MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM

INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată

Data depunerii dosarului	**31.03.2022**
Numărul dosarului	**4792**

PUNCTAJ: 84

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DC: Lonsurf

1.2.1. DCI: COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM comprimate filmate 15 mg / 6,14 mg

1.2.2. DCI: COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM comprimate filmate 20 mg /8,19 mg

1.3 Cod ATC: L01BC59

1.4 Data eliberării APP: 25 aprilie 2016

1.5. Deținătorul de APP: Les Laboratoires Servier, Franţa

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: [illegible]ncetrația, c[illegible]mi[illegible]rare, [illegible]rim[illegible]ajului

Forma farmaceutică COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM	Comprimate filmate
Concentraţie	15 mg / 6,14 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 20 comprimate filmate Cutie cu blist. Al/Al x 60 comprimate filmate

Forma farmaceutică COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM	Comprimate filmate
Concentraţie	20 mg /8,19 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 20 comprimate filmate Cutie cu blist. Al/Al x 60 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 (1):

COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM 15 mg/6,14 mg	
Preţul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu blist. Al/Al x 20 cp filmate	**2.625,67 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**131,28 lei**

COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM 15 mg/6,14 mg	
Preţul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu blist. Al/Al x 60 cp filmate	**7.735,27 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**128,92 lei**

COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM 20 mg /8,19 mg	
Preţul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu blist. Al/Al x 20 cp filmate	**3.476,17 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**173,80 lei**

COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM 20 mg /8,19 mg	
Preţul cu amănuntul pe ambalaj Cutie cu blist. Al/Al x 60 cp filmate	**10.290,06 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**171,50 lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP (2):

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lonsurf este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată.	Doza recomandată de Lonsurf pentru adulți este de 35 mg/m2/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	Se recomandă atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

<u>Grupuri speciale de pacienţi</u>

Insuficienţă renală

• Insuficiență renală ușoară (ClCr între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (ClCr între 30 și 59 ml/min).

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

• Insuficiență renală severă (ClCr între 15 și 29 ml/min)

La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză de inițiere de 20 mg/m2, administrată de două ori pe zi. Este permisă o reducere a dozei până la o doză minimă de 15 mg/m2, administrată de două ori pe zi, pe baza siguranței individuale și a tolerabilității. Nu este permisă creșterea dozei după ce aceasta a fost redusă.

În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelul 2, Tabelul 3 și Tabelul 5. Din RCP-ul produsului.

• Boală renală în stadiu terminal (ClCr sub 15 ml/min sau necesitatea dializei)Boală renală în stadiu terminal (ClCr sub 15 ml/min sau necesitatea dializei) Nu se recomandă administrarea la pacienții cu boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți

Insuficienţă hepatică

Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidență mai mare a

hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste ***75 ani sunt limitate.***

Copii și adolescenți

Lonsurf nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile de neoplasm colorectal metastatic și neoplasm gastric metastatic.

Diferențe etnice

Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere în funcție de apartenența etnică a pacientului.Datele privind utilizarea Lonsurf la populația neagră/afro-americană sunt limitate, dar nu există argumente biologice care să poată susține diferențe între această grupă de pacienți și populația generală.

Conform OMS 1353/2020 care modifică şi completează OMS 861/2014, pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, in Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum şi privind extinderea indicaţiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, la punctul 18 se menţionează: « Cererile şi documentaţiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorităţii, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neincludere, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluţionării contestaţiei, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe evaluarea beneficiului terapeutic – HAS

Medicamentul Lonsurf a fost evaluat tehnic de către Comisia de Transparență pentru extinderea indicației în neoplasm gastric metastatic primind aviz favorabil în data de 24 iunie 2020.

Comisia de Transparență a concluzionat faptul că Lonsurf prezintă un **beneficiu terapeutic moderat** în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii eso-gastrice, care au un indice de performanță ECOG de 0 sau 1.(3)

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Lonsurf a fost evaluat tehnic de autoritățile din Marea Britanie iar raportul comisiei a fost publicat pe data de 27 ianuarie 2021. (4) În conținutul raportului se precizeaza faptul că Trifluridină-tipiracil **nu este recomandat**, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, pentru tratarea cancerului gastric metastatic sau a joncțiunii gastro-esofagiene adenocarcinom la adulți care au avut 2 sau mai multe tratamente sistemice regimuri.

În urma evaluarii NICE, analiza cost-eficacitate subliniază faptul că medicamentul Lonsurf oferă beneficii importante comparativ cu tratamentul de sustinere (BSC), dar dovezile sugerează, de asemenea, că este puțin probabil să se prelungească cât timp oamenii trăiesc cel puțin 3 luni, în special la persoanele care sunt cele mai relevante pentru NHS. Acest lucru înseamnă că trifluridină-tipiracil nu îndeplinește criteriul NICE de a fi considerat un tratament pentru faza terminală.

După ce a ajuns la concluzia că trifluridină-tipiracil nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină, comitetul a analizat apoi dacă ar putea fi recomandat pentru tratarea cancerului gastric în cadrul Fondului de medicamente împotriva cancerului. Comitetul a concluzionat că trifluridină-tipiracil nu a îndeplinit criteriile pentru a fi luate în considerare pentru includerea în Fondul pentru medicamente pentru cancer.(4)

2.2.2. SMC

În urma depunerii documentației pentru evaluare, de către titularului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI COMBINAŢII: TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM (DC: Lonsurf) a fost acceptat pentru **utilizare restricționată** în NHS Scotland, pentru indicația: *"Ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care au fost tratați anterior cu cel puțin două scheme de tratament sistemic anterioare pentru boala avansată" (5)*.

Restricția SMC constă în utilizarea *ca tratament de linia a treia la pacienții adulți cu cancer gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene*(5).

2.2.3. IQWIG

Combinația cu doză fixă de trifluridină/tipiracil (DC: Lonsurf) a fost aprobată în Germania din septembrie 2019 pentru tratamentul cancerului gastric (de stomac) avansat. Este o opțiune de tratament pentru adulții cu cancer de stomac care progresează în ciuda tratamentelor anterioare.

Rezultatul evaluării dosarului de către IQWIG pentru Lonsurf în indicația neoplasm gastric metastatic a fost publicat pe site la data de 02.04.2020. Rezoluția finală atestă un **beneficiu adăugat considerabil** pentru tratamentul

pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată(6).

2.2.4. G-BA

Ca urmare a recomandarilor IQWIG, G-BA a evaluat și publicat rezultatele procedurii de evaluare pentru Lonsurf în neoplasmul gastric metasatatic în data de 02 aprilie 2020 și a concluzionat faptul că există un **beneficiu adițional minor față de comparator**(7).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele member ale UE şi Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Lonsurf este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **14** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Finlanda, Germania, Italia, Letonia, Olanda, Lituania, Luxemburg, Slovenia, Suedia și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Scopul tratării cancerului gastric metastatic este de a prelungi supraviețuirea și de a maximiza calitatea vieții legată de sănătate (HR-QOL). Cancerul gastric metastatic nerezecabil a fost tratat în mod tradițional cu terapii paliative în combinație cu cele mai bune îngrijiri de susținere (BSC). Aceste regimuri pot include fluoropirimidină - [de exemplu 5-fluorouracil (5-FU)] și regimuri pe bază de platină (de exemplu cisplatină sau oxaliplatină) și, în liniile ulterioare, anticorpi monoclonali anti-factorul de creștere endotelial vascular (de exemplu, ramucirumab), irinotecan - și terapii pe bază de taxani (de exemplu, paclitaxel)(8). Pacienții cu tumori pozitive pentru receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2) pot beneficia, de asemenea, de terapie țintită, cum ar fi trastuzumab(8). Cu toate acestea, opțiunile de tratament pot deveni limitate odată ce se dezvoltă rezistența. Până de curând, singurele opțiuni disponibile după eșecul tratamentului de linia a doua au fost testarea unei alte opțiuni de tratament de linia a doua și/sau continuarea BSC (9).

Există o serie de Ghiduri pentru managementul cancerului gastric metastatic, publicate de diferite organisme internaționale și naționale, care includ: Societatea Europeană de Oncologie Medicală - ESMO, National

Comprehensive Cancer Network – NCCN, Inter-Grupul Francez (format din șapte societăți medicale) și The National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Alte

Ghidurile recomandă efectuarea mai multor evaluări pre-terapeutice, inclusiv evaluări fizice și nutriționale și evaluări ale funcției cardiace, pulmonare și renale. Evaluările pre-terapeutice ghidează luarea deciziilor de tratament și se asigură că pacienții sunt selectați în mod corespunzător pentru intervențiile cu scop terapeutic, deoarece mulți pacienți cu cancer gastric sunt în vârstă și au un indice de performanță (IP) scăzut. De exemplu, atunci când se iau decizii cu privire la utilizarea chimioterapiei, se ia în considerare vârsta funcțională a pacientului, împreună cu comorbiditățile, IP și stadiul tumorii, pentru a determina dacă pacientul poate tolera toxicitatea asociată tratamentului.

Algoritmul tratamentului cancerului gastric extras din ghidul ESMO, actualizat 2019, este prezentat în figura de mai jos.

Prezentare generală a schemei de tratament în CGm (ESMO)– Ghidul ESMO 2019 actualizat

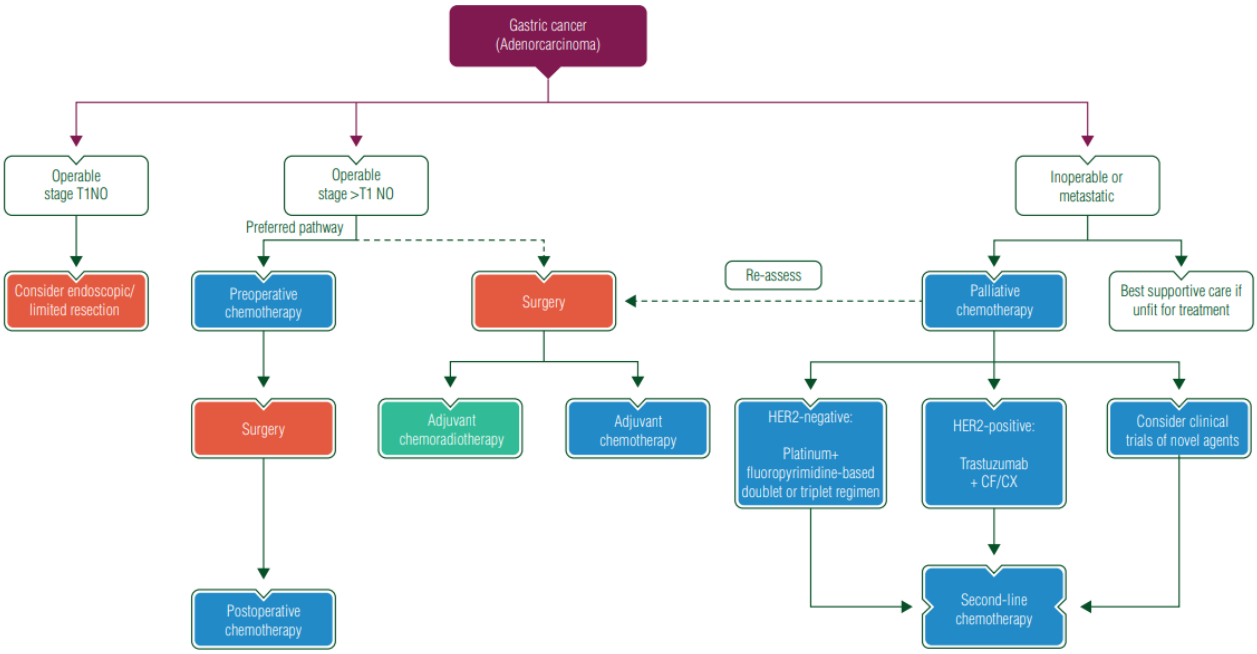


Figure 1. Gastric cancer treatment algorithm.
HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine

Sursă: (Smyth 2016)

După epuizarea tratamentelor de linie 1 (L1) și linie 2 (L2) pentru CGm, nu există recomandări specifice pentru tratamentul de linie L3+ pentru CGm; în majoritatea Ghidurilor, cu excepția Ghidurilor NCCN care recomandă utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul de linie 3 (L3) numai la pacienții cu CGm testați pozitiv pentru PD-L1, datorită aprobării de către Food and Drug Administration - FDA a utilizării pembrolizumab pentru tratamentul CGm în SUA (NCCN 2018). Cu toate acestea, la baza aprobării accelerate pentru utilizarea pembrolizumab în tratamentul CGm stau rezultatele unui studiu multi-cohortă de Fază II (KEYNOTE-059) cu condiția furnizării unor studii suplimentare (Food and Drug Administration, 2017). Ulterior, pembrolizumab nu a obținut rezultate încurajatoare în cadrul studiului de Fază III (KEYNOTE-061), la pacienți cu CG sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat, în linia L2+ de tratament, care exprimă PD-L1, unde durata mediană a SG nu s-a îmbunătățit semnificativ încomparație cu paclitaxel (Shitara 2018b). Important de notat ar fi că utilizarea tratamentului cu pembrolizumab la pacienți cu CGm, PD-L1 pozitivi, în linia L3+ nu este autorizată în Uniunea Europeană.

Conform Ghidurilor ESMO și NCCN, opțiunile de tratament utilizate în linia 2, pentru tratamentul CGm pot fi utilizate și pentru tratamentul de linie L3+ și alegerea terapiei de linie L3 se va face, în mare măsură, ținând cont de strategia terapeutică anterioară, tolerabilitatea pacientului la anumite tratamente și IP al pacienților (Smyth 2016, NCCN 2018).

Eficacitatea LONSURF în tratamentul CGm a fost investigată într-un studiu de Fază II, EPOC1201 și într-un studiu de Fază III pivot, TAGS (Clinical Trials.gov identifier: NCT02500043) (Tabelul 1).

Studiul EPOC1201 (N = 29) a fost un studiu deschis, cu un singur braț, realizat în Japonia, pentru a evalua eficacitatea, siguranța și profilul farmacocinetic al monoterapiei cu LONSURF la pacienți cu CG avansat.

Tabelul nr. 1: Prezentare generală a programului de studii clinice pentru LONSURF în CGm

Studiu clinic	Doze	Comparator	Populație	Obiectiv primar
TAGS N=507 (Shitara 2018a)	35mg/m2 BID plus BSC în zilele 1-5 și 8-12 din fiecare ciclu de tratament de 28 de zile	Placebo plus BSC în zilele 1-5 și 8-12 din fiecare ciclu de tratament de 28 de zile	• Cancer gastric metastatic nerezectabil confirmat histologic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, așa cum este definit de ediția a 7-a AJCC • Vârsta ≥18 ani (≥20 ani în Japonia) • ≥2 regimuri anterioare și progresie radiologică în termen de trei luni de la ultima terapie anterioară sau pacienți care nu au putut tolera ultima terapie anterioară • ECOG PS de 0 sau 1 și funcție adecvată a organului • Capacitate de a lua medicamentele pe cale orală	SG

Abrevieri: AJCC: Comitetul mixt american pentru cancer; BID: de două ori pe zi; BSC: cea mai bună îngrijire de susținere; ECOG: Grupul de Oncologie Cooperativă din Est; CGm: cancer gastric metastatic; OS: supraviețuire generală; PS: starea de performanță; TAGS: Studiul gastric TAS-102
Sursă: (Shitara 2018a)

Studiul global, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III TAGS cu trifluridină/tipiracil plus cele mai bune îngrijiri de susținere (BSC) vs. placebo plus BSC, efectuat la pacienții cu cancer gastric metastatic, care au primit cel puțin două scheme anterioare de chimioterapie, arată beneficiile de supraviețuire și că trifluridină/tipiracil este o opțiune de tratament eficientă în astfel de cazuri. Rezultatele studiului TAGS (LBA-002), au fost prezentate la

cea de-a 20-a aniversare a Congresului Mondial ESMO pentru Cancerul Gastrointestinal (20-23 iunie 2018, Barcelona, Spania) (10)

În cadrul studiului au fost înrolați 507 pacienți din 110 locații aparținând unui număr de 17 țări (86% dintre pacienți erau din țări din afara Asiei de Est; 14% din Japonia). Pacienții au fost randomizați pentru a primi trifluridină/tipiracil plus BSC sau placebo plus BSC. În ambele brațe, 71% dintre pacienți au avut GC ca sediu al tumorii lor primare. Pacienții din studiu au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 10,7 luni. Trifluridină/tipiracil *a îndeplinit obiectivul principal de îmbunătățire a OS* (mOS a fost de 5,7 luni și , respectiv, 3,6 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat trifluridină/tipiracil față de placebo, HR 0,69; IC 95% 0,56–0,85; p unilateral = 0,0003)

Obiectivele secundare ale studiului TAGS au inclus supraviețuirea fără progresie (PFS) siguranța și tolerabilitatea. PFS a fost semnificativ mai lungă cu trifluridină/tipiracil față de placebo (SFP mediană a fost de 2,0 luni față de 1,8 luni, respectiv; HR 0,57; IC 95% 0,47-0,70; p pe două părți < 0,0001). Un deces legat de tratament a fost raportat în fiecare dintre brațele de studiu. TRAE au fost raportate la 81% dintre pacienții tratați cu trifluridină/tipiracil (n = 335) față de 57% dintre pacienții tratați cu placebo (n = 168). Cele mai frecvente reacții adverse nehematologice observate la pacienții cărora li s-a administrat trifluridină/tipiracil au fost greața, scăderea apetitului, oboseala, vărsăturile și diareea. Neutropenia de gradul 3 sau mai gravă a fost raportată la 34% dintre pacienții cărora li sa administrat trifluridină/tipiracil și la niciunul dintre pacienții cărora li sa administrat placebo. În general, profilul de siguranță al trifluridină/tipiracil a fost gestionabil și în concordanță cu cel observat anterior la pacienții cu CCR metastatic.

Studiul TAGS arată că o abordare bazată pe chimioterapie cu trifluridină/tipiracil oferă o îmbunătățire comparabilă a OS median, cu cea observată pentru abordările bazate pe imunoterapie folosind nivolumab sau pembrolizumab la pacienții cu GC avansat sau metastatic(11– 13). Cu toate acestea, pentru o proporție mică de pacienți care răspund la blocarea punctelor de control imun, răspunsurile pot fi mai durabile. Profilurile de siguranță și tolerabilitate pentru acești agenți diferă, de exemplu, gestionarea efectelor adverse hematologice, cum ar fi neutropenia, poate fi de o importanță mai mare atunci când se utilizează trifluridină/tipiracil, în timp ce gestionarea efectelor adverse legate de sistemul imunitar, cum ar fi diareea sau erupția cutanată și pruritul poate fi de mai îngrijorătoare atunci când se administrează nivolumab sau pembrolizumab.

Echipa de studiu a analizat beneficiile referitoare la supraviețuire, în special, a arătat reducerea cu 31% a riscului de deces asociată cu o îmbunătățire cu 2 luni a OS mediane.

Studiul RAINBOW, un studiu global, randomizat, dublu-orb care a evaluat eficacitatea şi siguranţa Cyramza (Ramucirumab) plus paclitaxel comparativ cu placebo plus paclitaxel, la pacienţii cu neoplasm gastric recidivant loco-regional şi nerezecabil sau neoplasm gastric metastazat (inclusiv adenocarcinom al JEG) după chimioterapie care a inclus săruri de platină și fluoropirimidină, cu sau fără antracicline, respectiv ca ***terapie de linia a doua***, a obţinut următoarele date pentru obiectivul final primar, supravieţuirea generală: s-a înregistrat o creştere a supravieţuirii

mediane de 2,3 luni în favoarea braţului de tratament cu Cyramza plus paclitaxel: ***9,63 luni*** (8,5 – 10,8) în braţul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel şi 7,36 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel (RR 0,807; 95% ÎÎ: 0,678 – 0,962; p=0,0169).

Studiul REGARD, un studiu randomizat, dublu-orb, multinaţional, efectuat cu Ramucirumab plus TSO comparativ cu placebo plus TSO, care a înrolat pacienţi cu neoplasm gastric recidivant loco-regional şi nerezecabil sau neoplasm gastric metastazat (inclusiv adenocarcinom) după chimioterapie care a inclus săruri de platină sau fluoropirimidină, respectiv ca ***terapie de linia a doua***, a obţinut următoarele date pentru obiectivul final primar, supravieţuirea generală: o creştere a supravieţuirii mediane la ***5,2 luni*** (4,4 – 5,7) pentru Cyramza faţă de 3,8 luni pentru placebo (rata de risc [RR] 0,776; 95% ÎÎ: 0,603 – 0,998; p= 0,0473).

În concluzie, putem afirma faptul că Lonsurf (Trifluridinum+Tipiracilum) este singura alternativă terapeutică pentru indicaţia de la punctul 1.9, la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

În studiul global pivot de fază III TAGS, trifluridină/tipiracil plus cele mai bune îngrijiri de susținere (BSC) au prelungit semnificativ supraviețuirea globală (OS; obiectiv primar) în comparație cu placebo plus BSC în acest grup de pacienți. Supraviețuirea fără progresie (PFS) și rata de control al bolii au fost, de asemenea, îmbunătățite cu trifluridină/tipiracil comparativ cu placebo.

Tabelul nr. 2: Eficacitatea trifluridinei/tipiracilului pe cale orală față de placebo în studiul TAGS de fază III la pacienții cu cancer gastric metastatic care au finalizat anterior cel puțin două scheme de chimioterapie.

Tratament [a] (nr. puncte ITT)	OS median[b]		PFS mediană		ORR	Controlul bolii[c]	Timpul mediu până la deteriorare[d]	
	Luni	HR(95% CI)	Luni	HR(95% CI)	% din puncte	% din puncte	Luni	HR(95% CI)
FTD/TPI (337)	5.7	0,69*(0,56-0,85)	2.0	0,57**(0,47-0,70)	4	44**	4.3	0,69*(0,56-0,85)
	3.6		1.8		2	14	2.3	

BSC - cele mai bune îngrijiri de susținere, interval de încredere CI , ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, FTD/TPI trifluridină/tipiracil, HR hazard ratio vs placebo, ITT intent to treat, ORR objective response rate, OS supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie a PFS , pacienți pt.
***** p < 0,001, ** p < 0,0001 față de placebo (valoarea p pe două fețe)

a Pacienții au primit 35 mg/m 2 FTD/TPI sau placebo pe cale orală de două ori pe zi în zilele 1-5 și 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile (în plus față de BSC)
b Criteriul final primar
c Proporția pacientilor cu un răspuns complet, un răspuns parțial sau o boală stabilă (răspunsul tumoral a fost evaluat la 290 de persoane în grupul FTD/TPI și 145 de persoane în grupul placebo)
d Timpul de la randomizare până la deteriorarea stării de performanță ECOG la 2 sau mai mare

Supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost, de asemenea, mai lungă cu trifluridină/tipiracil comparativ cu placebo [HR de 0,57 (mediană 2,0 vs 1,8 luni), p < 0,0001], ceea ce corespunde unei reduceri cu 43% a riscului de progresie a bolii sau de deces (Masa 1) (11). Cu toate acestea, deoarece evaluarea inițială a tumorii a fost făcută la aproximativ 8 săptămâni (1,9 luni) după începerea tratamentului, valorile mediane ale PFS au fost asemănătoare. La 6 luni, evenimentele PFS (adică nicio progresie a bolii) au fost raportate la de 2,5 ori mai mulți pacienți din brațul tratat activ, comparativ cu placebo (15% față de 6%). Majoritatea pacienților din ambele grupuri au avut progresia bolii sau au murit până la data limită a datelor (85% față de 92%) (14).

Semnificativ mai mulți pacienți din grupul trifluridină/tipiracil au obținut controlul bolii față de grupul placebo (44% vs 14%; p < 0,0001) (Tabel 2) (11). Starea de performanță ECOG inițială (adică 0-1) a fost menținută pentru o perioadă mai lungă de timp cu trifluridină/tipiracil față de placebo, ceea ce corespunde cu o reducere cu 34% a riscului de deteriorare (Tabel 2). Proporția pacienților din grupurile respective care au prezentat evenimente de deteriorare a fost de 78% și 85%. (14).

Supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost de 2,0 luni în grupul trifluridină/tipiracil și de 1,8 luni în grupul placebo (HR 0,57; IC 95% 0,47, 0,70; p pe două părți < 0,0001). Ratele PFS la patru și 6 luni au fost de 26,8% și 14,6% în grupul trifluridină/tipiracil față de 7,7% și, respectiv, 6,4% în grupul placebo (15).

Mediana supravieţuirii generale, OS a fost de ***5,7 luni (IÎ 95% [4,8 - 6,2])*** pentru grupul de tratament cu Lonsurf, comparativ cu 3,6 luni (IÎ 95% [3,1 - 4,1]) pentru grupul la care s-a administrat placebo; cu o rată de supraviețuire la 1 an de 21,2% și, respectiv, 13,0%.

Analizând datele prezentate, se observă că *DCI trifluridină/tipiracil este singura alternativă terapeutică pentru pacienții cu adenocarcinom metastatic gastric sau de joncțiune gastroesofagiană care a progresat după cel puțin două terapii anterioare, care creşte supravieţuirea medie cu minim 3 luni*, în cazul acestei populații cu prognostic slab.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

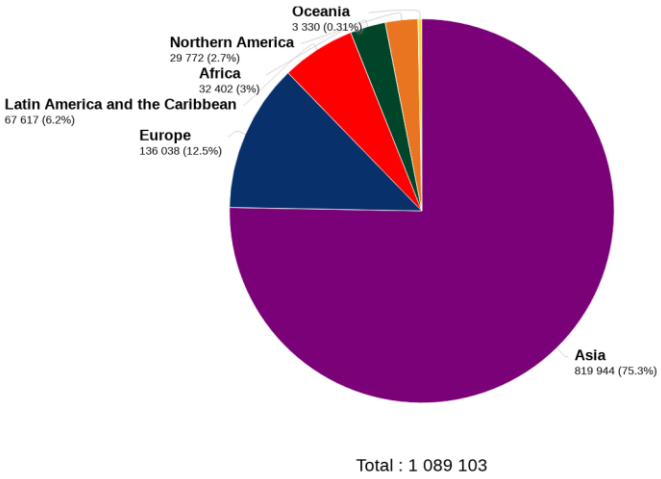
Cancerul gastric este al cincilea cel mai frecvent cancer diagnosticat la nivel mondial și a treia cauză de mortalitate cauzată de cancer, ducând la 783.000 de decese la nivel global în 2018. Prevalența cancerului gastric, inclusiv a cancerului joncțiunii gastroesofagiene a fost estimată în anul 2011 la 2,8-3,6 la 10 000 de persoane din UE iar în 2014, la 2,8 până la 4,24 la 10 000 de persoane în comunitatea UE, sub limita de 5 la 10 000 stabilită de EMA,

pentru a define cancerul gastric drept *"boală rară"*. În plus, portalul *Orpha.net* listează adenocarcinomul gastric și cancerul gastric difuz ereditar ca boli rare (ORPHA:314022 (Disorder) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, ORPHA:26106 (Disorder) Hereditary diffuse gastric cancer)(15).

Informațiile Globocan 2020 încadrează cancerul gastric ca fiind al 5-lea cel mai frecvent cancer din lume în rândul bărbaților, fiind cunoscută incidența dublă la bărbați față de femei. În România, incidența actuală este de 5% noi cazuri de cancer gastric.

Cancerul de stomac rămâne un cancer important la nivel mondial și este responsabil pentru peste un milion de cazuri noi în 2020 și pentru aproximativ 769.000 de decese (echivalent cu unul din 13 decese la nivel global), ocupându-se pe locul cinci pentru incidență și pe locul patru pentru mortalitate la nivel global Ratele sunt de două ori mai mari la bărbați decât la femei. La bărbați, este cancerul cel mai frecvent diagnosticat și principala cauză de deces prin cancer în mai multe țări din Asia Centrală de Sud, inclusiv Iran, Afganistan, Turkmenistan și Kârgâzstan. Ratele de incidență sunt cele mai ridicate în Asia de Est (Japonia și Mongolia, țările cu cea mai mare incidență la bărbați, respectiv la femei) și în Europa de Est, 18 în timp ce ratele din America de Nord și Europa de Nord sunt în general scăzute și echivalente cu cele observate în regiunile africane (fig. 1)(16,17,18).

Figura 1: Numărul estimat de cazuri noi de cancer gastric în 2020, pentru ambele sexe și toate intervalele de vârstă (16)



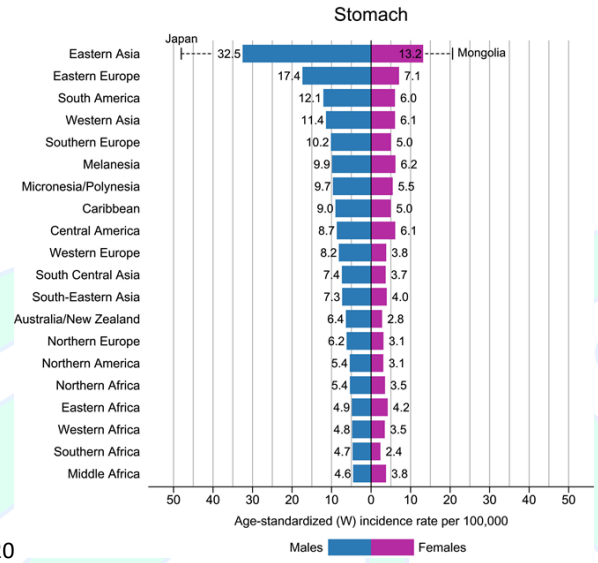
Sursa: GLOBOCAN 2020.

Tabelul nr. 2 : Distribuţia pe sexe a celor mai frecvente tipuri de cancere

Summary statistic 2020			
	Males	**Females**	**Both sexes**
Population	9 353 912	9 883 770	19 237 682
Number of new cancer cases	53 881	45 005	98 886
Age-standardized incidence rate (World)	314.7	226.8	263.1
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	32.1	22.8	26.9
Number of cancer deaths	31 886	22 600	54 486
Age-standardized mortality rate (World)	178.3	95.6	131.9
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	19.4	10.5	14.6
5-year prevalent cases	130 964	129 920	260 884
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Colorectum Bladder Stomach	Breast Colorectum Cervix uteri Lung Corpus uteri	Colorectum Lung Breast Prostate Bladder

Sursa: GLOBOCAN 2020.

Figura 2: Incidența specifică pe regiunii, Rate standardizate în funcție de vârstă, în funcție de sex, pentru cancerul de stomac în 2020.



Sursa: GLOBOCAN 2020

Romania
Source: Globocan

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
Cancer	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Lung	12 122	1	12.3	3.94	10 779	1	19.8	3.46	13 866	72.08
Breast	12 085	2	12.2	7.23	3 918	3	7.2	1.98	45 263	457.95
Prostate	8 055	3	8.1	5.42	2 435	8	4.5	1.03	29 916	319.82
Colon	7 885	4	8.0	2.29	4 302	2	7.9	1.07	20 824	108.25
Bladder	5 135	5	5.2	1.53	1 769	10	3.2	0.40	15 220	79.12
Rectum	4 812	6	4.9	1.48	2 465	7	4.5	0.64	14 053	73.05
Stomach	3 970	7	4.0	1.16	3 246	5	6.0	0.90	5 971	31.04
Liver	3 615	8	3.7	1.10	3 380	4	6.2	1.01	3 431	17.83

Ratele de supraviețuire pentru CGm sunt printre cele mai scăzute între ratele de supraviețuire pentru tumori solide, cu o supraviețuire la 5 ani de 5,2% de la diagnostic, iar pentru pacienții care primesc un regim terapeutic de linia a treia, o supraviețuire la 1 an de 10,9-13%.

CGm este o boală agresivă, cu impact substanțial depreciativ asupra calității vieții pacienților, din cauza simptomatologiei grave și a progresiei rapide a bolii.

Astfel, putem afirma că adenocarcinomul gastric reprezintă o afecțiune rară, gravă și cronică, care pune în pericol viața pacientului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	

1.2. HAS - BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea)	*7*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. NICE/SMC – raport de evaluare SMC	*7*
2.4. IQWIG/G-BA - demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator	*15*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
*3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în **14 state** membre ale UE şi Marea Britanie*	*25*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	*10*
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	*10*
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	*10*
TOTAL PUNCTAJ	***84***

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DC Lonsurf întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DC Lonsurf pentru indicația: ***„ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată”***.

Referinţe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021
2. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Lonsurf 15 mg/6.14 mg film-coated tablets Lonsurf 20 mg/8.19 mg film-coated tablets, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201214149805/anx_149805_en.pdf, Accesed oct. 2021;

3. *HAS - Hautorite de Sante, Avis Commission de la Transparence 24 juin 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18169_LONSURF_gastrique_PIC_EI_AvisDef_CT18169.pdf, Accesed oct. 2021;*
4. NICE-Național Institute for Health and Care Excellence, *Technology appraisal guidance [TA669]* Published: 27 January 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta669/resources/trifluridinetipiracil-for-treating-metastatic-gastric-cancer-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-after-2-or-more-therapies-pdf-82609267519429, *Accesed oct. 2021*;
5. Scottish Medicines Consorțium (SMC), SMC2329, 07 May 2021, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6026/trifluridinetipiracil-lonsurf-final-may-2021-for-website.pdf, Accesed oct. 2021;
6. IQWIG, https://www.iqwig.de/en/projects/a19-85.html, Accesed oct. 2021;
7. *G-BA- Gemeinsamer Bundesausschuss Anunțul unei rezoluții a Comitetului mixt federal privind modificarea Directivei privind medicamentele (AM - RL): Anexa XII - Evaluarea beneficiilor medicamentelor cu ingrediente active noi conform secțiunii 35 a din cartea a cincea a Codului social (SGB V) trifluridină/tipiracil (nouă zonă de aplicare: cancer gastric metastatic, pacienți pretratați)* https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1, *Accesed oct. 2021;*
8. National Comprehensive Cancer Network. *Ghid NCCN Versiunea 2.2019 Cancer gastric.* 2019. https://www.nccn.org . Accesat 29 august 2019.
9. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. *Cancer gastric: Ghiduri de practică clinică ESMO.* Ann Oncol. 2016; 27 (Supliment 5):v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350
10. European Society For Medical Oncology, *https://www.esmo.org/oncology-news/archive/esmo-world-gi-congress-2018-trifluridine-tipiracil-effective-in-patients-with-heavily-pretreated-metastatic-gastric-cancer*, Accesed noi. 2021
11. Kang, YK, Boku, N, Satoh, T, și colab . *Nivolumab la pacienții cu cancer avansat de joncțiune gastrică sau gastro-esofagiană, refractar sau intoleranți la cel puțin două scheme de chimioterapie anterioare* (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): o fază 3 randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo proces . Lancet 2017 ; 390: 2461 – 2471 .
Google Academic | Crossref | Medline
12. Fuchs, CS, Doi, T, Jang, RW, et al . *Siguranța și eficacitatea monoterapiei cu pembrolizumab la pacienții cu cancer avansat de joncțiune gastrică și gastroesofagiană tratați anterior: studiu clinic de fază 2 KEYNOTE-059* . JAMA Oncol 2018 ; 4: e180013 .
Google Academic | Crossref | Medline
13. Shitara, K, Doi, T, Dvorkin, M, et al . *Trifluridină/tipiracil versus placebo la pacienții cu cancer gastric metastatic (TAGS) pretratat intens: un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo* . Lancet Oncol 2018 ; 19: 1437 – 1448 .
Google Academic | Crossref | Medline
14. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. *Trifluridină/tipiracil versus placebo la pacienții cu cancer gastric metastatic (TAGS) pretratat intens: un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.* Lancet Oncol. 2018; 19 (11):1437–1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3.
15. Roviello G, Fancelli S, Gatta Michelet MR, Aprile G, Nobili S, Roviello F, Cianchi F, Mini E, Lavacchi D. *TAS-102 in gastric cancer: Development and perspectives of a new biochemically modulated fluroropyrimidine drug combination.* Crit Rev Oncol Hematol . 2020 Aug;152:102987. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102987. Epub 2020 May 21.
16. Orphanet: *Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach,* https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21470&disease=Gastric-adenocarcinoma-and-proximal-polyposis-of-the-stomach&search=Disease_Search_Simple, , Accesed noi. 2021
17. GLOBOCAN 2020, https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf, Accesed noi. 2021;
18. PhD. Hyuna Sung,Jacques Ferlay MSc and all, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN *Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* 04 February 2021, https://doi.org/10.3322/caac.21660;
19. *A Cancer Journal for Clinicians*, Volume: 71, Issue: 3, Pages: 209-249, First published: 04 February 2021, DOI: (10.3322/caac.21660)

Raport finalizat in data de: 15.06.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu