



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)

INDICAȚIA: Tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Data depunerii dosarului	27.02.2018
Număr dosar	1248

PUNCTAJ: 82





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)
- 1.2. DC: Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimate filmate si 20 mg/8,19 mg comprimate filmate
- 1.3 Cod ATC: L01BC59
- 1.4. Data eliberării APP: 25 aprilie 2016
- 1.5. Deținătorul APP: LES LABORATOIRES SERVIER - FRANTA
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	15 mg/6,14 mg 20 mg/8,19 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist.Al/Al x 20 comprimate filmate, concentrația 15 mg/6,14 mg Cutie cu blist.Al/Al x 60 comprimate filmate, concentrația 15 mg/6,14 mg Cutie cu blist.Al/Al x 20 comprimate filmate, concentrația 20 mg/8,19 mg Cutie cu blist.Al/Al x 60 comprimate filmate, concentrația 20 mg/8,19 mg

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lonsurf 15 mg/6,14 mg 20 tb.	2778,84 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	138,94 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lonsurf 15 mg/6,14 mg 60 tb.	8081,57 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	134,69 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lonsurf 20 mg/8,19 mg 20 tb.	3681,51 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	184,07 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lonsurf 20 mg/8,19 mg 60 tb.	10806.4 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	180,10 lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Lonsurf este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal,) cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).	35 mg/m ² /doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

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

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

Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți .

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 și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal 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.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Raportul HAS (Haute Autorité de Santé), publicat în Noiembrie 2016, a aprobat includerea Lonsurf în cadrul medicamentelor compensate din Franța, în cadrul indicației aprobate prin autorizația de punere pe piață iar estimarea beneficiului terapeutic a fost scăzut (**SMR „faible”**). În concluzie, a indicat compensarea medicamentului Lonsurf, pentru pacienții și indicația aprobate prin autorizația de punere pe piață, la nivelul de compensare de 100%.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Raportul de evaluare HTA publicat de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomandă Lonsurf, fără restricții, în cadrul indicației aprobate prin autorizația de punere pe piață: “ pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).” De asemenea, NICE a evidențiat beneficiul important privind supraviețuirea pacienților cu mCRC, în contextul încadrării tratamentului cu Lonsurf potrivit criteriului “end-of-life”. Utilizând rezultatele extrapolate provenite din studiile clinice Yoshino et al. (2012) și RECURSE, comitetul de evaluare NICE a apreciat beneficiul Lonsurf în ceea ce privește creșterea supraviețuirii globale cu 3.2 luni în comparație cu “best supportive care”; comitetul NICE a recunoscut ca aceste informații se bazează pe informații solide iar rezultatul modelat de creștere a supraviețuirii cu 3.2 luni reprezintă o estimare întemeiată.

Comitetul a considerat că beneficiul de supraviețuire adus de Lonsurf trebuie luat în considerare în contextul evaluării speranței de viață a acestei populații. Comitetul a apreciat că **prelungirea supraviețuirii cu 3,2 luni**, în medie, la pacienții cu o **speranță de viață deosebit de scurtă de 7,9 luni** reprezintă un beneficiu clinic semnificativ. Comitetul



a apreciat faptul că Lonsurf reprezintă un tratament bine tolerat ce contribuie la prelungirea vieții pacienților cu mCRC chiar și într-un timp relativ scurt, menținând în același timp un mod rezonabil bună calitate a vieții într-un stadiu avansat al evoluției patologiei, atunci când nu mai există opțiunile rămase.

Comitetul a concluzionat că Lonsurf îndeplinește criteriul de extindere a vieții, atunci când este prescris ca tratament de linia a III-a la pacienții cu cancer colorectal metastatic.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Scottish Medical Consortium (SMC) a evaluat pozitiv medicamentul Lonsurf iar raportul de evaluare a fost publicat în Ianuarie 2017 (evaluare desfășurată potrivit criteriilor pentru bolile fără alternativă terapeutică). Rezoluția finală a SMC a stabilit ca Lonsurf este acceptat pentru compensare în Scoția, în cadrul indicației aprobate prin autorizația de punere pe piață iar tratamentul cu Lonsurf la pacienții cu cancer colorectal metastatic a îmbunătățit supraviețuirea globală a acestor pacienți, comparativ cu terapia de suport (paleativă), pentru pacienții deja tratați sau care nu au tolerat terapiile existente în schemele de tratament de linia I sau a II-a.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

IQWiG (Institut für **Q**ualität und **W**irtschaftlichkeit im **G**esundheitswesen) a publicat în Noiembrie 2016 raportul de evaluare / recomandare. În urma acestui raport, Lonsurf prezintă beneficiu suplimentar terapeutic în comparație cu BSC (best supportive care), astfel:

- beneficiu suplimentar „major” pentru criteriul de reducere a mortalității a pacienții cu status KRAS mutant al tumorii de tip “wild”
- fără beneficiu suplimentar pentru pacienții cu status KRAS mutant al tumorii

În ceea ce privește reacții adverse și siguranță clinică, raportul a evidențiat existența unui beneficiu minor adus de tratamentul cu Lonsurf pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic.

În concluzie, raportul IQWiG din Noiembrie 2016 a recomandat G-BA evaluarea și formularea deciziei în ceea ce privește compensarea și evaluarea beneficiului suplimentar.



2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

G-BA a publicat raportul de evaluare în Februarie 2017 prin care aprobă includerea Lonsurf în lista medicamentelor compensate din Germania, în cadrul indicației aprobate prin autorizația de punere pe piață, cu indicarea existenței beneficiului clinic adițional de tip “minor”, **indiferent de statutul mutației KRAS la pacienții cu cancer colorectal metastatic**. Decizia de compensare a fost publicată în Monitorul Oficial în 13 Martie 2017.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia , Olanda, Portugalia, Slovacia, Regatul Unit al Marii Britanii, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, 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 12 luni

Obiectivul primar pentru studiul de fază II a fost supraviețuirea mediana generala. Rezultatele secundare au inclus SFP (supraviețuirea fara progresie), rata de control a bolii, timpul dintre randomizare și întreruperea tratamentului (TTF), progresia bolii și decesul din orice cauză, eficacitatea Lonsurf la pacienții cu sau fără mutații KRAS și înregistrarea efectelor adverse (EA). Obiectivul primar pentru studiul RECURSE a fost, de asemenea, supraviețuirea mediana generala. Ca și în studiul de fază II, rezultatele secundare au inclus SFP, controlul bolii și timpul dintre randomizare și întreruperea tratamentului (TTF), dar au inclus și rata de raspuns obiectiv.

În studiul de fază II, **supraviețuirea mediană generală a fost de 9,0 luni în grupul Lonsurf și de 6,6 luni în grupul placebo** (HR: 0,56 [Î 95%: 0,39-0,81], $p < 0,001$) (120). Pentru supraviețuirea generală analizată raportat la statusul de performanță supraviețuirea mediană la pacienții care au avut statusul de performanță de 0 a fost 10,3 luni în grupul Lonsurf comparativ cu 8,0 luni în grupul placebo (HR: 0,55 [Î 95%: 0,34-0,89], $p = 0,013$). Supraviețuirea mediană generală la pacienții care au avut statusul de performanță 1 sau 2 a fost de 7,2 luni în grupul Lonsurf comparativ cu 3,7 luni în grupul placebo (HR: 0,54 [CI: 0,30-0,96], $p = 0,033$).

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.



În studiul de fază II, supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 2,0 luni în grupul Lonsurf față de 1,0 lună în grupul placebo, bazat pe evaluarea radiologică independentă (HR: 0,41 [95% CI: 0,28-0,59], $p < 0,0001$). Pe baza evaluării investigatorilor, timpul median al supraviețuirii fără progresie a fost de 2,7 luni în grupul Lonsurf comparativ cu 1,0 lună în grupul placebo (HR: 0,34 [95% CI: 0,24-0,49], $p < 0,0001$).

În studiul RECURSE, a fost observată o reducere semnificativă statistic a riscului de progresie în cazul Lonsurf comparativ cu placebo (HR 0,48, IC 95%: 0,41 până la 0,57, $p < 0,001$). Cu toate că mediana supraviețuirii fără progresie a fost similară pentru cele două grupuri de tratament, procentul pacienților fără progresia bolii a fost în mod constant mai mare pentru grupul Lonsurf decât pentru grupul placebo, începând cu momentul evaluării inițiale a tumorii, adică la două luni. În acest moment, procentul pacienților fără progresia bolii a fost de 47,3% pentru lotul Lonsurf comparativ cu 20,8% pentru grupul placebo. La patru luni, procentul pacienților fără progresia bolii a fost de 25,0% pentru lotul Lonsurf comparativ cu 4,7% pentru grupul placebo; și la șase luni, procentul pacienților fără progresia bolii a fost de 15,1% pentru lotul Lonsurf, comparativ cu 1,4% pentru grupul placebo.

Eficacitatea și siguranța medicamentului Lonsurf au fost evaluate în studiul TPU-TAS-102-301 (RECURSE): studiu randomizat, dublu-orb, de fază III TAS-102 plus cea mai bună îngrijire paleativă (BSC) comparativ cu placebo plus BSC la pacienții cu cancer colorectal metastatic refractar la chimioterapia standard.

Obiectivul principal al studiului RECURSE a fost de a compara supraviețuirea globală (OS) la pacienții cu cancer colorectal metastatic refractar din brațul experimental-TAS-102 plus cea mai bună îngrijire paleativă (BSC) versus pacienții din brațul de control - placebo + BSC.

Un total de 574 de decese au fost incluse în analiza primară a OS., iar mediana OS a fost de 7, 2 luni la pacienții cu cancer colorectal metastatic refractar din brațul experimental-TAS-102 plus cea mai bună îngrijire paleativă (BSC).

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic scăzut în indicația evaluată	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP 2.2. SMC - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.3. IQWiG- demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator 2.4. G-BA – demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25



4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, 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 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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	0
TOTAL PUNCTAJ	82 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI** combinații (trifluridinum+tipiracilum) întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI** combinații (trifluridinum+tipiracilum) pentru indicația: „tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal,) cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor),”.

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

