



SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Associazione di trifluridina e tipiracil LONSURF® Ditta: Servier Italia SpA
Forma farmaceutica	Compresse rivestite
Composizione qualitativa e quantitativa	Lonsurf 15 mg /6,14 mg, compresse rivestite con film - 20 compresse Lonsurf 15 mg /6,14 mg, compresse rivestite con film - 40 compresse Lonsurf 15 mg /6,14 mg, compresse rivestite con film - 60 compresse Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di trifluridina e 6,14 mg di tipiracil (come cloridrato). Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film - 20 compresse Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film - 40 compresse Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film - 60 compresse <u>Lonsurf 15 mg/6,14 mg compresse rivestite con film</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di trifluridina e 8,19 mg di tipiracil (come cloridrato).
Classe ATC	L01BC59
Indicazioni terapeutiche	Lonsurf è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico coloretale (CRC), già precedentemente trattati o non considerati candidati per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR.
Posologia	Considerando un ciclo di 28 giorni, la dose iniziale di Lonsurf raccomandata negli adulti è di 35 mg/m ² /dose, somministrata oralmente, due volte al giorno dal giorno 1 al giorno 5 e dal giorno 8 al giorno 12 del ciclo, da ripetere fino a quando non si osserva un beneficio o fino alla comparsa di sintomi di tossicità non accettabili. Il dosaggio è calcolato in funzione dell'area di superficie

	corporea e corrisponde a 120 mg/die per un paziente con superficie corporea di 1.73 m ² . Nei 28 giorni di un ciclo la somministrazione è prevista in 10 giornate.
Prezzo unitario al pubblico (euro)	88,02 per cpr (per entrambe le confezioni da 20 e 60 cp, flat price a prescindere dalla dose di 15 o 20 mg contenuta nella compressa). Fonte: Farmadati
Prezzo unitario ex-factory (euro)	Non ancora disponibile
Regime di rimborsabilità	Classe C (nn): farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.
Test diagnostici	-
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Considerando la dose di 120 mg/die, la spesa per paziente pro die è di Euro 528 mentre la spesa totale per ciclo è di Euro 5280. Nel pivotal trial, la durata media di trattamento è stata di 12.65 settimane con una dose intensity media di 0.886. Ciò corrisponde a 3.16 cicli per paziente (o 31.6 giornate di terapia per paziente). Il costo totale per paziente risulta essere circa Euro 16.000.
Uso potenziale in regione Toscana	<u>Popolazione target/numero dei pazienti potenziali</u> Nella Regione Toscana, si sono verificati nel 2016 circa 3700 nuovi casi di tumore del colon-retto (ARS 2017). Assumendo che i pazienti metastatici siano il 50%, il loro numero è stimabile in circa 1800 casi l'anno. Posto che la quarta linea viene somministrata in una esigua minoranza di tali casi (2%), la popolazione eleggibile al trattamento con LONSURF è di circa 30 casi l'anno.
Comparator	Placebo
Sintesi dei dati di efficacia clinica	Vedasi Tabella

Analisi degli studi clinici

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento	Comparator	End-point	Outcomes	Autore (anno)
Pazienti adulti con adenocarcinoma coloretale ed ECOG performance status di 0-2 che risultavano pretrattati con due o più regimi di chemioterapia ed erano refrattari o intolleranti a fluoropyrimidine, irinotecan, e oxaliplatino.	LONSURF (N=112)	Placebo (N=57)	Overall survival	Overall survival: 9,0 mesi (95% CI 7.3-11.3) nel gruppo di trattamento vs 6,6 mesi (95% CI 4.9-8.0) nel gruppo placebo (hazard ratio: 0.56, 95%CI 0.39-0.81; p=0.0011).	Yoshino et al. (2012)
Pazienti con cancro coloretale metastatico in stadio avanzato o ricorrente con genotipo KRAS identificato (wild/mutato), ECOG performance status tra 0 e 1, precedentemente trattati con almeno due trattamenti per la malattia metastatica, resistenti o refrattari.	LONSURF (N=534)	Placebo (N=266)	sopravvivenza libera da progressione (PFS)	mediana PFS: 2,0 vs 1,7 mesi (HR: 0,48 95%CI: 0,41-0,57)*	RECOURSE trial (Mayer et al. 2015)
			sopravvivenza globale (OS)	mediana OS: 7,2 vs 5,2 mesi (HR: 0,69 95%CI: 0,59-0,81)	

*Da notare che le due curve di PFS si discostano l'una dall'altra solo dopo il raggiungimento della sopravvivenza residua del 50%; ciò spiega la significatività dell'HS.

Per quanto riguarda la sicurezza, il pivotal trial riporta quanto segue: “The most frequently observed clinically significant adverse events associated with TAS-102 were neutropenia, which occurred in 38% of those treated, and leukopenia, which occurred in 21%; 4% of the patients who received TAS-102 had febrile neutropenia, and one death related to TAS-102 was reported. The median time to worsening performance status (a change in Eastern Cooperative Oncology Group performance status [on a scale of 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher numbers indicating increasing degrees of disability] from 0 or 1 to 2 or more) was 5.7 months with TAS-102 versus 4.0 months with placebo (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.56 to 0.78; P<0.001).”

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (euro)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)	STIMA DI SPESA ANNUALE (euro)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
LONSURF (Servier Italia SpA)	trifluridina e tipiracil	28	1760,30 (PP) oppure 5281,28 (PP)	-	30	288.000**	circa 9.600**	Prodotto nuovo

NOTA: i prezzi sono IVA inclusa.

*prezzo Farmadati.

**costo EF

Rapporto costo-efficacia	Il dato di circa 2000 Euro per mese di OS guadagnato tende ad essere favorevole da un punto di vista farmaco-economico
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	-
Data di redazione della scheda	29 Agosto 2017
Commenti dell'estensore della scheda	Nel pivotal trial di Fase III, Lonsurf ha prolungato in maniera statisticamente significativa l'OS e la PFS rispetto a placebo. Nell'analisi per sottogruppi, i pazienti che meno hanno beneficiato della terapia in termini di OS sono quelli sottoposti a 2 linee precedenti di trattamento (hazard ratio: 1,05). Lo studio purtroppo non ha incluso i pazienti con ECOG PS 2, che invece potrebbero costituire una importante popolazione eleggibile a questo trattamento.
Commento della ditta	
Richiesta Portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

- ARS regione Toscana. I numeri del cancro in Toscana e in Italia. Ultimo accesso 29 agosto 2017. Indirizzo web: <https://www.ars.toscana.it/it/news/3488-i-numeri-del-cancro-in-toscana-e-in-italia.html>
- EMA (European Medicines Agency). Assessment Report: LONSURF, EMA/CHMP/287846/2016 published 25 February 2016, available at URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19.
- 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;13:993- 1001.