



## (20642) LONSURF, Servier (Suisse) S.A.

### Änderung der Limitierung von (20642) LONSURF per 1. August 2021

#### 1 Zulassung Swissmedic

LONSURF wurde von Swissmedic per 1. Oktober 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„**Kolorektales Karzinom:** Lonsurf ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden. Zu diesen Therapien zählen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapien und, bei Patienten mit nicht mutiertem KRAS-Status (Wild-typ), Anti-EGFR-Therapien.*

**LONSURF wurde von Swissmedic per 29. Juli 2020 zusätzlich mit folgender Indikation zugelassen:**

#### **Magenkarzinom 3L**

*Lonsurf ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschliesslich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei Chemotherapien behandelt wurden. Zu diesen Therapien zählen Fluoropyrimidin-, Platin- und Taxan- oder Irinotecan-basierte Chemotherapien und gegebenenfalls einer gezielten HER2/neu-Therapie.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

Trifluridin ist ein antineoplastisches, Thymidin-basiertes Nucleosid-Analogon, das nach der Aufnahme in die Tumorzelle durch die Thymidin-Kinase phosphoryliert und als Desoxyribonucleinsäure-Substrat metabolisiert wird. Es wird direkt in den DNS-Strang eingebaut und unterbricht so den Zellzyklus in der Phase G2/M. Trifluridin wird schnell über die TPase abgebaut und unterliegt nach oraler Gabe einem hohen First-Pass-Effekt. Deshalb wird Trifluridin zusammen mit dem TPase-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid gegeben (in einem molaren Verhältnis von 1:0.5).

##### **Metastasiertes Magenkarzinom**

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Tumoren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, wobei die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich abgenommen hat. Gemäss Daten der Krebsliga Schweiz ist das Magenkarzinom das neunthäufigste (2.2%) aller malignen Tumore. Männer sind fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Patientinnen und Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbiditäten bestimmt.

Im metastasierten Stadium ist der Therapieanspruch palliativ und die Prognose schlecht. Die Mortalität liegt bei etwa 70%. Wenn die kurative Operation keine Option mehr ist, ist das mediane OS weniger als 4 Monate.

## Zurzeit eingesetzte 3L Therapien

In der 3L-Behandlung sind in der Schweiz OPDIVO und KEYTRUDA zugelassen.

- **OPDIVO:** 3L- oder 4L-Therapie des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Die Therapiekosten werden zurzeit nicht vergütet.
- **KEYTRUDA:** Metastasiertes Magenkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR). Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierten Endometriumkarzinomen, Magenkarzinomen, Dünndarmkarzinomen oder Gallengangskarzinomen, die nach Standardtherapie progredient sind und für die keine befriedigenden Alternativen in der Behandlung zur Verfügung stehen.

## Studie 1

**Shitara et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (2018): 1-12**

### Design

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit 507 Patienten, die alle ein histologisch bestätigtes metastasiertes, nicht-resezierbares Magenkarzinom, einschliesslich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, aufwiesen und trotz mindestens zwei vorangehende Chemotherapien radiologisch-nachgewiesene Krankheitsprogression zeigten.

Trifluridin/Tipiracil: n=337

Placebo: N=170

Stratifizierung gemäss folgender Kriterien:

- Region (Japan vs. Rest der Welt)
- ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)
- Vorhergehende Behandlung mit Ramucirumab (anti-VEGFR-2) (Ja vs. Nein)

Intention-to-treat Analyse: Ja

### Intervention

- **Trifluridin/Tipiracil-Gruppe:** 2x täglich Trifluridin/Tipiracil oral, 35 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1-5, 8-12 (1 Behandlungszyklus = 28 Tage) **plus Best Supportive Care** (BSC).
- **Placebo-Gruppe:** 2x täglich Placebo oral, an den Tagen 1-5, 8-12 (1 Behandlungszyklus = 28 Tage) **plus Best Supportive Care** (BSC).

Therapiedauer bis:

- zum Fortschreiten der Krankheit
- zu einer nicht tolerierbaren Toxizität
- zu der Widerrufung der Einverständniserklärung

Verzögerung der Behandlung:

- durch nicht-hämatologische UAW des 3. Grads oder höher (Ausnahme Übelkeit/Erbrechen/Durchfall 3. Grads, falls Ansprechen auf unterstützende Massnahmen): Verzögerung bis UAW auf Grad 0 oder 1. Anschliessende Weiterbehandlung mit einer Dosisreduktion von 5 mg/m<sup>2</sup>.
- ➔ Maximale Verzögerung: 28 Tage
- ➔ Zulässige Mindestdosis: 20 mg/m<sup>2</sup> (= 3 Dosisreduktionen)

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 12.1 Wochen (SD 11.5) in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 7.1 Wochen (SD 7.8) in der Placebogruppe. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6.7 Wochen bzw. 5.7 Wochen.

### Primärer Endpunkt

#### Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Gesamtüberleben betrug 5.7 Monate (95% KI 4.8-6.2) in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 3.6 Monate (95% KI 3.1-4.1) in der Placebogruppe. Die HR betrug 0.69. Nach 12 Monaten waren in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe noch 31 (21%) der Patienten und in der Placebogruppe noch 10 (13%) der Patienten am Leben.

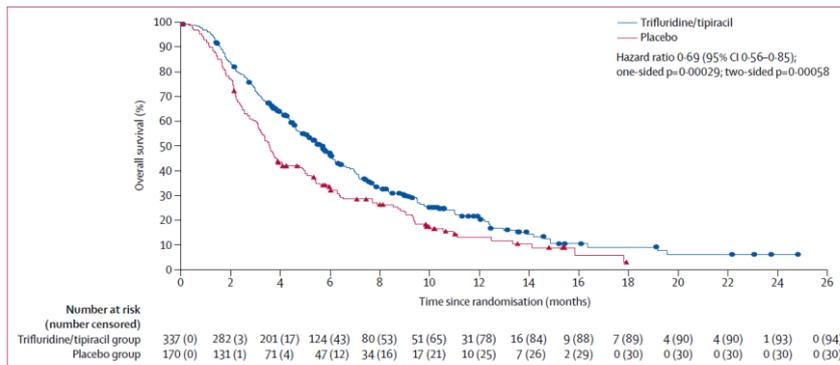
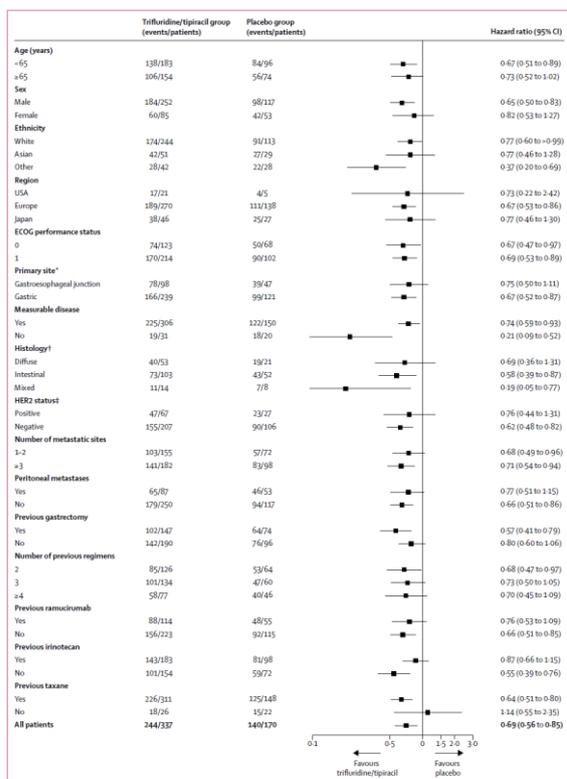


Figure 2: Overall survival in the intention-to-treat population

Nach einem medianen Follow-up von 10.7 Monaten waren 244 (72%) in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 140 (82%) in der Placebogruppe gestorben.

Die vorgängig definierte Subgruppen-Analysen des OS gemäss den demographischen und krankheitsspezifischen Baselinemerkmalen zeigen folgendes Bild:



Keine der Baselinemerkmale des Patienten oder der analysierten Krankheitsfaktoren wurden in einer prädefinierten multivariaten Cox-Regressionsanalyse als prädiktiv für das OS identifiziert.

## Sekundäre Endpunkte

- **Progressionsfreies Überleben (PFS)**  
Progression = Progression der Erkrankung (radiologisch nachgewiesen) oder Tod
- **Sicherheit / Verträglichkeit**
- **Objektives Ansprechen** gemäss RECIST
- **Krankheitskontrolle**
- **Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus**
- **Lebensqualität** → Resultate Studie 2

## Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS betrug in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe 2 Monate (95% KI 1.9-2.3) und 1.8 Monate (95% KI 1.7-1.9) in der Placebogruppe. Die HR betrug 0.57.

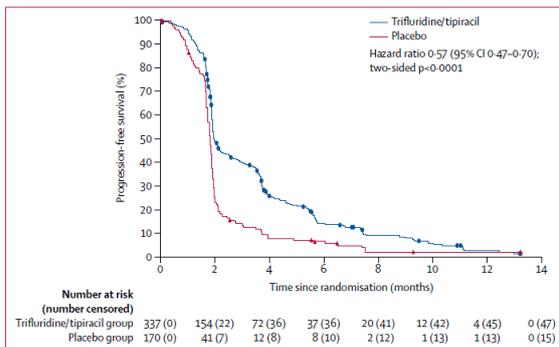


Figure 4: Progression-free survival in intention-to-treat population

Das geschätzte PFS war jedoch durch den Zeitpunkt (nach ca. 8 Wochen) der ersten Beurteilung des Tumors beeinflusst.

Nach 6 Monaten hatten noch 37 (15%) der Patienten in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 8 (6%) in der Placebogruppe ein PFS. Zum Zeitpunkt des Daten Cut-Offs zeigten 287 (85%) von 337 Patienten in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 156 (92%) von 170 Patienten in der Placebogruppe ein Fortschreiten der Erkrankung oder waren gestorben.

### Objektives Ansprechen

Ein objektives Ansprechen wurde bei 13/290 (4% [95% KI 2-8]) Patienten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 3/145 (2% [95% KI <1-6]) Patienten der Placebogruppe ( $p = 0.28$ ) festgestellt.

### Krankheitskontrolle

Krankheitskontrolle wurde bei 128/290 (44% [95% KI 38-50]) Patienten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 21/145 (14% [95% KI 9-21]) Patienten der Placebogruppe erreicht ( $p < 0.0001$ ).

### Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus auf  $\geq 2$  war in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe signifikant länger als in der Placebogruppe (4.3 Monate [95% KI 3.7-4.7] vs. 2.3 Monate [95% KI 2.0-2.8]).

Ereignisse zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus wurden bei 264/337 (78%) Patienten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 145/170 (85%) Patienten der Placebogruppe berichtet.

## Studie 2

### Tabernero et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pre-treated metastatic gastric cancer: results from TAGS. Gastric Cancer 2020

Auswertung der Lebensqualität der Patienten der TAGS-Studie (Studie 1).

Die Lebensqualität der Patienten aus der TAGS-Studie wurde anhand zwei validierten Fragebögen bewertet:

- Fragebogen zur Lebensqualität der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)
- EORTC-Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module (QLQ-STO22).

Von 496 der 507 Patienten gibt es eine Bewertung der Lebensqualität zum Zeitpunkt Baseline.

Die Daten zur Lebensqualität wurden zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- 1-7 Tage vor der Randomisierung resp. Baseline
- Vor der Behandlung am Tag 1 jedes Zyklus (alle 28 Tage)
- Jeweils am Tag 30 bei der Sicherheits-Follow-up-Untersuchung

## Resultate

### Veränderung der QoL vs. Baseline

In beiden Gruppen zeigte sich eine leichte Verschlechterung vs. Baseline während der Behandlung. Die Veränderungen der mittleren QLQ-C30-GHS-Scores waren zu keinem Zeitpunkt klinisch relevant ( $\geq 10$  Pkt).

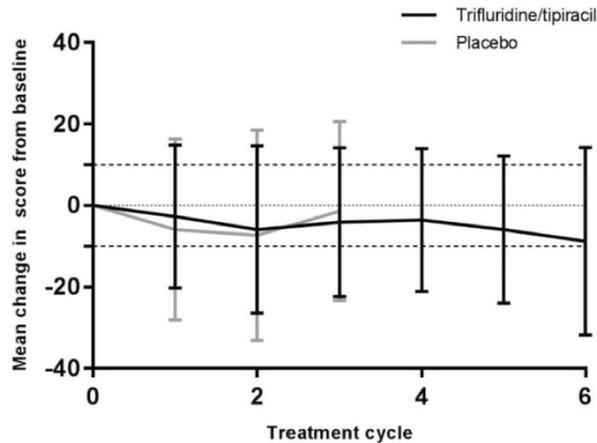


Fig. 1 Change from baseline across treatment cycles\* in the EORTC QLQ-C30 GHS score EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHS, global health status; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30. \*Results were considered valid for analysis only if  $\geq 10\%$  of the original patient population completed the questionnaires; this corresponded to 3 cycles of treatment with placebo and 6 cycles for trifluridine/tipiracil. A high score represents a high quality of life. A mean change from baseline of  $\geq 10$  points is considered clinically relevant

Auch die Subskalenwerte zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen gegenüber Baseline. Eine Ausnahme bildete die Verschlechterung im mittleren Score bei der Rollenfunktion bis zum Ende der Zyklen 4 und 6 (-10.2 bzw -13.4).

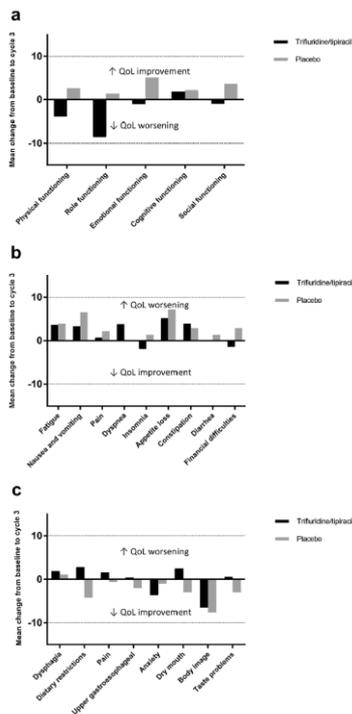


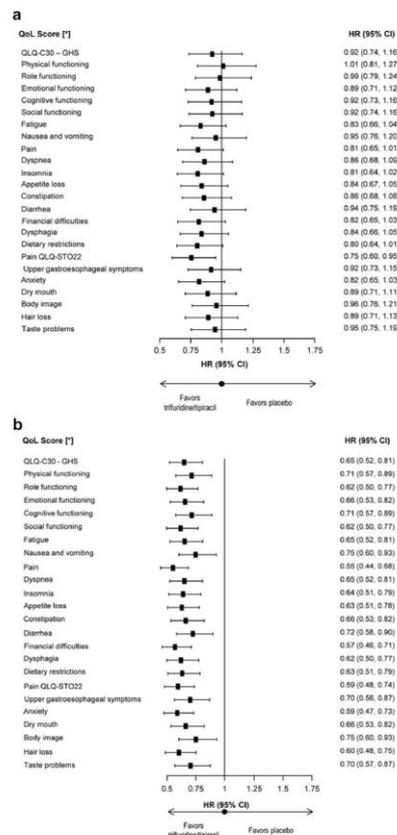
Fig. 2 Change from baseline to treatment cycle 3 in the EORTC (a) QLQ-C30 function scores (b) QLQ-C30 symptom scores and (c) QLQ-STO22 subscores. EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHS, Global Health Status; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22, Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module

Die mediane Zeitdauer bis zum Eintritt der Verschlechterung des QLQ-C30-GHS-Werts um  $\geq 5$  Punkte betrug 2.6 Monate in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und 2.3 Monate in der Placebogruppe.

In der Sensitivitätsanalyse, die den Todesfall miteinschloss, war das Risiko einer Verschlechterung (um  $\geq 10$  Punkte) im QLQ-C30 GHS-Score numerisch niedriger mit Trifluridin/Tipiracil als mit Placebo (HR 0.92, 95% KI 0,74-1,16); ähnliche Ergebnisse wurden für alle QLQ-C30- und QLQ-STO22 Scores, mit Ausnahme des Scores für die körperliche Funktionsfähigkeit (siehe Abbildung a oben), gezeigt. In dieser Analyse war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (um  $\geq 10$  Punkte) im QLQ-C30 GHS 3.19 Monate (95% KI 2.80-3,82) für Trifluridin/Tipiracil und 2.27 Monate (95% KI 2.07-3.36) für Placebo.

In einer zweiten Sensitivitätsanalyse, die den Todesfall oder Krankheitsprogression miteinschloss, reduzierte Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Placebo das Risiko einer Verschlechterung (um  $\geq 10$  Punkte) für alle QLQ-C30- und QLQ-STO22-Werte (HRs im Bereich von 0.55 bis 0.75). Beim QLQ-C30 GHS-Wert betrug die mediane Zeitdauer bis zur Verschlechterung in dieser Analyse 2.11 Monate (95% KI 2.07-2.27) für Trifluridin/Tipiracil vs. 1.88 Monate (95% CI 1.84-1.94) für Placebo (HR 0.65, 95% KI 0.52-0.81):

Fig. 3 Time to deterioration in EORTC QoL scores by  $\geq 10$  points: sensitivity analyses including (a) death as an event and (b) disease progression and death as events. CI, confidence interval; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHS, global health status; HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22, Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module; QoL, quality of life. \*Stratification factors were baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS 0 vs 1) status, prior treatment with ramucirumab and region (Japan vs rest of World)



### Assoziation zwischen QoL und Zeitdauer bis zur Verschlechterung des ECOG-Status

Die Verschlechterungen der QoL-Scores von  $\geq 10$  Punkten waren mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Verschlechterung des ECOG PS auf  $\geq 2$  für den QLQ-C30 GHS-Score, alle QLQ-C30 funktionellen Skalen-Scores, den QLQ-C30 Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust sowie die QLQ-STO22-Scores Ernährungseinschränkungen, Schmerzen, obere gastroösophageale, Mundtrockenheit und Körperbild (HRs reichten von 1,27-1,85; Abb. 4) assoziiert. Eine Reduktion des QLQ-C30 GHS um 10 Punkte erhöhte das Risiko einer ECOG-PS-Verschlechterung um 51% (HR 1,5, 95% CI 1,2-1,9).

➔ Die Lebensqualität konnte während der Behandlung mit LONSURF aufrecht erhalten werden.

**ABER:** Auswertungen zur Symptomatik liegen lediglich zur Baseline von  $\geq 70$  % der Patienten für beide Behandlungsarme vor. Im Studienverlauf kommt es zu sinkenden und ab der 2. Erhebung zu deutlich geringen Rücklaufquoten mit  $< 70$  % der randomisierten Patienten.

### Studie 3

Tabernero et al. Trifluridine/tipiracil outcomes in third- or later lines versus placebo in meta-static gastric cancer treatment: an exploratory subgroup analyses from the TAGS study. Poster presented at ASCO GI, January 15-17 2021.

Explorative Subgruppenanalyse der TAGS Studie (Studie 1)

Vergleich des medianen OS, des medianen PFS und der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus zwischen den zwei Behandlungsgruppen Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo hinsichtlich des Aspekts:

- Patienten mit 2 vorhergehenden Therapielinien; Gruppe 3L (Trifluridin/Tipiracil n = 126, Placebo 64)
- Patienten mit 3 oder mehr vorhergehenden Therapielinien, Gruppe 4L+ Trifluridin/Tipiracil n = 211, Placebo 106)

### Resultate

Vergleicht man das mediane **OS** der zwei Behandlungsgruppen, ist ersichtlich, dass das mediane OS in der Gruppe 3L (Trifluridin/Tipiracil) mit 6.8 Monaten länger war, als in der 4L (Trifluridin/Tipiracil) - Gruppe mit 5.2 Monaten. Gegenüber Placebo zeigten beide Gruppen ein signifikant längeres OS. Ebenso war das **mediane PFS** in beiden Gruppen (3L und 4L (Trifluridin/Tipiracil)) signifikant grösser im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung) und mit 3.1 Monaten in der 3L (Trifluridin/Tipiracil) – Gruppe länger als in der 4L (Trifluridin/Tipiracil) – Gruppe mit 1.9 Monaten.

Die mediane Zeit bis zur **Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus von  $\geq 2$**  war mit 4.8 Monaten in der 3L (Trifluridin/Tipiracil) – Gruppe länger als in der 4L (Trifluridin/Tipiracil) – Gruppe mit 4.0 Monaten.

Figure 2. Median overall survival in the ITT population and the 3L and 4L+ subgroups



Figure 3. Median progression-free survival in the ITT population and the 3L and 4L+ subgroups

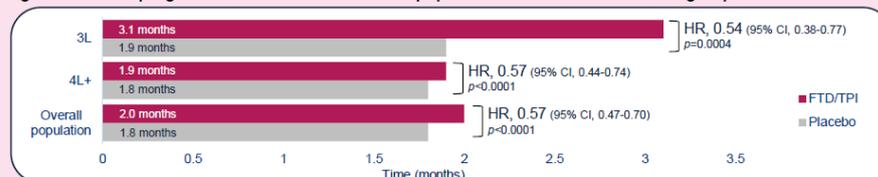
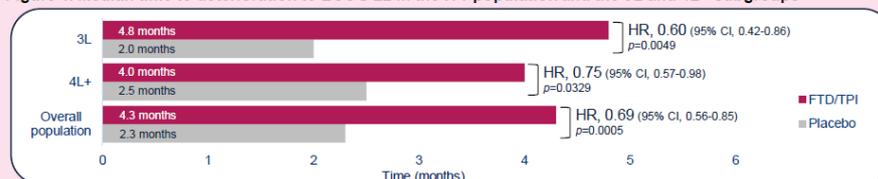


Figure 4. Median time to deterioration to ECOG  $\geq 2$  in the ITT population and the 3L and 4L+ subgroups



➔ Diese Auswertungen deuten auf einen Überlebensvorteil bei Patienten hin, die in der 3L mit Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die in der 4L oder später mit Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden.

## Sicherheit / Verträglichkeit

Grad 3 oder schlimmere UAW jeglicher Ursachen traten bei 267 (80%) der Patienten in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe auf und bei 97 (58%) in der Placebogruppe. Dabei waren die häufigsten dieser UAW Neutropenie (34%) und Anämie (19%) in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und Bauchschmerzen (9%) und generelle Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (9%) in der Placebogruppe. Schwerwiegende UAW traten bei 43% der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 42% der Placebogruppe auf. In beiden Gruppen gab es einen mit der Behandlung in Beziehung stehenden Todesfall. Eine Grad 3 oder schlimmere febrile Neutropenie trat bei 6 (2%) Patienten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe auf. In der Placebogruppe gab es keine Fälle von febriler Neutropenie des Grads 3 oder mehr. UAW jeglicher Ursache führten bei 13% der Patienten in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 17% der Patienten in der Placebogruppe zum Abbruch der Behandlung.

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (gemäss aktueller Fachinformation)

Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ( $\geq 30\%$ ) bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Neutropenie (53% [34%  $\geq$  Grad 3]), Übelkeit (34% [1%  $\geq$  Grad 3]), Müdigkeit (32% [4%  $\geq$  Grad 3]), Anämie (32% [12%  $\geq$  Grad 3]).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ( $\geq 2\%$ ), die einen Behandlungsabbruch, eine Dosisreduktion, Dosisverzögerung oder ein Aussetzen der Dosis zur Folge hatten, waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Müdigkeit, Thrombozytopenie, Übelkeit und Durchfall.

## Medizinische Leitlinien

### ESMO Guideline

Smyth et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): 38-49. Text-Up-Date Mai und November 2019

### Management of advanced/metastatic disease, second- and further-line treatment

In a phase III randomised trial of patients with chemorefractory gastric cancer (patient treated with at least two prior lines of chemotherapy), trifluridine/tipiracil improved overall survival (OS) compared to placebo {OS 5.7 versus 3.6 months hazard ratio (HR) 0.69 [95% confidence interval (CI) 0.56–0.85], two-sided  $P=0.00058$ }.

### Recommendation:

Third-line chemotherapy with trifluridine/tipiracil is recommended for patients who are of PS 0–1 [I, A].

### NCCN Guideline Version 2.2021 – March 9, 2021

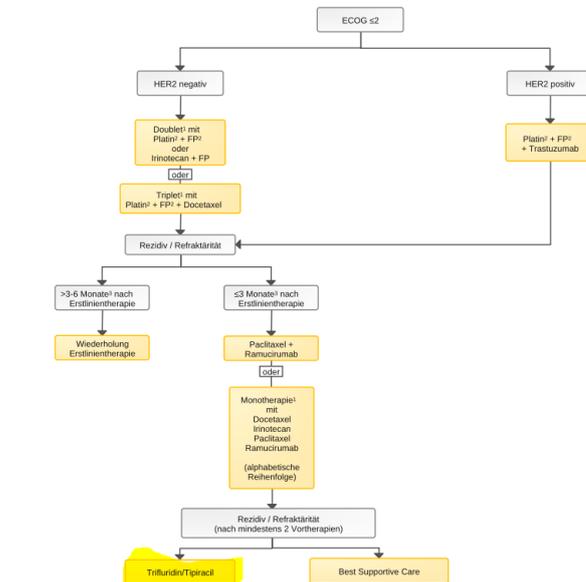
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)	
Second-Line or Subsequent Therapy	
• Dependent on prior therapy and PS	
Preferred Regimens	
• Ramucicromab and paclitaxel (category 1) <sup>34</sup>	
• Fam-trastuzumab deruxetan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma <sup>35</sup>	
• Docetaxel (category 1) <sup>37,38</sup>	
• Paclitaxel (category 1) <sup>33,34,38</sup>	
• Irinotecan (category 1) <sup>36,38</sup>	
• Fluorouracil <sup>39</sup> and irinotecan <sup>37,40,41</sup>	
• <b>Trifluridine and tipiracil</b> for third-line or subsequent therapy (category 1) <sup>42</sup>	
• Pembrolizumab <sup>31</sup> for third-line or subsequent therapy for gastric cancer with PD-L1 expression levels by CPS of $\geq 1$ <sup>43</sup>	
Other Recommended Regimens	
• Ramucicromab (category 1) <sup>34</sup>	
• Irinotecan and cisplatin <sup>14,44</sup>	
• Fluorouracil and irinotecan + ramucicromab <sup>31,46</sup>	
• Irinotecan and ramucicromab <sup>37</sup>	
• Docetaxel and irinotecan (category 2B) <sup>48</sup>	
Useful in Certain Circumstances	
• Entrectinib or larotrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors <sup>49,50</sup>	
• Pembrolizumab <sup>31</sup> for MSI-H or dMMR tumors <sup>51,52</sup>	
• Pembrolizumab <sup>31</sup> for TMB high ( $\geq 10$ mutations/megabase) tumors <sup>54</sup>	

➔ Die NCCN-Leitlinien empfehlen LONSURF als 3L Therapie.

## Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom

Lordick et al. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. März 2021

Abbildung 6: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

— nicht-kurativ intendierte Therapie;

<sup>1</sup> Monotherapie – ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet – Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet – Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln;

<sup>2</sup> FP – Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folsäure, Capecitabin, S-1); Patient\*innen sollen vor einer FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten, genetischen DPYD-Varianten getestet werden, [dgd positionspapier 2020 konsens\\_logos\\_final\\_K5](#). Platin – Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin)

<sup>3</sup> der angegebene Zeitraum beschreibt die Spannweite der klinischen Entscheidung 4 Triplet-Chemotherapie (z.B. FLOT) Regime sollen nur in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden, da ihr Stellenwert im Vergleich zu zeitgemäßen Doubletten nicht belegt ist

[...] Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung.

## UpToDate

Progressive, locally advanced unresectable, and metastatic esophageal and gastric cancer: Approach to later lines of systemic therapy, April 2021

### Treatments restricted to adenocarcinomas

[...] **Trifluridine/tipiracil** — Efficacy for trifluridine/tipiracil was suggested in the TAGS trial, but the comparator arm was placebo and not an alternative chemotherapy regimen [72]. In this trial of 507 heavily pretreated patients (over 60 percent of the patients in each group had received three or more prior chemotherapy regimens) with adenocarcinoma of the stomach or EGJ, trifluridine/tipiracil (35 mg/m<sup>2</sup> orally twice daily on days 1 through 5 and 8 through 12 of each 28-day cycle) significantly improved overall survival over placebo (median 5.7 versus 3.6 months) and was reasonably well tolerated. The most frequent grade 3 or higher adverse effects were neutropenia and anemia in the trifluridine/tipiracil group.

Largely based on these data, in February 2019, the FDA approved trifluridine/tipiracil for adult patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma previously treated with at least two prior lines of chemotherapy that included a fluoropyrimidine, a platinum, either a taxane or irinotecan, and if appropriate, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted therapy. An important point is that oral absorption of trifluridine/tipiracil appears to be adequate even in the setting of prior gastrectomy [73].

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Schweiz ist OPDIVO, ein PD-1-Inhibitor, für die 3L- oder 4L-Therapie des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen. Die Therapiekosten werden jedoch nicht vergütet. Es gibt keine Head-to-Head-Daten von OPDIVO und LONSURF.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Für LONSURF in der Indikation metastasiertes Magenkarzinom 3L-Therapie gibt es Daten aus einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 507 Patienten. Diese zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen OS und der PFS-Raten. Das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung wurde in der LONSURF-Gruppen ebenfalls statistisch reduziert. Weiter ist die Behandlung mit LONSURF mit der Aufrechterhaltung der Lebensqualität verbunden.

## 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Gemäss Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf bei Erwachsenen 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1 bis 5 und Tag 8 bis 12 von jedem 28-Tage-Zyklus. Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet. Sie darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten.

Bei einem Erwachsenen von durchschnittlich 72kg entspricht die Körperoberfläche 1.79m<sup>2</sup> und folgender Dosierung: 62.65 mg 2x/Tag → 60mg 2x/Tag (siehe Tabelle aus der Fachinformation), was 2x3 Filmtabletten à 20 mg täglich bedeutet.

Tabelle 1: Berechnung der Anfangsdosis nach Körperoberfläche (KOF)

Anfangsdosis	KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	<1,07	35	1	1	70
	1,07–1,22	40	0	2	80
	1,23–1,37	45	3	0	90
	1,38–1,52	50	2	1	100
	1,53–1,68	55	1	2	110
	1,69–1,83	60	0	3	120
	1,84–1,98	65	3	1	130
	1,99–2,14	70	2	2	140
	2,15–2,29	75	1	3	150
≥2,30	80	0	4	160	

Lonsurf Filmtabletten sind in folgenden Dosisstärken und Packungsgrößen erhältlich:

- Filmtabletten 15 mg/6.14 mg, 20 Stk und 60 Stk
- Filmtabletten 20 mg/8.19 mg, 20 Stk und 60 Stk

Für einen Zyklus à 28 Tage wird bei der oben erwähnten Dosierung eine Packung mit 60 Tabletten zu 20 mg/8.19 mg benötigt.

Die 20-er Packungen können für Dosisanpassungen verwendet werden. Die Dosisstärke von 15 mg/6.4 mg erlaubt die genaue Dosierung pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

Tabelle zur Bestimmung der Anzahl Packungen anhand KOF pro Zyklus (aus dem KeyFacts):

LONSURF Dosierung	KOF	Dosis in mg	Total pro Tag	Schachteln für 1 Zyklus (60 Tabletten)		Schachteln für 1 Zyklus (20 Tabletten)	
				15 mg	20 mg	15mg	20mg
2 x täglich	m <sup>2</sup>	2 x täglich	Dosis (mg)				
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1.07	35	70	0	0	1	1
	1.07 - 1.22	40	80	0	0	0	2
	1.23 - 1.37	45	90	1	0	0	0
	1.38 - 1.52	50	100	0	0	2	1
	1.53 - 1.68	55	110	0	0	1	2
	1.69 - 1.83	60	120	0	1	0	0
	1.84 - 1.98	65	130	1	0	0	1
	1.99 - 2.14	70	140	0	0	2	2
	2.15 - 2.29	75	150	0	1	1	0
≥2.30	80	160	0	1	0	1	

## Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

### Swissmedic

Die Indikation metastasierendes Magenkarzinom 3L wurde ohne Auflagen und unbefristet zugelassen.

EMA, assessment report, 25. Juli 2019

[...] 3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

*The prognosis of patients with mGC overall is poor, but even more so in the third- and later-line treatment setting, as shown by the ≤6-month mOS observed in several recent studies. In this disease setting, there are neither approved nor standard therapies and thus new treatment options are necessary. The OS benefit observed for TAS-102 of 2.1 months in TAGS was statistically significant and clinically relevant. Moreover, the OS result was robust and supported by the key secondary efficacy endpoint PFS and most other secondary efficacy endpoints (e.g. DCR). Therefore, in spite of this being an application based on a single pivotal study, the efficacy results are considered quite convincing.*

*There were no unexpected findings in the assessment of TEAEs in the safety population, with the known myelosuppressive AEs (e.g. neutropenia, leukopenia, anaemia, and thrombocytopenia) and gastro-intestinal AEs (e.g. diarrhoea, nausea, vomiting), and fatigue. TAS-102 was generally well tolerated and the identified risks (see RMP) are considered manageable in clinical practice. When compared with the known safety profile of TAS-102 for the mCRC patient population, no new safety signals were identified. Only study patients with a relatively good ECOG PS and normal or only mildly abnormal haematological and chemistry parameters were included in the TAGS study. Currently available study data on the effects of TAS-102 therefore do not allow a proper characterisation of the safety profile of TAS-102 in more frail subpopulations with mGC. However, limitations with respect to particular subpopulations are adequately reflected in the SmPC.*

3.7.2. Balance of benefits and risks

*[...] Treatment with TAS-102 resulted in a clear OS benefit in a disease setting with a very poor prognosis, and wherein there are neither approved nor standard therapies. The overall safety profile of TAS-102 in patients with mGC appears to be similar to that observed for TAS-102 in patients with mCRC, and is considered acceptable in this disease setting. The benefit-risk balance is therefore considered positive in the target population as represented by the above mentioned indication.*

FDA, 18. März 2019

FDA granted this application priority review and orphan drug designation.

## Beurteilung ausländischer Institute

G-BA Beschlussdatum: 02.04.2021

[...] 2.1.3 Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil wie folgt bewertet:

Für Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

[...] Die durch Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC erzielte Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

[...] Auswertungen zur Symptomatik liegen lediglich zur Baseline von  $\geq 70\%$  der Patienten für beide Behandlungsarme vor. Im Studienverlauf kommt es zu sinkenden und ab der 2. Erhebung zu deutlich geringen Rücklaufquoten mit  $< 70\%$  der randomisierten Patienten, die sich zudem zunehmend unterscheiden und sich nicht hauptsächlich durch Todesfälle erklären lassen. Damit ist ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für die Symptomatik insgesamt als nicht verwertbar angesehen werden.

[...] Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, wie sich Trifluridin/Tipiracil + BSC auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt. [...] In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen steht dem Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein Nachteil für das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Trifluridin/Tipiracil + BSC sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Placebo + BSC.

## IQWiG

### Dossierbewertung Trifluridin/Tipiracil bei der Indikation metastasierendes Magenkarzinom, 25.02.2021

[...] Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen nur verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die Analysen zu den Nebenwirkungen schließen jedoch auch Ereignisse ein, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Endpunkte werden daher als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, erfolgt somit keine Mehrfachbewertung der Symptomatik.

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Auf der positiven Seite zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hinzu kommen Anhaltspunkte für jeweils einen geringeren Schaden bei SUEs, Abbruch wegen UEs sowie den spezifischen UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit teils beträchtlich und teils geringem Ausmaß.

Demgegenüber stehen auf der negativen Seite Anhaltspunkte für jeweils einen höheren Schaden bei den spezifischen UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anämie, Neutropenie und Leukopenie mit geringem oder nicht quantifizierbarem Ausmaß. Hinzu kommt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit geringem Ausmaß bei dem Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Basierend auf den vorliegenden Daten überwiegen in der Gesamtabwägung die positiven Effekte von Trifluridin/Tipiracil.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

**HAS**, 29. Juni 2020

[...] Après échec des thérapies de deuxième ligne, il n'y a pas de traitement de référence ou disposant d'une AMM. Dans les recommandations de l'ESMO 2016, il n'existe pas de traitement de référence ; Il est fait mention que les options non utilisées de 2ème ligne pourraient être utilisées de manière séquentielle en 3ème ligne. La mise à jour de ces recommandations a conduit à intégrer le trifluridine/tipiracil comme traitement de 3ème ligne pour les patients dont le score PS 0–1.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Compte-tenu :

- de la faible quantité d'effet versus placebo (différence en médiane de survie globale de 2,1 mois (HR= 0,69 ; IC95% [0,560 ; 0,855]) et en médiane de survie sans progression de 6 jours),
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,
- de l'incidence des événements indésirables de grades =3 liés au traitement notés chez environ un patient sur deux [52,5% vs 13,1%], principalement hématologiques,

la Commission considère que LONSURF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie et ayant un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1.

**NICE**, 27. Januar 2021

Recommendations

1.1 Trifluridine–tipiracil is not recommended, within its marketing authorisation, for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults who have had 2 or more systemic treatment regimens.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with trifluridine–tipiracil that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

#### **Why the committee made these recommendations**

Current treatment for metastatic gastric cancer and gastro-oesophageal junction cancer, for most people who have had 2 treatments, is best supportive care.

The clinical evidence suggests that people having trifluridine–tipiracil live longer compared with best supportive care. But the evidence also suggests that it is unlikely to extend how long people live by at least 3 months, particularly in the people who are most relevant to the NHS. This means trifluridine–tipiracil does not meet NICE's criterion to be considered a life-extending treatment at the end of life.

The most plausible cost-effectiveness estimate is much higher than what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. Therefore, trifluridine–tipiracil is not recommended for routine use in the NHS.

Further data collection is unlikely to change the cost-effectiveness estimate because the trial follow up is almost finished. Therefore, trifluridine–tipiracil is not recommended for use within the Cancer Drugs Fund.

## Medizinischer Bedarf

Gemäss aktuellen, internationalen, klinischen Leitlinien gibt es in der 3. Therapielinie des metastasierenden Magenkarzinoms keine Therapie der Wahl. Es besteht die Möglichkeit einen PD-1-Inhibitor einzusetzen, eine Therapie mit LONSURF zu initiieren, eine Chemotherapie aus der 2. Therapielinie, die noch nicht getestet wurde zu versuchen, oder Best Supportive Care anzuwenden. In der Schweiz sind OPDIVO und KEYTRUDA für die 3. Therapielinie zugelassen. Die OPDIVO-Therapie wird nicht vergütet. Eine KEYTRUDA-Therapie wird nur in einer spezifischen Patientengruppe vergütet.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

### **„Kolorektales Karzinom**

*Lonsurf wird nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.*

*Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor eine fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapie, eine anti-VEGF-Therapie und - bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps - eine anti-EGFR-Therapie erhalten haben und folgende Kriterien erfüllen:*

- Performance Status ECOG 0-1
- Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Niere

*Im Falle eines wegen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen erforderlichen Therapieabbruchs innert 12 Tagen nach Behandlungsbeginn werden dem Krankenversicherer von SERVIER (SUISSE) S.A. die Kosten der gesamten Packung zurückerstattet. Diese Therapieabbrüche sind dem Krankenversicherer durch den behandelnden Arzt unverzüglich und formlos zu melden, z.B. mit dem Satz «Hiermit bestätige ich den erforderlichen Lonsurf Therapieabbruch in den ersten 12 Tagen nach Behandlungsbeginn aufgrund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen».*

*Im Falle einer Progression ist die Lonsurf-Behandlung abzubrechen.*

### **Magenkarzinom**

*Lonsurf wird nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.*

*Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, einschliesslich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei der folgenden Chemotherapien behandelt wurden: Fluoropyrimidin-, Platin-, Taxan- oder irinotecanbasierte Chemotherapie und gegebenenfalls einer gezielten HER2/neu-Therapie.*

*Folgendes Kriterium müssen erfüllt sein:*

- Performance Status ECOG 0-1

*Im Falle eines wegen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen erforderlichen Therapieabbruchs innert 12 Tagen nach Behandlungsbeginn werden dem Krankenversicherer von SERVIER (SUISSE) S.A. die Kosten der gesamten Packung zurückerstattet. Diese Therapieabbrüche sind dem Krankenversicherer durch den behandelnden Arzt unverzüglich und formlos zu melden, z.B. mit dem Satz «Hiermit bestätige ich den erforderlichen Lonsurf Therapieabbruch in den ersten 12 Tagen nach Behandlungsbeginn aufgrund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen».*

*Im Falle einer Progression ist die Lonsurf-Behandlung abzubrechen.“,*

- mit folgender Auflage:

*„Die Limitationsänderung wird mit der Auflage verbunden, dem BAG bis spätestens am 20. Juli 2023 (Verfügungszeitpunkt + 2 Jahre) die Gesamtumsatzzahlen (inkl. Mehrumsatz) einzureichen. Übersteigt der tatsächliche Gesamtumsatz den von der ZulassungsinhaberIn angegebenen voraussichtlichen Gesamtumsatz, verpflichtet das BAG die ZulassungsinhaberIn zur Rückerstattung von 35% der erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG und einer weiteren angemessenen Preissenkung.“,*

- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells:

Die Zulassungsinhaberin verzichtet auf 35% des voraussichtlichen Gesamtumsatzes durch die neue Indikation. Es erfolgt eine prozentuale Senkung des FAP über sämtliche Packungen gemäss des Prävalenzmodells.

- die Anwendung des Prävalenzmodells wird zudem mit der Auflage verknüpft, dass eine Rückvergütung von 35% der Mehreinnahmen und eine entsprechende weitere Preissenkung erforderlich werden, wenn der von der Zulassungsinhaberin einzureichende Gesamtumsatz (IQVIA Zahlen APO/SD/SPI) den prognostizierten Gesamtumsatz nach 24 Monaten überschreitet.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl 15 mg/6.14 mg 20 Stk.	Fr. 765.72	Fr. 895.45
Filmtabl 20 mg/8.19 mg 20 Stk.	Fr. 1020.95	Fr. 1181.25
Filmtabl 15 mg/6.14 mg 60 Stk.	Fr. 2297.15	Fr. 2580.90
Filmtabl 20 mg/8.19 mg 60 Stk.	Fr. 3062.87	Fr. 3385.45