



ARTICLE REVIEW

Eficacia, seguridad y calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado bajo tratamiento con trifluridina/tipiracilo: TALLISUR trials

Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschild J y cols. ESMO Open. 2022 Feb;7(1):100391.

Content Medicine ©2022

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

Eficacia, seguridad y calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado bajo tratamiento con trifluridina/tipiracilo: TALLISUR trials.

Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschield J y cols. ESMO Open. 2022 Feb;7(1):100391.

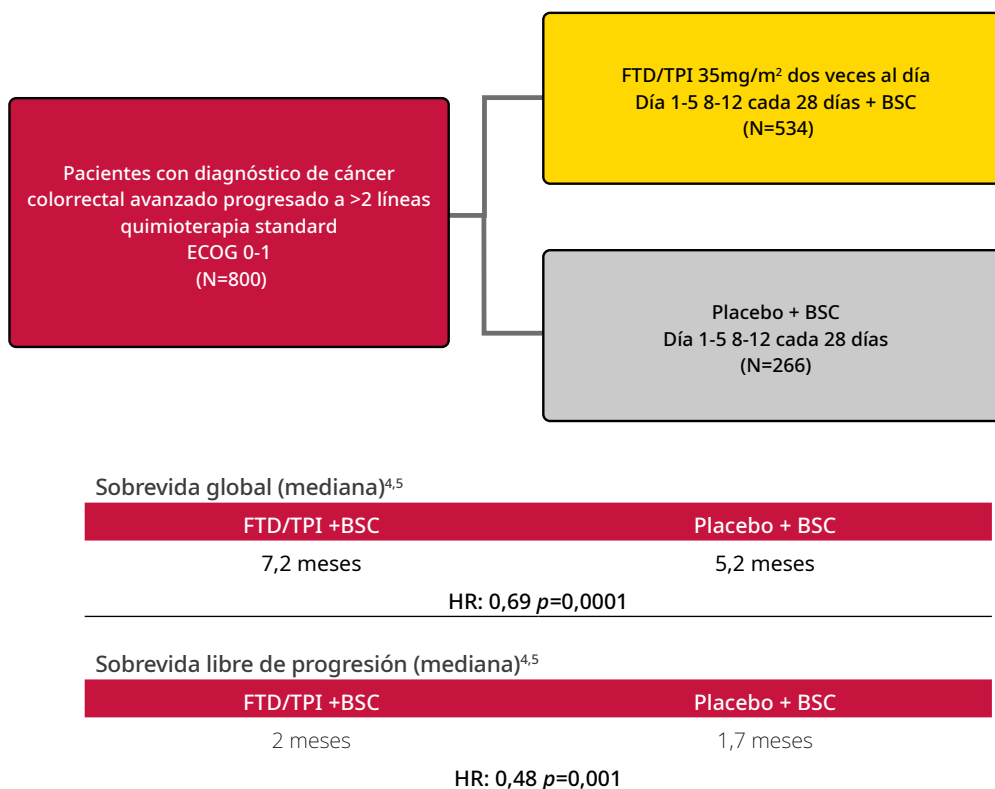
El cáncer colorrectal es la tercera causa de cáncer y la segunda causa de muerte, a nivel mundial¹. En los últimos años, el avance más destacado en mejorar resultados terapéuticos es la combinación de poliquimioterapia con anticuerpos monoclonales (cetuximab / bevacizumab / panitumumab)^{2,3} y la aparición de nuevas drogas para tratamiento vía oral y ambulatorio, como es trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI), combinación que, en abril de 2016, obtuvo su aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La aprobación obtenida es en cáncer colorrectal avanzado, con progresión, o en pacientes no candidatos a poliquimioterapia basada en oxaliplatino (5FU) y anticuerpos monoclonales, basada en los resultados obtenidos en estudios fase III (RECOURSE)^{4,5}

El objetivo principal fue la sobrevida global y su toxicidad aceptable.

Los eventos adversos más frecuentes fueron hematológicos, como la neutropenia y la leucopenia (Figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio RECOURSE.



Los pacientes incluidos en el estudio presentaban un *performance status* (ECOG) de entre 0-1, y se observó, que en la rama bajo tratamiento con FTD/TPI, el tiempo al deterioro del mismo fue significativamente mayor. Pero debemos tener presente que no se hizo una evaluación directa de la calidad de vida en los pacientes participantes.

Surge entonces el estudio TALLISUR, un estudio fase IV no randomizado, para la evaluación de eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida de los pacientes, bajo tratamiento con FTD/TPI, en diferentes centros de Alemania. El estudio reclutó 194 pacientes con cáncer colorrectal avanzado, quienes independientemente de su status RAS/BRAF, fueron incluidos para el tratamiento con FTD/TPI, a sus dosis y esquema habitual (35mg/m² dos veces al día, D1-5 y D8-12 cada 28 días), hasta la progresión de enfermedad y/o toxicidad inaceptable. Se permitió 3 fases de reducción de dosis (30-25-20 mg/m²).

El racional más importante del estudio, además de reevaluar en evidencia del mundo real la eficacia y seguridad, se puntualizó en la evaluación de la calidad de vida, con la confección de cuestionarios para tal fin, y validados por EORTC (QLQ-C30 versión 3.0)⁶. La información fue recolectada al inicio del esquema terapéutico, durante el mismo y en seguimientos posteriores a este. Para entender los resultados, es importante destacar que los valores estadísticamente aceptables de HRQoL-RR fueron de 45% (+/-10%) para el grupo FTD/TPI, y 45% (+/-20%), para el grupo control.

El estudio se consideró positivo, si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95% era >35% y >25%, respectivamente. El período de inclusión se desarrolló entre septiembre de 2017 y enero de 2019 (ver anexo 1).

Estuvieron evaluados 185 pacientes bajo el tratamiento en estudio (FTD/TPI) y 9 pacientes en un grupo control sin dicha droga.

Al momento del cierre del mismo, y en su posterior análisis, el 93% de los pacientes participantes ya no se encontraban realizando el tratamiento (tabla 1).

Tabla.1: Razones más frecuentes de discontinuación del tratamiento con TAS-102 en el estudio TALLISUR

Razones más frecuentes de discontinuación		
Progresión de enfermedad	Toxicidad	Retiro de ICF
105 pacientes (54.1%)	38 pacientes (19.6%)	8 pacientes (4.1%)

De las características demográficas más importantes, la mayoría de los pacientes del estudio tenían: una mediana de edad entre 67-78 años, 64% eran de sexo masculino, 90% con *performance status* 0-1, mientras que entre los participantes del grupo control, la mayoría presentaban un *performance status* de 2-3.

Un alto porcentaje de pacientes (57%) recibió FTD/TPI como tercera y cuarta línea de tratamiento, >90% de los sujetos habían recibido un esquema previo basado en 5-FU, oxaliplatino e irinotecan, 80% habían recibido bevacizumab, y no hubo pacientes que hayan realizado previamente tratamiento con regorafenib.

En su objetivo primario, podemos resaltar la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento con FTD/TPI, el HRQoL-RR de 59,6% (IC 49,8% - 68,9%). Luego de una extensión del período de participación de los pacientes se reportó un HRQoL-RR 67% (IC 57,3% - 75,7%). El objetivo primario del estudio fue cumplido con una mejora en los aspectos relacionados a la calidad de vida.

Otros objetivos secundarios, como la sobrevida global (mediana) fue de 6,9 meses y la sobrevida libre de progresión (mediana) de 2,5 meses, presentando valores comparables con los del estudio RECURSE.⁴

En el reporte de seguridad, el 65,9% de los pacientes presentó algún evento adverso relacionado con su tratamiento. Los eventos más comunes fueron la neutropenia, la anemia, la fatiga, las náuseas y la diarrea. En el grupo TAS-102 hubo un 13% de eventos adversos por fallecimiento, los cuales fueron de un 11% en el grupo de mejor soporte clínico.

Conclusiones

Este estudio de una cohorte de pacientes de centros en Alemania, con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado bajo tratamiento en tercera y cuarta línea, demostró como objetivo principal, con la realización de un cuestionario validado de calidad de vida, que al realizar dicho esquema terapéutico, el 67% de los pacientes tratados con FTD/TPI reportó estabilidad y/o incluso mejoría en los score de calidad de vida, datos que no pudieron obtenerse en los estudios pivotaes de aprobación del fármaco.

Anexo 1

La respuesta se calculó como la puntuación media de la escala de calidad de vida/estado de salud global EORTC QLQ-C30, desde el segundo ciclo hasta el final del tratamiento/observación, en comparación con la puntuación inicial, eso se definió como HRQoL-RR.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, y cols. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-24.
2. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, y cols. 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 Oct;16(13):1306-15.
3. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, y cols. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065-75.
4. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, y cols. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.
5. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, y cols. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2018 Feb;90:63-72.
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-76.

Composición: Lonsurf 15 mg/6.14 mg: cada comprimido recubierto contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 de tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de tipiracilo hidrocloreto). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de tipiracilo hidrocloreto). **Indicaciones:** Cáncer colorrectal: Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados, o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR. Cáncer gástrico: Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. Posología y administración: La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los días 1 al 5 y días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. La dosis se calcula en base al área de superficie corporal y no debe exceder los 80 mg/dosis. Si se olvidan o posponen dosis, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas. Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual. Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día, no se permite un aumento de la dosis luego de la reducción.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la composición. Reacciones adversas: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, falta de apetito, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga. Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior, neutropenia febril, linfopenia, hipoalbuminemia, disgeusia, neuropatía periférica, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, alteración oral, hiperbilirrubinemia, síndrome de eritrodistesia palmoplantar, rash, alopecia, prurito, sequedad de la piel, proteinuria, pirexia, edema, inflamación de la mucosa, malestar general, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso. Poco frecuentes: ansiedad, insomnio, neurotoxicidad, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, síncope, parestesia, sensación de ardor, letargia, mareos, cefaleas, agudeza visual disminuida, visión borrosa, diplopía, cataratas, conjuntivitis, sequedad del ojo, vértigo, molestia auditiva, angina de pecho, arritmias, palpitaciones, embolia, hipertensión, hipotensión, rubefacción, embolia pulmonar, derrame pleural, rinorrea, disfonía, dolor orofaríngeo, epistaxis, tos, enterocolitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda, ascitis, íleo, subíleo, colitis, gastritis, reflujo gástrico, esofagitis, vaciamiento gástrico alterado, distensión abdominal, inflamación anal, ulceración de la boca, dispepsia, reflujo gastroesofágico, proctalgia, pólipo bucal, hemorragia gingival, glositis, enfermedad periodontal, trastorno dental, arcadas, flatulencia, mal aliento, hepatotoxicidad, dilatación del conducto biliar, descamación de la piel, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema, acné, hiperhidrosis, ampollas, trastornos de las uñas, hinchazón articular, artralgia, dolor óseo, mialgia, dolor músculo esquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor en una extremidad, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa, trastorno de la micción, hematuria, leucocituria, trastornos menstruales, deterioro físico general, dolor, sensación de cambios de temperatura corporal, xerosis, molestias, aumento de la creatinina en sangre, prolongación del intervalo QT, proporción normalizada internacional aumentada, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, aumento de urea en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, disminución de las proteínas totales, aumento de la proteína C-reactiva, disminución del hematocrito. Experiencia post-marketing: enfermedad pulmonar intersticial. **Advertencias:** Supresión de la médula ósea: Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia. Se deberá realizar un recuento hematológico completo antes de iniciar el tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. No se debe comenzar el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es <1,5x10⁹/L, si el recuento de plaquetas es <75x10⁹/L, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente no relevante, como consecuencia de terapias previas. Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf. Toxicidad gastrointestinal: Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea. Se deberán administrar antieméticos, antidiarreicos, u otros tratamientos y se deberá considerar la modificación de la dosis si fuera necesario.

Insuficiencia renal: no está recomendado el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal severa o en la etapa terminal (clearance de creatinina <30ml/min o que requieran diálisis, respectivamente). Pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados cuidadosamente.

Insuficiencia renal: no se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <15 ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (CrCl ≥90 ml/min), leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) o moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos ≥ Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl = 15 a 29 ml/min) y dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas. Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Proteinuria: monitorear mediante tiras reactivas para orina antes de comenzar el tratamiento y durante. Intolerancia a la lactosa: Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a la lactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Precauciones: Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres, deben utilizar medidas anticonceptivas de barrera eficaces durante el tratamiento y 6 meses después de finalizado. Embarazo: Lonsurf no debe usarse en el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Lonsurf. Lactancia: Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lonsurf. Manejo y uso de máquinas: Puede producir fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento. Interacciones medicamentosas: Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1. Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, didanosina y abacavir. Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Presentaciones: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos. Lonsurf 20 mg/8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.192.

Elaborado en Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Kitajima Plant 1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun Tokushima 771-0206 JAPÓN (JPN). Acondicionado en LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (LSI), 905 ROUTE DE SARAN 45520-GIDY-FRANCIA. **Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.**, Av. Castañares 3222 (1406HS). Tel: 0800-777-SERVIER (7378437) CABA. Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar.

Última revisión: Abril/2021.

Indicado para pacientes con **CCRm** & **CGm** previamente tratados

Más tiempo para disfrutar de
los momentos que importan

Lonsurf[®]
trifluridina/tipiracilo



**Cambia la historia del CCRm
& CGm previamente tratados**

Conozca más sobre nosotros:

-  @servier.oncologia.argentina
-  @ServierOncologiaArg
-  @ServierOncoArg
-  @servierargentina

Licencia de Lonsurf[®] otorgada a Servier por Taiho, co-desarrollado mundialmente y comercializado en sus territorios respectivos.
CCRm: Cáncer colorrectal metastásico; CGm: Cáncer gástrico metastásico.

SERVIER 

M-LONSU-AR-00009