

MONOGRAFIA

Sintesi

Medicinale LONSURF (trifluridina/tipiracil)

Carcinoma colon-retto

A cura della Commissione terapeutica oncologica

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Indicazione: Lonsurf è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico coloretale (CRC), già precedentemente trattati o non considerati candidabili per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR. (GU n°7 del 10-01-2018)

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati di due RCT di fase III, entrambi condotti in pazienti con Ca colo-rettale metastatico che avevano ricevuto almeno due precedenti trattamenti, mirati a valutare efficacia e sicurezza di TAS-102 (trifluridina+tipiracil)+ best supportive care (BSC) rispetto a placebo + BSC. Entrambi gli studi includevano solo pazienti con ECOG PS 0-1, e per entrambi l'endpoint primario era la Overall Survival (OS).

Nello studio RECOURSE (2015) erano stati inclusi 800 pazienti da 101 centri in diverse aree (US, Eu, Australia e Giappone). Circa il 60% aveva ricevuto almeno 4 precedenti trattamenti. Il 55% circa dei pazienti aveva ECOG =0. I pazienti nel gruppo TAS-102 avevano ricevuto l'88% della dose pianificata durante lo studio (intensità media di dose: 155.1 ± 20.0 mg/m²/settimana). La **OS mediana** era di 7,1 mesi (95%CI 6,5-7,8) nel gruppo TAS-102 e di 5,3 mesi (95%CI 4,6-6,0) nel gruppo placebo, **con una differenza assoluta di 1,8 mesi** (hazard ratio per morte (TAS-102 vs placebo) 0,68 (95%CI 0,58-0,81; P <0,001). I tassi di sopravvivenza globale a 1 anno erano del 27% e del 18%, rispettivamente. Il beneficio di sopravvivenza con TAS-102 è stato osservato quasi in tutti i sottogruppi pre-specificati con l'eccezione del numero di precedenti trattamenti (beneficio significativo nei pazienti con almeno 4 precedenti trattamenti (HR: 0.59, 95%CI 0.47–0.73). La PFS mediana è stata di 2,0 mesi (IC 95%, 1,9-2,1) nel gruppo TAS-102 e 1,7 mesi (IC 95%, 1,7-1,8) nel gruppo placebo, con una differenza assoluta di 9 giorni. L'hazard ratio per la progressione (TAS-102 vs placebo) era di 0,48 (IC 95%, da 0,41 a 0,57; P <0,001). Non si sono osservate differenze nel tasso di risposta globale (1.6% vs 0.4%), mentre si è osservato un più alto tasso di controllo della malattia (endpoint composito) ed un più lungo tempo al peggioramento del ECOG nel braccio in trattamento con TAS-102 (5.7 mesi versus 4 mesi). Nel complesso, gli eventi avversi di grado 3 o superiore si sono verificati più frequentemente nel gruppo TAS-102 rispetto al gruppo placebo (nel 69% rispetto al 52% dei pazienti). Tra i 533 pazienti trattati con TAS-102, il 38% aveva neutropenia di grado 3 o superiore, il 4% aveva neutropenia febbrile e il 9% ha ricevuto fattore stimolante le colonie di granulociti; è stato riportato un decesso correlato al trattamento (shock settico).

Lo studio TERRA (2018) aveva un disegno analogo allo studio RECOURSE; includeva 271 pazienti assegnati a Trifluridina/Tipiracil e 135 a placebo, ma provenienti solo da paesi asiatici (Cina, Corea, Thailandia). Il 76-78% dei pazienti aveva ECOG =1 (in RECOURSE era il 44%). Il 50% dei pazienti aveva avuto 4 o più precedenti trattamenti (60% in RECOURSE). I pazienti nel gruppo TAS-102 hanno ricevuto il 98% della dose pianificata durante lo studio (intensità media di dose: 165.6 mg/m²/settimana). La **OS mediana** era di 7,8 mesi nel braccio in trattamento e di 7,1 mesi in quello placebo, **con una differenza assoluta di 0.7 mesi** (HR 0.79; 95% CI, 0.62 - 0.99). La PFS mediana era di 2 mesi nel braccio in trattamento e 1.8 in quello placebo (diff. assoluta 0.2 mesi). La frequenza di eventi avversi è stata maggiore nel braccio in studio rispetto al placebo (di grado ≥ 3 : 46% vs 10% rispettivamente). Nel braccio TAS-102 sono segnalati tre eventi avversi di grado ≥ 3 di occlusione intestinale del tenue, e 5 decessi treatment-emergent.

La LG ESMO (e-update del 2016) ha attribuito a trifluridina+tipiracil uno score di beneficio clinico (MCBS - Magnitude of clinical benefit Scale) pari a 2, in una scala che va da 1=nessun beneficio a 5=massimo beneficio.

Le linee guida esaminate indicano trifluridina+tipiracil come una opzione di trattamento per pazienti con Ca colo-rettale metastatico in progressione dopo tutti i regimi disponibili. La LG AIOM (2017) raccomanda che nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici efficaci può essere

considerato l'uso del regorafenib o della trifluridina+tipiracil (TA-102) (qualità evidenza Alta, forza raccomandazione: positiva debole).

In assenza di studi di comparazione diretta tra trifluridina+tipiracil e regorafenib, una revisione sistematica e network metanalisi (2017) ha confrontato efficacia e sicurezza dei due trattamenti. Al confronto indiretto, non si sono osservate differenze tra regorafenib e TAS-102 per la OS (HR 0.96; 95%CI, 0.57-1.66; P = .91) o progression-free survival PFS (HR 0.85; 95%CI, 0.40-1.81; P = .67). Tuttavia, regorafenib presenta una significativamente maggiore frequenza di tossicità di ogni grado (risk difference, 0.31; 95% CI, 0.25-0.38; P =.001) rispetto a TAS-102. L'analisi di sottogruppo degli eventi avversi mostra un diverso profilo di tossicità fra i due trattamenti.

Sintesi delle valutazioni di agenzie HTA

La pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD- 2018) ha pubblicato la valutazione iniziale per il farmaco che verrà finalizzata dopo la valutazione dei commenti ricevuti dagli stakeholders eligibili; la Commissione pERC (Expert Review Committe) non raccomanda il rimborso del farmaco con l'indicazione specifica; la commissione ha espresso questa raccomandazione perchè rispetto a placebo+best supportive care(BSC), Trifluridine–tipiracil + BSC ha solo un modesto beneficio sulla PFS e OS, una tossicità moderata e un impatto incerto sulla qualità di vita. Inoltre la Commissione ha concluso che il farmaco si allinea solo parzialmente ai bisogni dei pazienti (via di somministrazione orale), ma con una moderata tossicità e un modesto effetto clinico rispetto alla BSC. La Commissione ha notato che al prezzo sottomesso Trifluridine–tipiracil non può essere considerato costo-efficace.

Lo Scottish Medicine Consortium (2017) e il NICE (2017) ne accettano l'uso in pazienti adulti con Ca colon-rettale metastatico precedentemente trattati con, o non considerati idonei per, le terapie disponibili incluse chemioterapie a base di fluoropyrimidine-, oxaliplatin- e irinotecan, agenti anti-vascular endothelial growth factor e anti-epidermal growth factor receptor, solo quando il trattamento viene fornito con gli sconti concordati nel PAS (patient access scheme), che ne migliora la costo-efficacia ed è contingente al mantenimento di un prezzo equivalente o più basso.

La valutazione dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care- ICQWIG (2016 e 2017) conclude che nei pazienti che hanno ricevuto due precedenti regimi terapeutici non vi sono prove di un beneficio clinico aggiuntivo di trifluridina+tipiracil; nei pazienti che hanno ricevuto 3 o più precedenti regimi terapeutici vi sono suggerimenti di un beneficio clinico aggiuntivo minore.

HAS (Francia, 2016): in considerazione del debole effetto rispetto al placebo (differenza nella mediana di OS di 1,8 mesi e nella mediana di PFS di 9 giorni) nonché del profilo di tossicità (principalmente ematologica) la Commissione considera che Lonsurf non apporti alcun beneficio aggiuntivo nella pratica clinica (ASMR V) nel trattamento dei pazienti con CA colon-rettale metastatico in progressione o non trattabili con i regimi disponibili (chemioterapia a base di fluoropyrimidine, trattamento con anti-VEGF e anti-EGFR) e con un performance status di 0 o 1. Posto nella strategia terapeutica: tenuto conto della modesta attività al prezzo di una tossicità principalmente ematologica può essere proposto solo a pazienti precedentemente trattati con tutti i trattamenti disponibili (chemioterapia a base di fluoropyrimidine, trattamento con anti-VEGF e anti-EGFR). Inoltre, dal momento che non ci sono dati per i pazienti con ECOG PS > 1, può essere proposto solo a pazienti con PS 0-1.

Nella valutazione della Regione Emilia Romagna (Determina del 26/03/2018), la CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco trifluridina tipiracil e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO relativamente al trattamento del tumore del colon retto metastatico:

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con tumore del colon–retto metastatico, precedentemente trattati o con controindicazioni/intolleranza ad una o più terapie disponibili (che comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia anti–VEGF ed una terapia anti–EGFR per i pazienti con tumore RAS Wild Type) e Performance Status 0-1, Trifluridina/Tipiracil potrebbe essere utilizzato (in

pazienti selezionati, ben informati e motivati).” Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.

Sintesi valutazioni economiche e di impatto

Il costo del trattamento con trifluridina/tipiracil per singolo paziente è di circa €2.700 assumendo una durata mediana di trattamento di 2 mesi. (PFS)

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di trifluridina/tipiracil, si stima in Piemonte un totale massimo di circa 50 pazienti l'anno. L'impatto annuale sul budget regionale rispetto all'uso di regorafenib è pertanto stimato in un risparmio di circa 80.000 €.

I dati dei costi sono relativi a maggio 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL' USO DEL FARMACO

In considerazione delle scarse evidenze (incerto e modesto beneficio clinico, scarso profilo di sicurezza), dei pareri espressi dalle agenzie di HTA (trattamento che offre un minimo beneficio aggiuntivo in popolazioni molto selezionate, da alcune agenzie considerato non costo-efficace) e dalla discussione con gli esperti, la Commissione propone:

- che trifluridina-tipiracil (Lonsurf) possa rappresentare una eventuale opzione terapeutica (in alternativa a Regorafenib, per il diverso profilo di tossicità, ad eventuali ri-trattamenti scelti in base a precedente risposta e tossicità o alla sola Best Supportive Care) in casi molto selezionati, per il trattamento di carcinoma colon-rettale metastatico in progressione, per pazienti con performance status 0-1 e pretrattati con tutte le terapie disponibili (come elencate in scheda tecnica), tenuto conto dell'aspettativa di vita del paziente;
- di valutare l'appropriatezza del trattamento a livello collegiale, coinvolgendo anche un palliativista esperto e uno psicologo, in grado di fornire supporto al paziente nella scelta informata sui benefici e sui rischi di prosecuzione del trattamento.