

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – trifluridina + tipiracilo

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5685136		20 comprimidos revestidos por película, doseados a 15 mg + 6.14 mg			
5685144	Lonsurf	60 comprimidos revestidos por película, doseados a 15 mg + 6.14 mg	*	*	Les Laboratoires Servier
5685151		20 comprimidos revestidos por película, doseados a 20 mg + 8.19 mg			
5685169		60 comprimidos revestidos por película, doseados a 20 mg + 8.19 mg			

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 26/03/2018

Data de autorização de utilização: 28/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Antimetabolitos

Código ATC: L01BC59 trifluridine, combinations

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Lonsurf é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCRm) que tenham sido tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCRm) que tenham sido tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR”, e que apresentem um bom estado de performance (ECOG 0 ou 1).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe valor terapêutico acrescentado (VTA) da associação trifluridina + tipiracilo e melhores cuidados de suporte, face ao comparador selecionado, melhores cuidados de suporte, na indicação “*tratamento*”

de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCRm) que tenham sido tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR”, e que apresentem um bom estado de performance (ECOG 0 ou 1).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>Lonsurf pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos antineoplásicos, antimetabolitos.</p> <p>Lonsurf é composto pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina um nucleosídeo-base, e o tipiracilo, um inibidor da timidina fosforilase (TPase), numa razão molar de 1:0,5 (relação peso, 1:0,471).</p> <p>Após a captação nas células cancerígenas, a trifluridina, é fosforilada pela timidina quinase, depois metabolizada nas células num substrato do ácido desoxirribonucleico (ADN), e incorporada diretamente no ADN, interferindo assim com a função do ADN para prevenir a proliferação da célula.</p> <p>Mas, como a trifluridina é rapidamente degradada pela TPase e prontamente metabolizada pelo efeito de primeira passagem após a administração oral, daí a inclusão do inibidor de TPase, o cloridrato de tipiracilo.</p> <p>Em estudos não clínicos, a trifluridina e o cloridrato de tipiracilo demonstraram uma ação antitumoral contra ambas as linhas celulares de cancro colorretal resistentes e sensíveis ao 5-Fluorouracilo (5-FU).</p> <p>A atividade citotóxica da trifluridina / cloridrato de tipiracilo contra vários xenoinxertos de tumor humano altamente correlacionados com a quantidade de trifluridina incorporada no ADN, que sugere ser este o mecanismo de ação primário.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Melhores cuidados de suporte</p> <p>Trata-se de um medicamento de última linha, não existindo no mercado nenhum medicamento com financiamento aprovado para a mesma indicação.</p>

**Valor terapêutico
acrescentado**

Valor terapêutico acrescentado menor

A eficácia e a segurança do trifluridina + tipiracilo em doentes adultos com CCRm foi avaliada no Estudo RECURSE, um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e duplamente oculto.

Na avaliação da eficácia e segurança do medicamento Lonsurf é importante ter em atenção o contexto clínico da doença na indicação terapêutica em avaliação, já que o CCRm é uma doença letal, a expectativa de vida dos doentes nesta fase da doença é bastante reduzida, e tendo o doente sido previamente submetido a várias linhas de tratamento, uma nova alternativa reveste-se de especial importância.

Tratando-se de uma população multitratada com conseqüente deterioração do estado geral, existe assim um potencial afastamento das condições do doente das condições do ensaio, já que apenas foram incluídos no ensaio clínico RECURSE doentes com ECOG entre 0 e 1. Dados sobre eficácia para doentes com *performance status* superior 2 são escassos. Realce-se ainda a propósito do estado geral do doente, que os doentes com CCRm multitratados apresentam muitas vezes metastização hepática, sendo recomendada (em sede de RCM) a não utilização do medicamento em pacientes com disfunção hepática moderada a grave.

Lonsurf é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCRm) que tenham sido tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR. A autorização de introdução no mercado preconiza portanto que este medicamento seja utilizado como 3ª linha de tratamento ou posterior e está de acordo com as *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e prática clínica.

Da informação científica disponibilizada, verificou-se que não existem dados que suportem a utilização deste medicamento em doentes que não tenham indicação para efetuar tratamentos prévios com terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR. Considera-se, no entanto, que este medicamento é uma alternativa para doentes com evidência ou suspeita de deficiência de dehidropirimidina desidrogenase (DPD), uma vez que, ao contrário do 5-FU, não sofre degradação hepática mediada por esta enzima.

Consideraram-se como indicadores de benefício clínico, sobrevivência global (OS),

sobrevivência livre de progressão (PFS), e qualidade de vida. Refira-se que à data do fim do follow-up do RECURSE a maioria dos doentes já havia falecido (89%), permitindo, pela maturidade dos dados, tirar conclusões do estudo.

Relativamente ao primeiro indicador, o estudo RECURSE apresentou um ganho de 1,8 meses de sobrevida global a no grupo trifluridina + tipiracilo quando comparado com placebo (OS 7,1 (IC 95% [6,5-7,8]) no grupo trifluridina + tipiracilo; OS 5,3 (IC 95% [4,6-6,0]) no grupo placebo). O *hazard ratio* para morte (HR) (trifluridina + tipiracilo vs. Placebo) foi de 0,68 (IC 95% [0,58-0,81; P<0,001]. A sobrevivência global a 1 ano foram 26,1% e 17,6%, respetivamente.

Quanto à PFS, os resultados foram de 2,0 meses no grupo trifluridina + tipiracilo (IC 95% [1,9-2,1]) e 1,7 meses no grupo placebo (IC 95% [1,7-1,8]). O HR para progressão foi 0,49 (IC 95% [0,42-0,58]; P<0,001).

A grande limitação do estudo é o facto de não apresentar dados sobre qualidade de vida, considerado por este uma medida de eficácia crítica.

Um ganho de OS desta magnitude, embora seja pequena, é significativo.

Destaque-se ainda que se trata de um medicamento de administração oral, ao qual estão associados poucos efeitos adversos, sendo assim, um medicamento bem tolerado, questão importante no tratamento de doentes que se encontram num estadio avançado da doença. Reações adversas de grau 3 ou superior ocorreram em 69% dos pacientes tratados com trifluridina + tipiracilo e 52% dos doentes tratados com placebo. De entre os doentes que foram tratados com trifluridina + tipiracilo 38% teve neutropenia de grau 3 ou superior, 4% teve neutropenia. Anemia grave também foi mais frequente no grupo Trifluridina + tipiracilo (18% vs. 3%).

Concluiu-se que o medicamento em avaliação apresenta VTA, ainda que limitado.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Trifluridina + tipiracilo vs. Melhores cuidados de suporte
Tipo de análise	Análise custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Lonsurf