede ser relevante para que el paciente mantenga su calidad de vida durante más tiempo.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

<u>Estudios fase 1 americanos:</u>

Cinco estudios fase 1 de TAS-102 en monoterapia se llevaron a cabo en EE.UU. con diferentes esquemas de dosis.

US Study TAS102-9801: fase 1, abierto, no aletorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 una vez al día (QD) durante 14 días consecutivos con una semana de descanso, repetido cada 3 semsnas en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron 14 pacientes. La dosis máxima tolerada (DMT) de TAS-102 fue de 50 mg/m^2/día. La toxicidad más característica observada y que fue limitante de dosis (DLT, de sus siglas en inglés) fue granulocitopenia.

US Study TAS102-9802: fase 1, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 administrado una vez al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en tumores sólidos. Se incluyeron 24 pacientes. La DMT fue de 100 mg/m^2/día. La toxicidad más característica y que fue DLT fue granulocitopenia.

US Study TAS102-9803: fase 1, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 administrado una vez al día durante 5 días cada 3 semanas en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron 39 pacientes. La DMT de TAS-102 fue de 160 mg/m^2/día. La toxicidad más característica y que fue DLT fue granulocitopenia.

US Study TAS102-9804: fase 1, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 administrado 2 veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron 19 pacientes, todos ellos muy pretratados con cáncer de mama metastásico. La DMT de TAS-102 fue de 50 mg/m^2/día. La toxicidad más característica y que fue DLT fue granulocitopenia.

US Study TAS102-9805: fase 1, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 administrado oralmente 3 veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron 15 pacientes, que la mayoría tenían tumores gastrointestinales, principalmente CCR. La DMT de TAS-102 fue de 70 mg/m2/día. La toxicidad más característica y que fue DLT fue granulocitopenia.

Resumen de la seguridad de TAS-102 en monoterapia en los ensayos fase 1 americanos: en los 5 ensayos fase 1 de TAS-102 realizados en EE.UU., se trató a un total de 111 pacientes. Todos ellos experimentaron AE durante su tratamiento. Se reportaron 2 muertes. Un paciente murió en el estudio TAS102-9803, y otro falleció en el estudio TAS102-9805; ambas muertes fueron consideradas como no relacionadas con el fármaco del ensayo por el investigador. Hubo 22 eventos adversos serios (SAE, del inglés) en 19 pacientes. Dos SAE se consideraron relacionados con el fármaco de estudio: uno fue colitis y otro fue trombosis venosa profunda, estos ocurrieron en dos pacientes diferentes. Los AE relacionados con el tratamiento se reportaron en ≥50% del total de los pacientes, incluyeron naúseas (66,7%), fatiga (64,0%), y neutropenia (55,0%). La mayoría de los AE relacionados con el tratamiento fueron grado 1 o grado 2. Cuarenta y cinto (40,5%) de los pacientes tuvieron AE grado 3, y 26 (23,4%) tuvieron AE grado 4. Los AE grado 3 relacionados con el tratamiento fueron: neutropenia (33 pacientes), anemia, fatiga, y leucopenia (7 pacientes tuvieron cada), granulocitopenia (6 pacientes), naúseas (4 pacientes), y trombocitopenia, vómitos, y diarrea (7 pacientes cada). Todos los AE grado 3 fueron reportados en un paciente cada uno de ellos. AE grado 4 relacionados con el tratamiento fueron: neutropenia (23 pacientes), granulocitopenia (4 pacientes), y trombocitopenia (1 paciente). En general, las toxicidades relacionadas con el tratamiento fueron reversibles y los pacientes pudieron continuar con TAS-102.

<u>Estudio fase 2 americano</u>:

Se realizó un estudio fase 2 en EE.UU con la dosis máxima tolerada dos veces al día de 50 mg/m^2/día.

US Study TAS102-9806: fase2, abierto, dos estadios de Simon, con un solo brazo con TAS-102 a dosis de 50 mg/m2/día, vía oral, dos veces al día, por 5 días consecutivos, con 2 días de descanso semanales durante 2 semanas seguidos de 2 semanas de recuperación, en pacientes con cáncer gástrico avanzado en segunda línea. El tratamiento se repetía cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se incluyeron 18 pacientes. Los AE más frecuentes (≥50% de los pacientes) fueron: náusea (88,9%), fatiga (88,9%), vómitos (55,6%), anorexia (55,6%), anorexia (55,6%), anemia (55,6%), y granulocitopenia (50,0%). La mayoría de los AE relacionados con el fármaco del estudio fueron grado 1 o grado 2. Eventos grado 3 relacionados con el tratamiento fueron: granulocitopenia (27,6%), leucopenia (16,7%), fatiga (11,1%), y neumonía y deshidratación (5,6%). Hubo un evento grado 4 relacionado con el tratamiento en un paciente, que fue granulocitopenia (5,6%).

Estudio fase 1 japonés:

Japan Study J001/10040010: estudio fase 1, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis de TAS-102 administrado 2 veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron 21 pacientes, de los que 18 tenían un CCR. Todos los pacientes con CCR habían recibido previamente fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino. En este estudio, la DMT de TAS-102 fue de 70 mg/m^2/día. La toxicidad más característica y que fue DLT fue neutropenia. Los AE más frecuentes (≥50% de los pacientes) relacionados con la medicación de estudio fueron: leucopenia (81,0%), neutropenia (71,4%), descenso del hematocrito (66,7%), descenso de glóbulos rojos (66,7%), naúseas (66,7%), linfopenia (61,9%), anorexia (61,9%), y anemia (57,1%). La mayoría de los AE fueron grado 1 o grado 2, y se consideraron de baja posibilidad de estar relacionados con el fármaco del estudio. Los AE grado 3 relacionados con el tratamiento fueron: neutropenia y anemia (6 pacientes cada), leucopenia (5 pacientes), linfopenia (3 pacientes), trombopenia, descenso de monocitos, anorexia, descenso del hematocrito, diarrea, neumonía y malestar (1 paciente cada). AE grado 4 relacionados con el tratamiento fueron: neutropenia (3 pacientes), leucopenia (2 pacientes), linfopenia, trombopenia, anemia, descenso del hematocrito y de las células rojas (1 paciente cada). El perfil de toxicidad visto en este estudio japonés fue similar al observado en los estudios fase 1 y fase 2 americanos.

Estudio fase 2 japonés

J003/10040030: estudio fase 2, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, de TAS-102 administrado 2 veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, repetido cada 4 semanas en pacientes con CCR metastásico que habían fracasado a más de 2 regímenes de quimioterapia incluyendo fluoropirimidina, irinotecan, y oxaliplatino. Se incluyeron 172 pacientes. El perfil de seguridad de TAS-102 fue similar a lo que se había reportado previamente en los ensayos americanos y el japonés. Entre los AE relacionados con la medicación que fueron más frecuentes (≥50%) destacan: leucopenia (75,2% [grado 3 o mayor, 28,3%] con TAS-102; 3,5% [0%] con placebo), neutropenia (71,7%[50,4%] con TAS-102; 1,8% [0%] con placebo), anemia (63,7% [15,9%] con TAS-102; 12,3% [0%] placebo), náuseas (61,9% [2,7%] con TAS-102; 22,8% [0%]

con placebo), fatiga (54% [6,2%] con TAS-102; 28,1% [0%] con placebo), hiporexia (54% [2,7%] con TAS-102; 17,5% [0%] con placebo), trombopenia (38,9% [4,4%] con TAS-102; 1,8% [0%] con placebo), diarrea (34,5% [5,3%] con TAS-102; 14,0% [0%] con placebo), vómitos (29,2% [2,7%] con TAS-102; 15,8% [0%] con placebo).

Resumen de la experiencia de los ensayos clínicos japoneses fase 1 y fase 2

El perfil de toxicidad de TAS-102 en los pacientes japoneses fue aceptable y los AE fueron generalmente manejables en el fase 2 a dosis de 70 mg/m^2/día cada 4 semanas como se describió previamente. Los AE más frecuentes fueron supresión de la médula ósea y eventos gastrointestinales consistentes con un efecto de clase antimetabolito. Además, la toxicidad de los estudios japoneses fue similar cualitativamente a la observada en los fase 1 y 2 americanos.

Estudio fase 3 internacional

RECOURSE: en la evaluación de los pacientes del grupo de TAS-102 que recibieron al menos dos ciclos de tratamiento, el 53% tuvieron un retraso de 4 o más días para comenzar el siguiente ciclo debido a toxicidad; el retraso en aproximadamente la mitad de este subgrupo se extendió a 8 o más días. En el grupo de TAS-102, un total de 73 pacientes (14%) requirieron reducciones de dosis (con 53 pacientes [10%] que tuvieron una única reducción, 18 [3%] con 2 reducciones, y 2 [<1%] con 3 reducciones). Los AE que llevaron a discontinuar el tratamiento ocurrieron en el 4% de los pacientes que recibieron TAS-102 y en el 2% de los que recibían placebo.

Globalmente, los AE grado 3 o mayores sucedieron más frecuentemente en el grupo de TAS-102 que en el de placebo (en el 69% vs 52% de los pacientes (Tabla 7). Entre los 533 pacientes que recibieron TAS-102, el 38% tuvo neutropenia grado 3 o mayor, el 4% tuvo neutropenia febril, y el 9% recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos; hubo una muerte relacionada con el tratamiento por un shock séptico. La incidencia de anemia grado 3 o mayor fue mayor en el grupo de TAS-102 que en el de placebo (18% vs 3% de los pacientes), y de trombocitopenia grado 3 o mayor (5% vs <1%). Los pacientes con TAS-102 tuvieron más náuseas ≥ grado 3 (2% vs 1%), vómitos (2% vs <1%) y diarrea (3% vs <1%). Sin embargo, las diferencias no fueron clínicamente significativas respecto al desarrollo de fracaso hepático o renal, anorexia, estomatitis, síndrome mano-pie, o eventos cardíacos. Alopecia se reportó en el 7% de los pacientes con TAS-102 y en el 1% en el grupo de placebo.

Tabla 7. Frecuencia de los AE y alteraciones de laboratorio en el ensayo RECOURSE (Mayer RJ, et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19).

Event	TAS-102 (N=533)		Placebo (N=265)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any event — no. (%)	524 (98)	370 (69)	247 (93)	137 (52)
Any serious event — no. (%)	158 (30)		89 (34)	
Most common events — no. (%)†				
Nausea	258 (48)	10 (2)	63 (24)	3 (1)
Vomiting	148 (28)	11 (2)	38 (14)	1 (<1)
Decreased appetite	208 (39)	19 (4)	78 (29)	13 (5)
Fatigue	188 (35)	21 (4)	62 (23)	15 (6)
Diarrhea	170 (32)	16 (3)	33 (12)	1 (<1)
Abdominal pain	113 (21)	13 (2)	49 (18)	10 (4)
Fever	99 (19)	7 (1)	37 (14)	1 (<1)
Asthenia	97 (18)	18 (3)	30 (11)	8 (3)
Events associated with fluoropyrimidine treatment — no. (%)				
Febrile neutropenia	20 (4)	20 (4)	0	0
Stomatitis	43 (8)	2 (<1)	17 (6)	0
Hand–foot syndrome	12 (2)	0	6 (2)	0
Cardiac ischemia‡	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Laboratory abnormalities — no./total no. (%)§				
Neutropenia	353/528 (67)	200/528 (38)	2/263 (<1)	0
Leukopenia	407/528 (77)	113/528 (21)	12/263 (5)	0
Anemia	404/528 (77)	96/528 (18)	87/263 (33)	8/263 (3)
Thrombocytopenia	223/528 (42)	27/528 (5)	21/263 (8)	1/263 (<1)
Increase in alanine aminotransferase level	126/526 (24)	10/526 (2)	70/263 (27)	10/263 (4)
Increase in aspartate aminotransferase level	155/524 (30)	23/524 (4)	91/262 (35)	16/262 (6)
Increase in total bilirubin	189/526 (36)	45/526 (9)	69/262 (26)	31/262 (12)
Increase alkaline phosphatase level	205/526 (39)	42/526 (8)	118/262 (45)	28/262 (11)
Increase in creatinine level	71/527 (13)	5/527 (<1)	32/263 (12)	2/263 (<1)

*All adverse events were grading according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.
†Adverse events of any grade that are listed as most common occurred in 10% or more of patients in the TAS-102 group and in a greater percentage in that group than in the placebo group.
‡Events included acute myocardial infarction, angina pectoris, and myocardial ischemia.
§The denominator for the percentage of patients with laboratory abnormalities is the number of patients with at least one postbaseline measurement during treatment.

Los resultados del seguimiento a largo plazo de los pacientes del ensayo RECOURSE que se han publicado recientemente en el Simposio de Cánceres Gastrointestinales de San Francisco, California, 2016, no se reportaron nuevas toxicidades.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

En el ensayo fase 3, CORRECT, de regorafenib frente a placebo, un total de 498 pacientes (de 500) tratados con regorafenib y 245 (de 253) tratados con placebo tuvieron AE, que se relacionaron con el tratamiento en 465 (93%) de los pacientes asignados a regorafenib y en 154 (61%) de los asignados a placebo. Los AE más frecuentes de cualquier grado en el grupo de regorafenib fueron fatiga y síndrome mano-pie, y en el grupo de placebo fueron fatiga y anorexia. Los AE más frecuentes ocurrieron temprano en el curso del tratamiento (durante los ciclos 1-2). Los AE grado 3-4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en 270 (54%) de los pacientes con regorafenib y en 35 pacientes con placebo (14%). Los AE grado 3 o mayor (que afectaron a ≥5% de los pacientes) fueron síndrome mano-pie, fatiga, diarrea, hipertensión arterial, y rash o descamación. Se reportaron 219 (44%) SAE en el grupo de regorafenib y 100 (40%) en el de placebo. Hubo 11 (regorafenib n=8, 2%; placebo n=3, 1%) muertes relacionadas con SAE no asociados a

progresión de la enfermedad. En el grupo de regorafenib se debieron a neumonía (n=2), sangrado digestivo (n=2), obstrucción intestinal (n=1), hemorragia pulmonar (n=1), crisis comicial (n=1), y muerte súbita (n=1). En el grupo de placebo, fueron por neumonía (n=2) y muerte súbita (n=1). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la aparición de tromboembolismo. Hubo más casos de elevación de transaminasas hepáticas y de bilirrubina en el grupo de regorafenib que en el de placebo. La mayoría de los casos fueron grado 1 y 2, pero hubo un caso fatal que se relacionó con regorafenib.

En el ensayo fase 3, asiático, CONCUR, AE relacionados con el tratamiento ocurrieron en 132 (97%) de los 136 pacientes tratados con regorafenib y en 31 (46%) de los 68 pacientes que recibieron placebo. Los AE grado 3 o mayores más frecuentes fueron: síndrome mano-pie (22 [16%] de los 136 pacientes del grupo de regorafenib vs ninguno en el grupo de placebo), hipertensión (15 [11%] vs 2 [3%] de los 68 pacientes en el grupo de placebo), hiperbilirrubinemia (9 [7%] vs ninguno), elevación de aspartato aminotransferasa (8 [6%] vs ninguno), elevación de lipasa (6 [4%] vs 1 [1%] y rash maculopapular (6 [4%] vs ninguno). SAE relacionados con el tratamiento ocurrieron 12 (9%) en el grupo de regorafenib y 3 (4%) en el de placebo.

En el ensayo fase 3b CONSIGN se evaluó la seguridad de regorafenib en 2872 pacientes de 25 países con CCR metastásico refractario. El perfil de seguridad de regorafenib fue consistente con el visto en el CORRECT.

Las guías ESMO indican que los AE más relevantes de regorafenib son síndrome mano-pie, fatiga y elevación de las enzimas hepáticas, y sólo se recomienda su uso en pacientes con buen estado general y con adecuada función orgánica.

La Guía NCCN *Evidence Blocks*, versión 2.2016, de CCR puntuó a regorafenib en seguridad con un 2, que significa que se considera moderadamente tóxico (con toxicidades significativas que ocurren a menudo. La toxicidad fatal o amenazante para la vida no es infrecuente. Interferiría con las actividades de la vida diaria habitualmente). La Guía sugiere un perfil de seguridad más favorable para TAS-102, que se puntuó con un 3 en seguridad.

El perfil de toxicidad de regorafenib es predecible, y las principales toxicidades ocurren durante los dos primeros ciclos de tratamiento, en los que se requiere una vigilancia estrecha de los pacientes.

La toxicidad de TAS-102 es muy diferente a la de regorafenib y probablemente más favorable, aunque también se precisa un seguimiento adecuado de los pacientes, principalmente para vigilar las toxicidades hematológicas y gastrointestinales. No se dispone de estudios comparativos directos de estos dos fármacos.

4.6.3. Poblaciones especiales

No se dispone de datos de pacientes pertenecientes a poblaciones especiales.

En el ensayo fase 3, RECOURSE, no se reportaron diferencias clínicamente significativas en el desarrollo toxicidad hepática o renal severas entre el grupo de

tratamiento con TAS-102 y el de placebo. Todos los pacientes al comienzo del tratamiento tenían funciones hepática y renal adecuadas definidas por los criterios de inclusión en el ensayo clínico. En el grupo de TAS-102 se reportó elevación de las transaminasas en la mayoría de los casos grado 1-2. Tuvieron elevación grado ≥3 de la bilirrubina total y de la fosfatasa alcalina, respectivamente, 45 pacientes (9%) en el grupo de TAS-102 y 31 (12%) en el grupo de placebo, y 42 pacientes (8%) en el grupo de TAS-102 y 28 (11%) en el grupo de placebo. Respecto a la creatinina, la mayoría de los pacientes en el grupo de TAS-102 que tuvieron elevaciones fueron grado 1-2; hubo 5 pacientes (<1%) con elevación grado ≥3 de la creatinina con TAS-102.

Respecto a los pacientes ancianos, en el ensayo RECOURSE se incluyeron pacientes de hasta 82 años. En los análisis de subgrupos para SG y SLP, los pacientes ≥65 años se beneficiaron del tratamiento con TAS-102 frente a placebo. Recientemente, se comunicaron los resultados del subgrupo de pacientes ancianos del ensayo RECOURSE en el Simposio de Cánceres Gastrointestinales en San Francisco, California, en 2016. Los pacientes ≥65 y ≥75 años obtuvieron beneficio en supervivencia con TAS-102 frente a placebo, con un incremento moderado de la toxicidad, principalmente de los eventos grado ≥3.

Cabe destacar que el porcentaje de eventos cardíacos isquémicos fue muy bajo en el ensayo RECOURSE (0,4% de cualquier grado y 0,2% grado 3, en el grupo de TAS-102), lo que puede deberse a las diferencias en el mecanismo de acción de TAS-102 respecto a otras fluoropirimidinas.

5. CONCLUSIONES

En general, algunos pacientes se beneficiarán de la ganancia incremental de supervivencia y del control de la enfermedad que ofrece LONSURF frente a placebo, y los posibles pros y contras deberían ser discutidos con los candidatos adecuados (por ejemplo, pacientes con ECOG PS de 0-1 que sean refractarios a otras terapias).

El mantenimiento y retraso del deterioro del ECOG PS es un factor positivo a considerar, aunque también hay que valorar las posibles toxicidades, sobre todo las hematológicas y gastrointestinales.

La falta de biomarcadores predictivos de la eficacia de LONSURF no permite una mayor selección de pacientes y es una de las limitaciones del fármaco.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de LONSURF en el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados con, o que no son candidatos a, los tratamientos disponibles incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF, y anticuerpos anti-EGFR, en pacientes con tumores con *RAS*-nativo,.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2014;106(2):djt371.

Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. BMJ. 2015;351:h4970.

Aranda E, Aparicio J, Alonso V, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. Clin Transl Oncol. 2015;17:972–81.

Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76:925–32.

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14:29–37.

Cassidy J, Clarke S, Dıaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006–2012.

Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations. Editor: Goldberg RM. En: UptoDate, Inc. 2016.

Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.

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;351(4):337-45.

Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 1077–85.

Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. British Journal of Cancer. 2012;107:429–34.

Doi T, Yoshino T, Fuse N, et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer. Invest New Drugs. 2015;33:1068–77.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014;25(7):1346.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as

first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697.

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013 Sep;369(11):1023-34.

Emura T, Murakami Y, Nakagawa F, Fukushima M, Kitazato K. A novel antimetabolite, TAS-102 retains its effect on FU-related resistant cancer cells. International Journal of Molecular Medicine. 2004;13:545-9.

Emura T, Nakagawa F, Fujioka A, Ohshimo H, Kitazato K. Thymidine kinase and thymidine phosphorylase level as the main predictive parameter for sensitivity to TAS-102 in a mouse model. Oncol Rep. 2004;11(2):381-7.

Emura T, Nakagawa F, Fujioka A, et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. Int J Mol Med. 2004;13(2):249-55.

Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25:1670–76.

Giantonio B, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25:1539–44.

Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. Oncologist. 2007;12(1):38.

Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol. 2004;22:1209–14.

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;381(9863):303-12.

Hong DS, Abbruzzese JL, Bogaard K, et al. Phase I Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of Oral Administration of TAS-102 in Patients With Solid Tumors. Cancer. 2006;107:1383–90.

https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/pronostico.aspx

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf

http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?start=3#content

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350:2335–42.

Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357(20):2040.

Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. Oncology. 2008;75:215–23.

Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol. 2009;27(22):3677.

Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-29.

Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(1):21.

Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011;377:2103–14.

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.

Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase 3 RECOURSE trial. J Clin Oncol. 2016;34(suppl 4S; abstr 634).

Overman MJ, Kopetz S, Varadhachary G, et al. Phase I Clinical Study of Three Times a Day Oral Administration of TAS-102 in Patients with Solid Tumors. Cancer Investigation. 2008;26:794–9.

Overman MJ, Varadhachary G, Kopetz S, et al. Phase 1 study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per-week schedule in patients with solid tumors. Invest New Drugs (2008) 26:445–54.

Peters GJ. Therapeutic potential of TAS-102 in the treatment of gastrointestinal malignancies. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(6):340-56.

Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol. 2014;15(6):569.

Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet. 1998; 352: 1407–12.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008; 26: 2013–9.

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32(21):2240.

Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:143–152.

Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer. 2006;94(6):798-805.

Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22: 229–237.

Uboha N, Hochter HS. TAS-102: a novel antimetabolite for the 21st century. Future Oncol. 2016;12(2):153–63.

Van Cutsem E, Benedetti FM, Mizuguchi H, et al.TAS-102 versus placebo (PBO) in patients (pts) ≥65 years (y) with metastatic colorectal cancer (mCRC): An age-based analysis of the RECOURSE trial. J Clin Oncol. 2016;34(suppl 4S; abstr 638).

Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D, et al. ESMO Consensus on mCRC. WCGC Barcelona, July 4th, 2015.

Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25(Supplement 3):iii1–iii9.

Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. LBA-05Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 4):iv118.

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(14):1408.

Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of

overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011;29(15):2011.

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;25(13):1658.

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499.

Yoshino T, Kojima T, Bando H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors. Cancer Sci. 2016. doi: 10.1111/cas.12912

Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):993-1001.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas, y asistencia a congresos por Amgen, Archimedes, Bayer Heathcare, Celgene, MSD, Merck Serono, Mundipharma, Novocure, Roche Pharma y Sanofi Aventis.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS