

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LONSURF (TRIFLURIDINA + TIPIRACILO)

Tratamento em monoterapia de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada

Avaliação prévia de acordo com o do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/11/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 02/11/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Trifluridina + Tipiracilo

Nome do medicamento: Lonsurf

Apresentações:

20 unidades, Comprimido revestido por película, 15 mg + 6.14 mg, 5685136

60 unidades, Comprimido revestido por película, 15 mg + 6.14 mg, 5685144

20 unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg + 8.19 mg, 5685151

60 unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg + 8.19 mg, 5685169

Titular da AIM: Les Laboratoires Servier

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento em monoterapia de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para Tratamento em monoterapia de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada.

Face a melhores cuidados de suporte, existe prova de que o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica (melhores cuidados de suporte).

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro gástrico é a 5ª neoplasia mais comum e a 3ª causa de morte relacionada com cancro, a nível mundial. A distribuição geográfica é assimétrica, sendo que os países com maior incidência se localizam na Ásia, América do Sul e Europa de Leste. Esta doença oncológica afeta mais homens que mulheres e tende a surgir após a quinta década de vida.

Portugal conta com o maior número de mortes por cancro do estômago da União Europeia, e é o 6º país a nível mundial. Segundo os dados do GLOBOCAN 2012, a incidência foi de 13.6 e a mortalidade de 8.97 por 100.000 habitantes. Também em Portugal, existe uma clara diferença geográfica a nível da incidência, com maior número de casos registados na região norte do país. Isto traduz fatores de risco como infeção por *helicobacter pylori* e dieta rica em sal e fumados.

A maior parte dos tumores são inicialmente assintomáticos, o que faz com que o diagnóstico seja feito na maior parte das vezes num estadio avançado. Nos países onde não há programa de rastreio, o número de doentes com diagnóstico inicial de doença metastizada pode rondar os 80%.

Para doentes com doença metastática estadio IV ou doença recorrente, está indicada quimioterapia paliativa. No entanto, a maioria dos doentes vão progredir durante ou após completar primeira linha de tratamento. A segunda linha de tratamento sistémico está recomendada para doentes com boa *performance status*, de acordo com resultados de estudos de fase III que demonstraram benefício na sobrevivência global. Segundo estudo retrospectivo publicado, cerca de 28% dos doentes realizam segunda linha de tratamento e 24% uma terceira linha de quimioterapia. Maioritariamente são doentes jovens, com bom *performance status* (ECOG 0 ou 1), submetidos a tratamento cirúrgico inicial e a quimioterapia de combinação em 1ª linha, os doentes que realizam terceiras ou linhas subseqüentes de tratamento sistémico

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) é composto pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina, um nucleósido-base e o cloridrato de tipiracilo, um inibidor da timidina fosforilase (TPase), numa razão molar de 1:0,5 (relação peso, 1: 0,471). Após a captação pelas células tumorais, a trifluridina é fosforilada pela timidina quinase, depois metabolizada nas células num substrato de ácido

desoxirribonucleico (ADN), e incorporada diretamente no ADN, interferindo assim com a função do ADN para prevenir a proliferação da célula. Contudo, a trifluridina é rapidamente degradada pela TPase e metabolizada pelo efeito de primeira- passagem após a administração oral, daí a inclusão do inibidor de TPase, o cloridrato de tipiracilo.

Em estudos não clínicos, a trifluridina e o cloridrato de tipiracilo demonstraram uma ação antitumoral contra ambas as linhas celulares de cancro colorectal resistentes e sensíveis ao 5-Fluorouracilo (5-FU). A atividade citotóxica da trifluridina/cloridrato de tipiracilo contra vários xenoinxertos de tumor humano altamente correlacionados com a quantidade de trifluridina incorporada no ADN, sugere ser este o mecanismo de ação primário.

As alternativas terapêuticas consistem em quimioterapia ou *Best supportive care*. A escolha é baseada no que foi feito em linhas prévias e com a performance *status* do doente. Habitualmente, no que respeita a quimioterapia, as opções são docetaxel, paclitaxel ou irinotecano, sendo que não existem diferenças significativas em termos de sobrevivência global, pelo que a escolha se relaciona sobretudo com o perfil de toxicidade do fármaco. Nenhum destes fármacos tem no RCM aprovação para esta indicação terapêutica.

Adequação das apresentações à posologia

O Lonsurf está disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película. Estão disponíveis duas dosagens (tamanho das embalagens de 20 e 60 comprimidos) com as quais se consegue obter os ajustes posológicos necessários em função do peso do doente. Lonsurf 15mg/6,14 mg e Lonsurf 20mg/8,19mg: blister de 20 e 60 comprimidos revestidos por película.

Horizonte temporal

O tratamento será mantido até perda de resposta ou até toxicidade considerável, sendo espectável uma sobrevida média de 5,7 meses (dado do estudo TAGS).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

Em Portugal e segundo os dados do GLOBOCAN 2012, a incidência foi de 13.6 e a mortalidade de 8.97 por 100.000 habitantes. Em 2018 estima-se que tenham sido diagnosticados 3000 cancros gástricos.

Cerca de 65% dos doentes são diagnosticados em estadios localizados e com possibilidade de cirurgia, enquanto que em 35% dos doentes a doença é metastática. A recidiva é constatada em 30% dos doentes previamente submetidos a tratamentos curativos.

Para doentes com doença metastática estadio IV ou doença recorrente, quimioterapia paliativa está indicada. No entanto, a maioria dos doentes vão progredir durante ou após completar primeira linha de tratamento. A segunda linha de tratamento sistémico está recomendada para doentes com bom *performance status*, de acordo com resultados de estudos de fase III que demonstraram benefício na sobrevivência global.

Considerando os 3000 novos doentes, cerca de 1000 são diagnosticados em estadio IV e dos restantes, 585 vão recidivar. De acordo com dados publicados relativamente à percentagem de doentes propostos para quimioterapia de 1ª linha (90%) e o número de doentes que são submetidos a terceiras linhas (24%), estima-se um número de doentes para tratamento com trifluridina /tipiracilo na ordem dos 300 doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de trifluridina + tipiracilo “em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de trifluridina + tipiracilo.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada.	Trifluridina + tipiracilo	<i>Irinotecano</i> <i>Paclitaxel / docetaxel</i> <i>(de acordo com o que fez em 2ª linha)</i>

Termos de comparação

Tabela 2: *termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Trifluridina + tipiracilo</u> Dose: 35 mg/m2; via oral duas vezes por dia nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias. Duração: Até ser mantida a eficácia ou até à toxicidade.
	Medicamento comparador	<u>Irinotecano</u> Esquema habitual: 150 mg/m2, EV, de 14/14 dias <u>Paclitaxel</u> Esquema habitual: 80 mg/m2, EV, D1, D8 e D15 a cada 28/28 dias <u>Docetaxel</u> Esquema habitual: 75 mg/m2, EV, a cada 21/21 dias
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Realização em hospital de dia e com necessidade de medidas de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevida Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Sobrevivência Livre de Progressão	6	Importante
Taxa de Resposta	6	Importante
Medidas de Segurança		
Taxa de reações adversas	6	Importante
Taxa de eventos adversos graves	8	Crítica
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	8	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

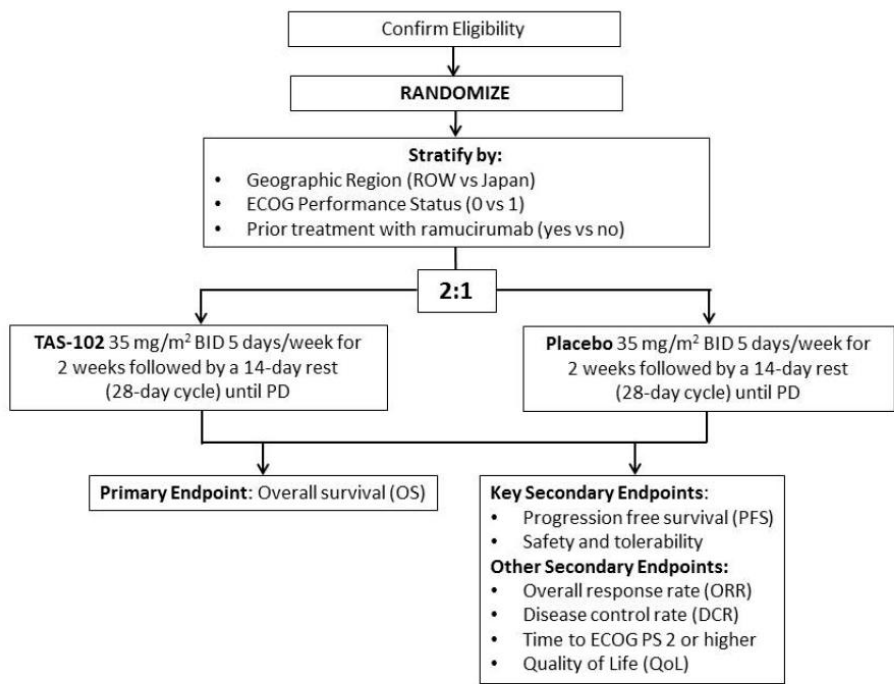
Estudo TAGS (TAS-102-302)

Desenho de estudo

Estudo prospectivo, multicêntrico, de fase 3, com dupla ocultação, controlado por placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para braço de tratamento com Lonsurf e melhores cuidados de suporte vs placebo e melhores cuidados de suporte. O estudo foi desenhado para avaliar a performance de Lonsurf nos doentes com cancro gástrico metastizado que tivessem realizado pelo menos 2 linhas prévias para a doença avançada e que tenham apresentado doença refratária ou intolerância ao último regime efetuado.

O desenho do estudo TAS-102-302 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo TAS-102-302*



BID = twice daily; ECOG = European Cooperative Oncology Group; PD = progressive disease; PS = performance status; ROW = Rest of World

Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com adenocarcinoma gástrico metastático irresec vel, incluindo adenocarcinoma da jun o gastroesofágica, previamente submetidos a pelo menos 2 regimes para a doença avançada (com pelo menos 1 ciclo por cada regime) sendo refratários ou intolerantes ao seu regime mais recente. O regime prévio deve incluir uma fluoropirimidina, platina e/ou um taxano e/ou um regime contendo irinotecano. Os doentes cujos tumores sejam HER2+ devem ter recebido previamente a terapêutica anti-HER2+. Os doentes tinham que ter progredido baseado nas características imagiológicas durante ou até 3 meses após a última administra o do regime de quimioterapia mais recente. Os doentes tinham que possuir capacidade de tomar terapêutica oral, possuir um estado de performance ECOG 0 ou 1 e possuir fun o orgânica adequada dos restantes  rg os.

Foram excluídos os doentes com uma metastiza o cerebral ou das leptomeninges, com uma condi o médica grave para além da neoplasia gástrica, com toxicidade a regimes anteriores sem resolu o completa, grávidas ou mulheres a amamentar.

Aleatoriza o e aloca o aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na rela o de 2:1, para Lonsurf + melhores cuidados de suporte ou para placebo + melhores cuidados de suporte, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS). A aleatoriza o foi estratificada pela região (resto do mundo vs Japão), capacidade de performance (ECOG 0 vs 1) e tratamento prévio com ramucirumab (sim vs não).

O estudo teve um desenho duplamente cego, que foi garantido durante todo o estudo.

Procedimentos

O Lonsurf numa dose de 35mg/m²/dose   administrado oralmente 2x/dia, durante 5 dias de cada semana, com 2 dias de pausa, durante 2 semanas, seguido de 14 dias de pausa. O ciclo de tratamento   repetido a cada 4 semanas.

O tratamento do estudo será iniciado nos 3 dias após a randomiza o e será continuado até ter um critério pré-definido de descontinua o ou até   ocorrência do *outcome* primário do estudo.

Será realizada uma TAC na avaliação basal e a cada 8 semanas até ocorrer a progressão da doença. A avaliação dos resultados é efetuada por um radiologista local de acordo com os critérios RECIST. A avaliação da qualidade de vida através do EORTC QLQ-C30 e QLQ-STO22 é realizada antes do início de cada ciclo de tratamento. Os registos de eventos adversos são efetuados em todas as visitas ao longo do estudo.

No final da análise do estudo, ou seja, após ocorrerem 384 mortes, o estudo é tornado aberto e o braço placebo receberá tratamento se o estudo tiver um resultado favorável para o tratamento com Lonsurf. Os doentes do grupo do Lonsurf continuarão com a mesma terapêutica de forma aberta no estudo. Após descontinuação do estudo os doentes são seguidos para avaliar a sobrevivência a cada 4 semanas. Os doentes são seguidos ainda numa visita 30 dias após terminarem de realizar a terapêutica do estudo para avaliação da segurança.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Visit ID / Procedure	Baseline Period		On-Treatment Period								End of Treatment/ End of Study Period		
	Baseline Day		CYCLE 1 Day of Cycle ¹⁴				SUBSEQUENT CYCLES Day of Cycle ¹⁴				End of Treat- ment ¹⁶	30-Day Safety Follow- up Visit	Survival Follow- up
	-28 to -1	-7 to -1	1	12	15	End of Recovery	1	12	15	End of Recovery			
Sign ICF	X ¹												
Enrollment	X ²												
Randomization			X ³										
Medical History	X												
Histological Confirmation	X												
HER2 status (if available)	X												
Physical Examination ⁴		X					X ¹⁵				X	X	
Baseline Signs & Symptoms		X											
Height		X											
Vital Signs ⁵ & Weight		X					X ¹⁵				X	X	
ECOG Performance Status	X		X ⁶				X ¹⁵				X	X	
Hematology ⁷		X			X		X ¹⁵				X	X	
Serum Chemistry ⁸		X			X		X ¹⁵				X	X	
Urinalysis ⁷		X											
Pregnancy Test ⁸		X									X	X	
Tumor Measurements ⁹	X									X ⁹	X ⁹		X ⁹
Quality of Life Assessment ¹⁸		X ¹⁸					X ¹⁸					X ¹⁸	
Concomitant Medications ¹⁰	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→ ¹⁰	X ¹¹
AE/SAE Assessment ¹²			X	→	→	→	→	→	→	→	→	X	
TAS-102 or Placebo Treatment ¹³			X (D 1-5)	X (D 8-12)			X (D 1-5)	X (D 8-12)					
Survival Status			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	X ¹⁷

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global.

As medidas de eficácia secundárias foram a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta, a taxa de controlo da doença, o tempo até à deterioração do ECOG para 2 ou mais e a qualidade de vida.

Foram avaliadas ainda medidas de segurança.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 500 doentes e 384 mortes, para o estudo ter um poder de 90% para detetar uma diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, com uma razão de riscos de 0,70, e um nível de significância global de 0,025 (unilateral). Foi ainda assumido que seria necessários 18 meses de seguimento e estima-se uma perda anual para seguimento de 5% dos doentes por ano.

O estudo teve uma análise interina e uma análise final após ocorrência das 384 mortes. A primeira análise interina estava planeada quando tivessem ocorrido cerca de metade dos eventos, ou seja, 192 eventos primários.

Resultados

O estudo teve lugar em 110 centros de 17 países (Portugal não participou), tendo terminado a 31 de março de 2018.

Fluxo de doentes

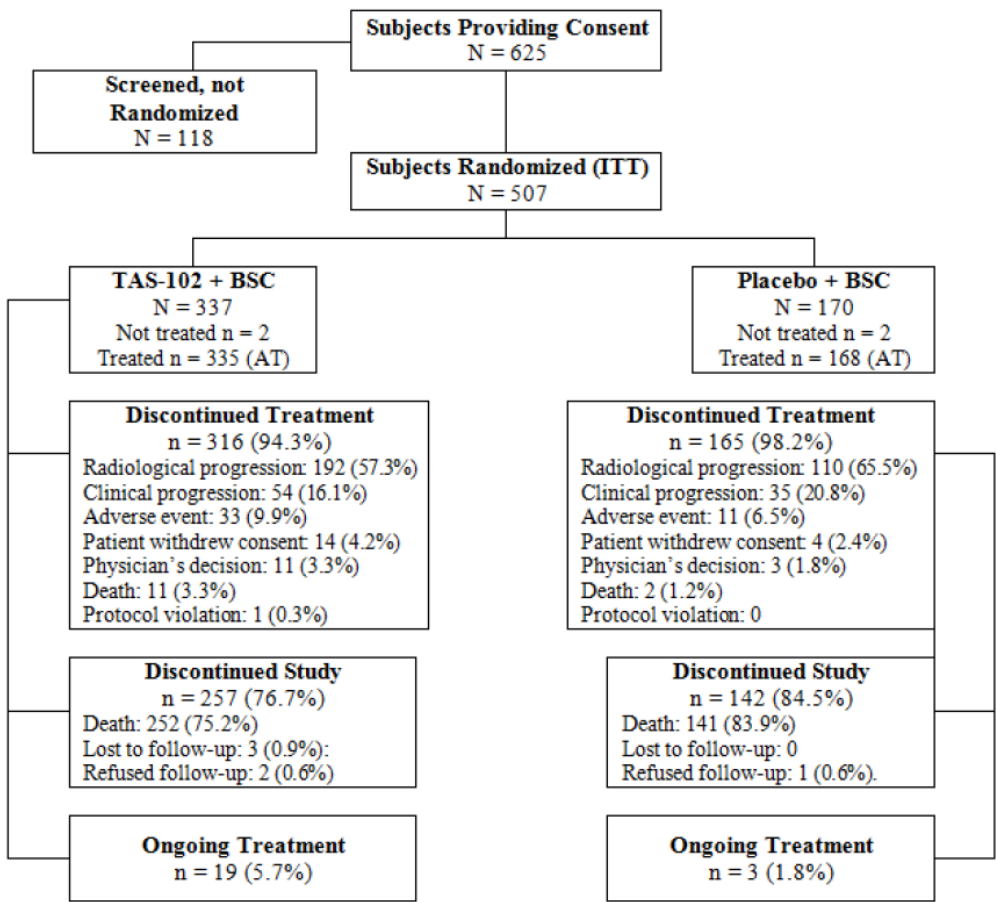
O estudo incluiu 507 doentes, dos quais 337 alocados ao grupo Lonsurf + melhores cuidados de suporte e 170 alocados ao grupo placebo + melhores cuidados de suporte.

Descontinuaram tratamento, 316 doentes (94,3%) no grupo Lonsurf + melhores cuidados de suporte, e 165 doentes (98,2%) no grupo placebo + melhores cuidados de suporte. O motivo de descontinuação do tratamento, nos grupos Lonsurf e placebo foram, respetivamente, progressão radiológica (57,3% vs

65,5%), progressão clínica (16,1% vs 20,8%), eventos adversos (9,9% vs 6,5%), decisão do doente (4,2% vs 2,4%), decisão do investigador (3,3% vs 1,8%) e morte (3,3% vs 1,2%). Não existiu desequilíbrio considerável na proporção de doentes que descontinuaram por sua decisão ou por decisão do médico, sendo de referir que estamos perante um estudo duplamente cego. Menos doentes no grupo Lonsurf descontinuaram tratamento por doença progressiva.

Estes dados são apresentados na Figura 2 e Tabela 5.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: *Fluxo de doentes*

	Number (%) of Patients		
	TAS-102 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Patient signed informed consent	NA	NA	625
Patients screened, not randomized	NA	NA	118
Screen failures	NA	NA	111
Patient withdrew consent	NA	NA	1
Other	NA	NA	4
Protocol violation	NA	NA	1
Death	NA	NA	1
Populations			
Intent-to-treat (ITT)	337 (100)	170 (100)	507 (100)
As-treated (AT)	335 (99.4)	168 (98.8)	503 (99.2)
Tumor response (TR)	290 (86.1)	145 (85.3)	435 (85.8)
Randomized, but not treated	2	2	4
Death	1	0	1
Patient withdrew consent	0	2	2
Protocol violation	1	0	1
Patients in As-treated population	335 (99.4)	168 (98.8)	503 (99.2)
Ongoing	19 (5.7)	3 (1.8)	22 (4.4)
Discontinued study treatment	316 (94.3)	165 (98.2)	481 (95.6)
Primary reason for discontinuation per the CRF			
Radiological progression	192 (57.3)	110 (65.5)	302 (60.0)
Clinical progression	54 (16.1)	35 (20.8)	89 (17.7)
Adverse event	33 (9.9)	11 (6.5)	44 (8.7)
Patient withdrew consent ^a	14 (4.2)	4 (2.4)	18 (3.6)
Physician's decision	11 (3.3)	3 (1.8)	14 (2.8)
Death ^{b, c}	11 (3.3)	2 (1.2)	13 (2.6)
Protocol violation ^d	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Discontinued from the study ^e	257 (76.7)	142 (84.5)	399 (79.3)

Abbreviations: AT = as-treated (population); CRF = case report form; ITT = intent-to-treat (population); TR = tumor response

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 63,0 anos, e 45,0% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (72,8%), raça branca (70,4%) ou asiática (15,8). Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas entre grupos de tratamento.

A maioria dos doentes tinha cancro gástrico (71,0%), sendo da junção gastroesofágica 28,6%. O tempo médio desde o diagnóstico até à randomização foi de 20,7 meses e desde o diagnóstico de metastização até à randomização foi de 15,8 meses. Mais de 55,2% dos doentes possuem metastização em 3 ou mais locais. Possuem metastização hepática 56,0% dos doentes, pulmonar 30,0% dos doentes, e óssea 27,6% dos doentes.

Mais doentes no grupo do Lonsurf apresentavam tumores moderadamente diferenciados (32,3% vs 26,5%) e menos tumores pouco diferenciados (33,5% vs 42,4%). A percentagem de tumores bem diferenciados está bem equilibrada nos 2 grupos (9,5% vs 8,2%). Esta diferença na diferenciação tumoral entre os grupos não é espectável que se traduza num enviesamento significativo.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Características demográficas das populações

Parameter	TAS-102 (N=337)	Placebo (N=170)	Total (N=507)
Gender, n (%)			
Male	252 (74.8%)	117 (68.8%)	369 (72.8%)
Female	85 (25.2%)	53 (31.2%)	138 (27.2%)
Age (years)			
Mean (SD)	62.8 (10.78)	62.0 (10.04)	62.5 (10.53)
Median	64.0	62.5	63.0
Min, Max	24, 89	32, 82	24, 89
Age group (years), n (%)			
< 65	183 (54.3%)	96 (56.5%)	279 (55.0%)
≥ 65	154 (45.7%)	74 (43.5%)	228 (45.0%)
≥ 65 - < 75	103 (30.6%)	56 (32.9%)	159 (31.4%)
≥ 75	51 (15.1%)	18 (10.6%)	69 (13.6%)
Race, n (%)			
White	244 (72.4%)	113 (66.5%)	357 (70.4%)
Black/African American	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Asian	51 (15.1%)	29 (17.1%)	80 (15.8%)
Not collectable	38 (11.3%)	24 (14.1%)	62 (12.2%)
Other	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Body Surface Area (m²)			
Mean (SD)	1.747 (0.2131)	1.754 (0.1998)	1.749 (0.2086)
Median	1.750	1.740	1.740
Min, Max	1.20, 2.37	1.29, 2.52	1.20, 2.52
ECOG Performance Status, n (%)			
0	123 (36.5%)	68 (40.0%)	191 (37.7%)
1	214 (63.5%)	102 (60.0%)	316 (62.3%)
Region 1, n (%)			
Japan	46 (13.6%)	27 (15.9%)	73 (14.4%)
Rest of World 1	291 (86.4%)	143 (84.1%)	434 (85.6%)
United States	21 (6.2%)	5 (2.9%)	26 (5.1%)
European Union ^b	270 (80.1%)	138 (81.2%)	408 (80.5%)
Baseline renal function, n (%)^a			
Normal (CrCl ≥ 90 mL/min)	134 (39.8%)	68 (40.0%)	202 (39.8%)
Mild impairment (CrCl 60-89 mL/min)	141 (41.8%)	71 (41.8%)	212 (41.8%)
Moderate impairment (CrCl 30-59 mL/min)	58 (17.2%)	28 (16.5%)	86 (17.0%)
Severe impairment (CrCl < 30 mL/min)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Missing	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7: Características clínicas das populações

	TAS-102 (N=337)	Placebo (N=170)	Total (N=507)
Primary cancer type			
Gastric, n (%)	239 (70.9)	121 (71.2)	360 (71.0)
Gastroesophageal junction, n (%)	98 (29.1)	47 (27.6)	145 (28.6)
Both, n (%)	0	2 (1.2)	2 (0.4)
Tumor grade			
Well differentiated, n (%)	32 (9.5)	14 (8.2)	46 (9.1)
Moderately differentiated, n (%)	109 (32.3)	45 (26.5)	154 (30.4)
Poorly differentiated, n (%)	113 (33.5)	72 (42.4)	185 (36.5)
Unknown or missing, n (%)	83 (24.6)	39 (22.9)	122 (24.1)
Histology subtype			
Intestinal, n (%)	103 (30.6)	52 (30.6)	155 (30.6)
Diffused, n (%)	53 (15.7)	21 (12.4)	74 (14.6)
Mixed, n (%)	14 (4.2)	8 (4.7)	22 (4.3)
Unknown, n (%)	132 (39.2)	69 (40.6)	201 (39.6)
Not applicable, n (%)	35 (10.4)	20 (11.8)	55 (10.8)
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
Mean (standard deviation)	26.98 (24.812)	25.63 (20.832)	26.53 (23.541)
Median	20.90	20.00	20.70
Min, max	3.6, 302.5	4.0, 190.4	3.6, 302.5
Time from confirmed metastasis to randomization (months)			
Mean (standard deviation)	19.44 (13.122)	19.12 (17.575)	19.33 (14.749)
Median	16.30	14.65	15.80
Min, max	0.6, 87.7	2.6, 189.7	0.6, 189.7
Had measurable disease, n (%)	306 (90.8)	150 (88.2)	456 (89.9)
Number of metastatic sites			
1-2, n (%)	155 (46.0)	72 (42.4)	227 (44.8)
3 or more, n (%)	182 (54.0)	98 (57.6)	280 (55.2)
Presence of liver metastases	195 (57.9)	89 (52.4)	284 (56.0)
Presence of lung metastases	108 (32.0)	44 (25.9)	152 (30.0)
Presence of peritoneal metastases	87 (25.8)	53 (31.2)	140 (27.6)
HER 2 status			
Positive, n (%)	67 (19.9)	27 (15.9)	94 (18.5)
Negative, n (%)	207 (61.4)	106 (62.4)	313 (61.7)
Not done, n (%)	62 (18.4)	37 (21.8)	99 (19.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Na totalidade 37,5% dos doentes receberam 2 linhas de tratamento prévio, 38,3% receberam 3 linhas de tratamento prévio e 24,3% 4 ou mais linhas de tratamento prévio. Receberam fluoropirimidinas previamente 99,8% dos doentes, platinas 100% dos doentes e taxanos 90,5% dos doentes. Receberam irinotecano 55,4% dos doentes e ramucirumab 33,3% dos doentes.

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação aos tratamentos prévios (Tabela 8).

Tabela 8: *Tratamento prévio*

	TAS-102 (N=337)	Placebo (N=170)	Total (N=507)
Had prior surgery related to gastric cancer, n (%)	271 (80.4)	133 (78.2)	404 (79.7)
Had previous gastrectomy, n (%)	147 (43.6)	74 (43.5)	221 (43.6)
Type of surgery related to gastric cancer			
Biopsy, n (%)	191 (56.7)	100 (58.8)	291 (57.4)
Resection of primary lesion, n (%)	136 (40.4)	63 (37.1)	199 (39.3)
Other, n (%)	75 (22.3)	35 (20.6)	110 (21.7)
Had prior radiotherapy related to gastric cancer, n (%)	71 (21.1)	26 (15.3)	97 (19.1)
Number of prior treatment regimens, n (%)			
2	126 (37.4)	64 (37.6)	190 (37.5)
3	134 (39.8)	60 (35.3)	194 (38.3)
4 or more	77 (22.8)	46 (27.1)	123 (24.3)
Prior systemic therapeutic agents ^{a,b} , n (%):			
Fluoropyrimidine ^c	336 (99.7)	170 (100)	506 (99.8)
Platinum ^d	337 (100)	170 (100)	507 (100)
Taxane ^e	311 (92.3)	148 (87.1)	459 (90.5)
Ramucirumab ^f	114 (33.8)	55 (32.4)	169 (33.3)
Irinotecan ^g	183 (54.3)	98 (57.6)	281 (55.4)
HER2 ^h	60 (17.8)	24 (14.1)	84 (16.6)
Immunotherapy (PD1/PDL1) ⁱ	25 (7.4)	7 (4.1)	32 (6.3)
Other	77 (22.8)	41 (24.1)	118 (23.3)
Intent of prior systemic cancer therapy ^a , n (%)			
Neoadjuvant	37 (11.0)	15 (8.8)	52 (10.3)
Adjuvant	56 (16.6)	35 (20.6)	91 (17.9)
Advanced/metastatic	337 (100.0)	170 (100.0)	507 (100.0)
Number of prior systemic cancer therapeutic regimens to treat metastatic cancer ^{a,b} , n (%)			
1	0	0	0
2	126 (37.4)	64 (37.6)	190 (37.5)
3	134 (39.8)	60 (35.3)	194 (38.3)
≥4	77 (22.8)	46 (27.1)	123 (24.3)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

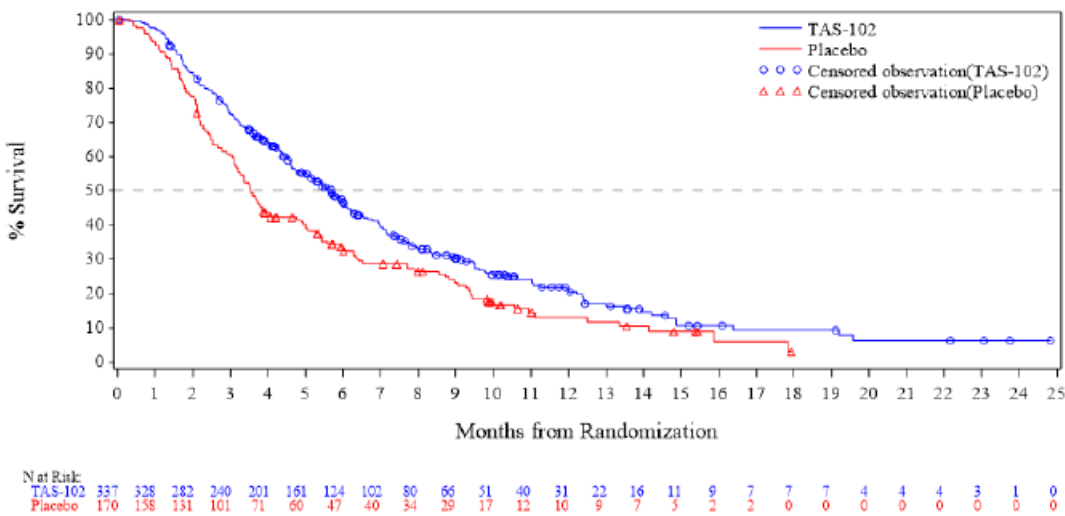
Sobrevivência global

A mediana de sobrevivência global foi de 5,7 meses no grupo do Lonsurf, e de 3,6 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86; p unilateral 0,0003).

A sobrevivência global aos 6 meses era de 46,7% no grupo do Lonsurf, e de 33,1% no grupo placebo. A sobrevivência global aos 12 meses era de 21,2% no grupo do Lonsurf, e de 13,0% no grupo placebo.

As curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamento são apresentadas no Figura 3.

Figura 3: *sobrevivência global*

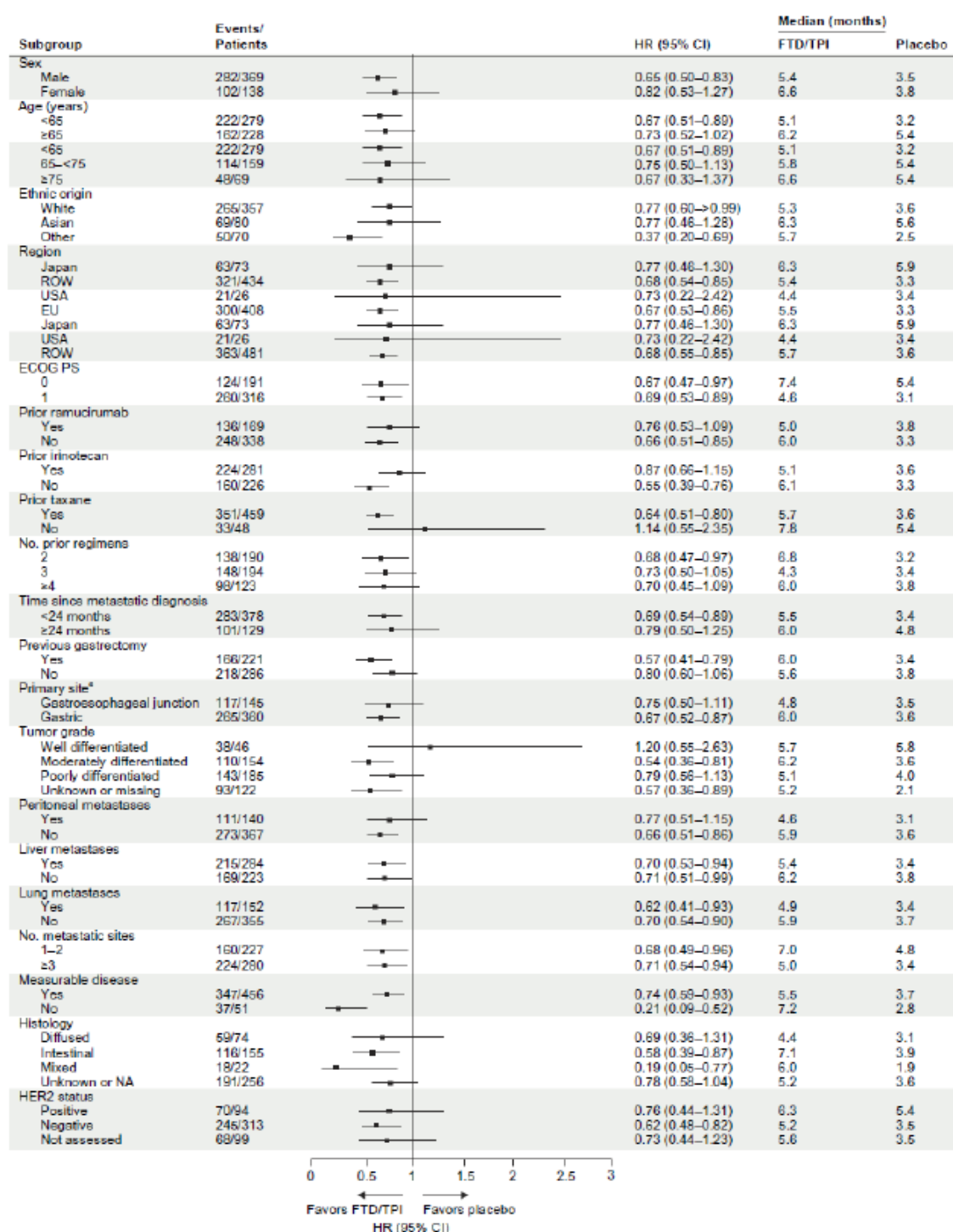


Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na medida de resultado primária foi geralmente consistente em todos os subgrupos predefinidos.

O efeito do tratamento na medida de resultado primária nos diferentes subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 4.

Figura 4: efeito do tratamento na sobrevivência global – análise de subgrupos



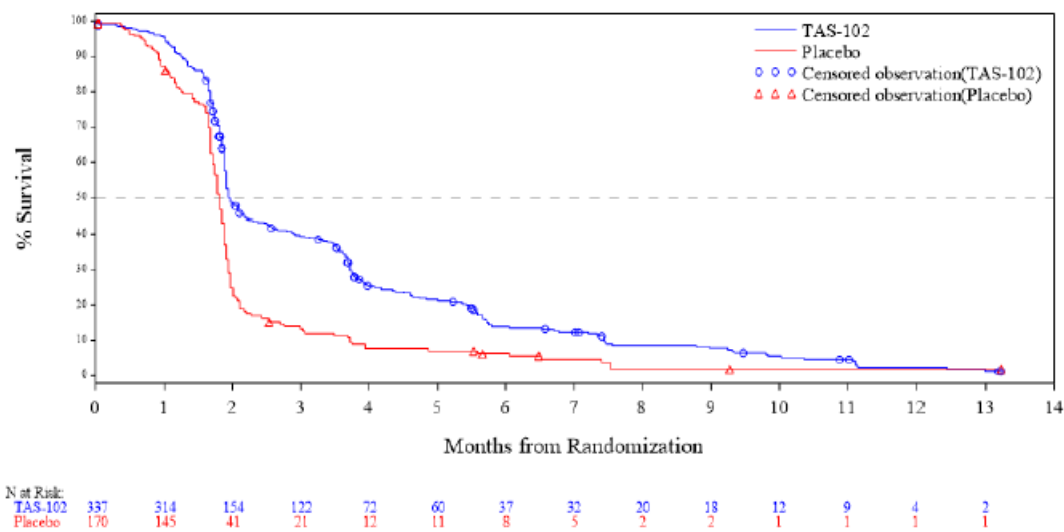
Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão

A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 2,0 meses no grupo Lonsurf, e de 1,8 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,57; IC95% 0,47 a 0,70; p<0,0001).

A sobrevivência livre de progressão aos 6 meses era de 14,6% no grupo Lonsurf, e de 6,4% no grupo placebo.

Figura 5: sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta/Taxa de controle da doença

Foi observada uma resposta completa ou parcial de 4,5% no grupo do Lonsurf, e em 2,1% no grupo placebo. A taxa de controle da doença ocorreu em 39,7% no grupo do Lonsurf e 12,4% no grupo placebo (diferença: 29,7%; IC95% 21,6 a 37,7; p<0,0001).

A tabela 9 mostra a taxa de resposta e de controle da doença nos grupos do estudo.

Tabela 9: Taxa de resposta e de controlo da doença

	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=145)
Best Overall Response, n (%)	290 (100)	145 (100)
Complete or partial (ORR) [95% CI]	13 (4.5) [2.4, 7.5]	3 (2.1) [0.4, 5.9]
Complete	1 (0.3)	0
Partial	12 (4.1)	3 (2.1)
Stable disease	115 (39.7)	18 (12.4)
Progressive disease – radiological	120 (41.4)	90 (62.1)
Not evaluable ^a	42 (14.5)	34 (23.4)
Difference in ORR [95% CI] ^b		2.4 [-0.9, 5.7]
p-value ^c		0.2833
Complete, partial, or stable disease (DCR), n (%), [95% CI]	128 (44.1) [38.3, 50.1]	21 (14.5) [9.2, 21.3]
Difference in DCR, [95% CI] ^b		29.7 [21.6, 37.7]
p-value ^c		< 0.0001

Fonte: Extraído de referência 2

Tempo até à deterioração do ECOG para ≥ 2

O tempo até à deterioração da ECOG para ≥ 2 foi de 4,3 meses no grupo Lonsurf, e de 2,3 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86, $p=0,0005$).

Qualidade de Vida

A *compliance* global para o questionário QLQ-C30 foi de 84,0% e para o módulo STO22 foi de 83,8%. A *compliance* nos vários ciclos variou entre 72,5 e 100% para o questionário QLQ-C30 e 72,3% e 100% para o módulo STO22. O número de doentes a completar o questionário foi diminuindo progressivamente ao longo do estudo, dada a suspensão do tratamento.

Os valores dos questionários no nível basal estavam bem equilibrados entre os grupos.

Não existiram diferenças relevantes na qualidade de vida entre os grupos, com exceção da dor no ciclo 2 a favor do Lonsurf e capacidade funcional no ciclo 3 a favor do placebo.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 97,3% dos doentes no grupo do Lonsurf, e em 93,5% dos doentes no grupo placebo. Sendo a taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento superior no grupo do Lonsurf (80,9 vs 56,6%).

Observaram-se eventos adversos graves em 42,7% dos doentes no grupo do Lonsurf, e em 41,7% dos doentes no grupo placebo. Sendo a taxa de eventos adversos graves relacionados com o tratamento superior no grupo do Lonsurf (11,7 vs 3,6%).

Observaram-se eventos adversos grau ≥ 3 em 79,7% dos doentes no grupo do Lonsurf, e em 57,7% dos doentes no grupo placebo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 12,8% no grupo do Lonsurf, e 16,7% no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à morte em 13,4% no grupo do Lonsurf, e em 11,3% dos doentes no grupo placebo.

Os eventos adversos que apresentaram uma diferença superior a 10% no grupo do Lonsurf relativamente ao placebo ocorreram ao nível de alterações hematológicas (63,6% vs 25.0%).

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 10.

Tabela 10: Eventos adversos mais frequentes

Preferred Term	TAS-102 (N=335) n (%)	Placebo (N=168) n (%)
Number of patients with at least 1 TEAE	326 (97.3)	157 (93.5)
Blood and lymphatic system disorders	213 (63.6)	42 (25.0)
Cardiac disorders	19 (5.7)	9 (5.4)
Ear and labyrinth disorders	6 (1.8)	1 (0.6)
Eye disorders	6 (1.8)	0
Gastrointestinal disorders	244 (72.8)	113 (67.3)
General disorders and administration site conditions	198 (59.1)	98 (58.3)
Hepatobiliary disorders	25 (7.5)	10 (6.0)
Infections and infestations	78 (23.3)	26 (15.5)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (2.4)	6 (3.6)
Investigations	145 (43.3)	48 (28.6)
Metabolism and nutrition disorders	153 (45.7)	68 (40.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	49 (14.6)	21 (12.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	16 (4.8)	6 (3.6)
Nervous system disorders	54 (16.1)	19 (11.3)
Psychiatric disorders	28 (8.4)	19 (11.3)
Renal and urinary disorders	18 (5.4)	10 (6.0)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.6)	5 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	71 (21.2)	33 (19.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	46 (13.7)	8 (4.8)
Vascular disorders	21 (6.3)	5 (3.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Revisão Sistemática da Literatura e Comparação indireta

Como o estudo apresentava como comparador os melhores cuidados de suporte a empresa realizou uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que permitissem a comparação do Lonsurf com os comparadores definidos pelo INFARMED, I.P.

A revisão sistemática foi conduzida de forma apropriada, e não identificou nenhum estudo que permitisse uma comparação direta ou indireta, entre Lonsurf e tratamento de suporte. Por este motivo, não foi possível efetuar uma comparação direta ou indireta com o irinotecano ou com o paclitaxel/docetaxel.

A empresa utilizou como base para a sua avaliação uma revisão sistemática da literatura publicada e que foi complementada por uma revisão complementar de forma a pesquisar também as evidências existentes desde 2018 (data da revisão publicada) a fevereiro de 2020.

Critérios definidos para a Revisão Sistemática da Literatura

Os critérios utilizados para a revisão sistemática da literatura são adequados para responder aos critérios de avaliação definidos (Tabela 11).

Tabela 11 – Critérios de seleção dos estudos

	Critérios de inclusão*	Critérios de exclusão
População	- Doentes adultos (≥18 anos) - CG avançado ou metastático: - Classificação TNM: T4 N1-3 M0, T1-4 N3 M0 e qualquer T ou N com M1 - Classificação AJCC: estadios IIIb (T3 N2 M0) e IV - Irressecável - Adenocarcinoma da junção gastroesofágica	- Doentes pediátricos - Doentes com estadios precoces/recém diagnosticados - Doentes com cancro/adenocarcinoma do esôfago exclusivamente
Linha terapêutica	Doentes em terceira linha de tratamento ou linha terapêutica posterior	Doentes <i>naïve</i> ou em primeira/segunda linha de tratamento
Intervenção	Todas as intervenções farmacológicas	Intervenções não farmacológicas
Comparadores	- Placebo - Melhores cuidados de suporte (definido pelo autor) incluindo o controlo ativo dos sintomas - Qualquer outra intervenção farmacológica - Sem limites de comparadores nos ensaios só com um braço	Nenhuma restrição
Indicadores	- Taxa de resposta (TRG, RC, RP, DE, DP, TCD) - OS - PFS - Mortalidade - QVRS - Incidência de EA - Descontinuação do estudo/tratamento	Outros indicadores
Desenho de estudo	- Ensaio clínico (com ou sem aleatorização) - Ensaio de braço único† - Revisões sistemáticas‡	- Estudos pré-clínicos - Comentários, cartas, editoriais - Reportes de caso e séries de caso
		- Estudos farmacocinéticos ou económicos - Estudos observacionais
Tamanho da amostra	Estudos que avaliam um mínimo de 20 doentes	Tamanho da amostra ≤20 doentes
Idioma	Inglês e português	
Países	Sem restrições	
Limite temporal	Estudos publicados/indexados após 27 de junho de 2018	

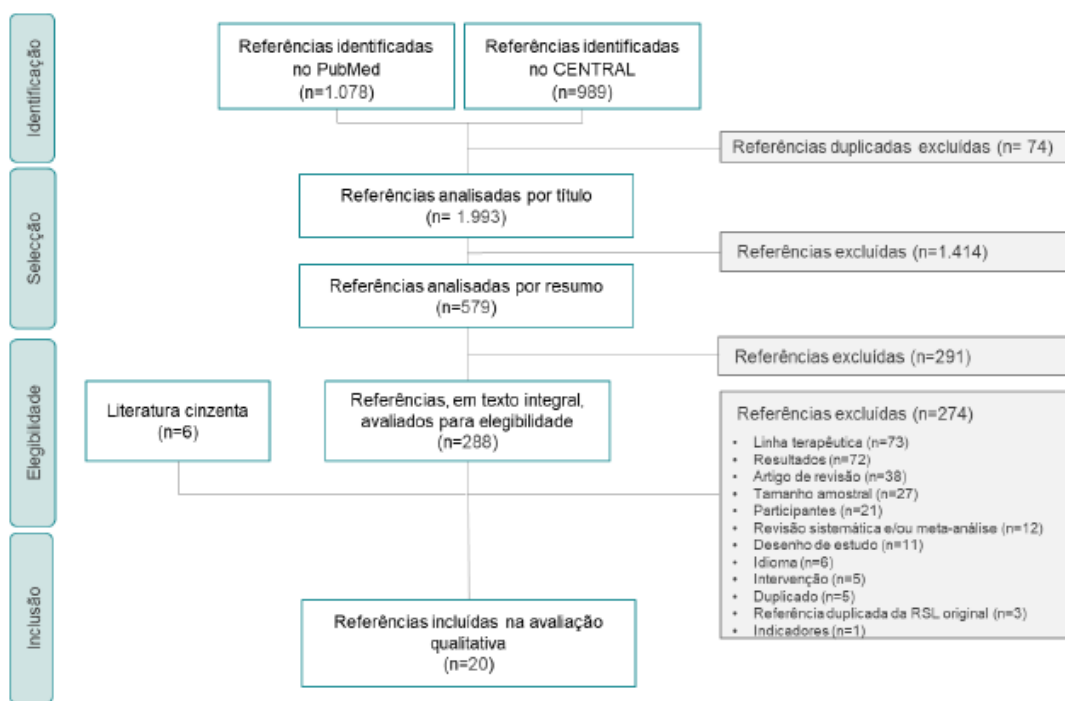
Fonte: Extraído de referência 3

A metodologia seguida pela empresa foi adequada, não sendo identificados riscos consideráveis de viés.

Resultados

A figura 6 mostra o fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura. Foram encontradas 20 referências que são resultantes de 4 ensaios clínicos randomizados e 6 estudos de braço único.

Figura 6 – Fluxograma PRISMA



Fonte: Extraído de referência 3

Os estudos randomizados encontrados foram o estudo TAGS (descrito neste relatório de avaliação farmacoterapêutica), o estudo ATTRACTION-2, estudo ANGEL e estudo JAVELIN Gastric 300.

A tabela 12 mostra as características das intervenções dos estudos e as características da população de cada um deles.

Tabela 12 – Características da população dos estudos da RSL

	TAGS		ATTRACTION-2		ANGEL		JAVELIN Gastric 300	
Referências primárias	Shitara <i>et al.</i> (2018) [1]		Chen <i>et al.</i> (2019 e 2020) [7, 8]		Kang <i>et al.</i> (2019) [9]		Bang <i>et al.</i> (2019) [10]	
Setting terapêutico	3ª linha e posterior		3ª linha e posterior		3ª linha e posterior		3ª linha	
Intervenção	TAS-102 + MCS	PLA + MCS	Nivolumab	PLA	Apatinib + MCS	PLA + MCS	Avelumab	Quimioterapia*
N	337	170	330	163	308	152	185	186
Idade mediana (intervalo)	64 (56-70)	63 (56-69)	62 (54-69)	61 (53-68)	NR	NR	59 (29-86)	61 (18-82)
Sexo masculino, n (%)	252 (75)	117 (69)	229 (69)	119 (73)	NR	NR	140 (76)	127 (68)
Raça, n (%)								
Caucasiana	244 (72)	113 (66)	NR	NR	NR	NR	119 (64)	117 (63)
Asiática	51 (15)	29 (17)	NR	NR	NR	NR	47 (25)	47 (25)
Negra	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	1 (0,5)
Outra	42 (12)	28 (16)	NR	NR	NR	NR	18 (10)†	21 (11)†
Tipo de cancro, n (%)								
Gástrico	239 (71)	121 (71)	272 (82)	135 (83)	NR	NR	122 (66)	138 (74)
JGE	98 (29)	47 (28)	30 (9)	12 (7)	NR	NR	63 (34)	48 (26)
Gástrico/JGE	0	2 (1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Número de locais com metástase, n (%)								
1-2	155 (46)	72 (42)	84 (25)‡	44 (27)‡	NR	NR	NR	NR
≥ 3	182 (54)	98 (58)	246 (75)‡	119 (73)‡	NR	NR	NR	NR
Metástases, n (%)								
Hepáticas	195 (58)‡	89 (52)‡	78 (24)	28 (17)	NR	NR	NR	NR
Pulmonares	108 (32)‡	44 (26)‡	18 (5)	6 (4)	NR	NR	NR	NR
Peritoneais	87 (26)‡	53 (31)‡	63 (19)	42 (26)	NR	NR	NR	NR
ECOG-PS, n (%)								
0	123 (36)	68 (40)	95 (29)	44 (27)	NR	NR	66 (36)	62 (33)
1	214 (64)	102 (60)	235 (71)	119 (73)	NR	NR	119 (64)	124 (67)

	TAGS		ATTRACTION-2		ANGEL		JAVELIN Gastric 300	
Estado mutacional HER2, n (%)								
Positivo	67 (20)	27 (16)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Negativo	207 (61)	106 (62)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Desconhecido	63 (19)	37 (22)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Linhas terapêuticas prévias, n (%)								
1	NA	NA	NA	NA	NR	NR	26 (14)‡	22 (12)‡
2	126 (37)	64 (38)	69 (21)	29 (18)	NR	NR	158 (85)	161 (87)
3	134 (40)	60 (35)	137 (42)	62 (38)	NR	NR	0	1 (0,5)
≥ 4	77 (23)	46 (27)	124 (38)	72 (44)	122 (40)	63 (41)	0	0
Desconhecido	-	-	-	-	NR	NR	0	2 (1)
Tratamento prévio, n (%)								
Cirurgia	271 (80)‡	133 (78)‡	197 (60)‡	105 (64)‡	NR	NR	NR	NR
Radioterapia	71 (21)‡	26 (15)‡	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Agentes de platina	337 (100)	170 (100)	311 (94)	157 (96)	NR	NR	NR	NR
Fluoropirimidinas	336 (>99**)	170 (100)	329 (100)	163 (100)	NR	NR	NR	NR
Taxanos‡	311 (92)	148 (87)	284 (86)	140 (86)	NR	NR	NR	NR
Irinotecano‡	183 (54)	98 (58)	247 (75)	123 (75)	NR	NR	NR	NR
Ramucirumab	114 (34)	55 (32)	35 (11)	22 (13)	NR	NR	NR	NR
Terapia anti-HER2	60 (18)	24 (14)	-	-	NR	NR	NR	NR
Imunoterapia (anti-PD-1 ou anti-PD-L1)	25 (7)	7 (4)	-	-	NR	NR	NR	NR
Outros	77 (23)	41 (24)	-	-	NR	NR	NR	NR

Fonte: Extraído de referência 3

Salienta-se desde logo a reduzida quantidade de características reportados do estudo ANGEL, uma vez que este apenas se encontra disponível numa publicação de um resumo de uma reunião científica, pelo que a análise comparativa da sua população com a dos restantes estudos não é possível.

Existem algumas diferenças nas populações dos estudos, nomeadamente no tipo de neoplasia, na proporção de metastização e linha terapêutica dos doentes incluídos, o que aumenta o risco de enviesamento associado a uma eventual comparação indireta dos resultados obtidos.

Após verificação das intervenções incluídas nos estudos não é possível a realização de uma meta-análise com a constituição de uma rede ancorada, pelo que ficou demonstrada a impossibilidade de realização de uma comparação indireta do Lonsurf com os restantes comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O Lonsurf mostrou benefício adicional em relação aos melhores cuidados de suporte, em termos de sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global foi de 5,7 meses no grupo do Lonsurf, e de 3,6 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86; p unilateral 0,0003).

Foi ainda verificada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta do Lonsurf em comparação com os melhores cuidados de suporte.

Não se observou diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida.

O Lonsurf mostrou um perfil de segurança desfavorável em relação aos melhores cuidados de suporte, nomeadamente na taxa de eventos adversos graves, eventos adversos de grau ≥ 3 e taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento. Os eventos adversos com maior incidência com o Lonsurf que com o placebo são maioritariamente eventos adversos hematológicos. Não se verificou diferença significativa na mortalidade relacionada com eventos adversos e na interrupção do tratamento por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo sido avaliado o risco de viés para cada medida de resultado do estudo TAGS.

O risco de viés foi considerado moderado para a qualidade de vida e baixo para todas as outras medidas de resultado (Tabela 13).

Tabela 11 - Avaliação do risco de viés do estudo TAGS

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Sobrevivência Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de reações adversas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) “em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de Lonsurf em comparação com o irinotecano ou com paclitaxel/docetaxel, de acordo com os que tinham sido realizados previamente.

Salienta-se que, apesar de não ter sido definido na matriz inicial como comparador os melhores cuidados de suporte, estes poderão ser considerados como a única opção nalguns doentes, como definido na descrição das alternativas terapêuticas, tratando-se de uma avaliação de uma terapêutica para utilização numa linha bastante avançada de tratamento para doença metastizada.

Para suportar o benefício adicional, o Titular da AIM submeteu um único estudo (estudo TAGS). O estudo TAGS foi um estudo de fase 3, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para braço de tratamento com Lonsurf e melhores cuidados de suporte vs placebo e melhores cuidados de suporte. O estudo foi desenhado para avaliar a performance de Lonsurf nos doentes com cancro gástrico metastizado que tivessem realizado pelo menos 2 linhas prévias para a doença avançada e que tenham apresentado doença refratária ou intolerância ao último regime efetuado.

No estudo TAGS, na população ITT o Lonsurf mostrou benefício adicional em relação aos melhores cuidados de suporte, em termos de sobrevivência global, com uma mediana de sobrevivência global de 5,7 meses no grupo do Lonsurf, e de 3,6 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86; p unilateral 0,0003). O efeito do tratamento na medida de resultado primária foi consistente em todos os subgrupos predefinidos.

No estudo TAGS foi ainda verificada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta do Lonsurf em comparação com os melhores cuidados de suporte, não sendo verificada diferença significativa na qualidade de vida.

O Lonsurf mostrou um perfil de segurança desfavorável em relação aos melhores cuidados de suporte, nomeadamente na taxa de eventos adversos graves, eventos adversos de grau ≥ 3 e taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento. Os eventos adversos com maior incidência com o Lonsurf que com o placebo são maioritariamente eventos adversos hematológicos, que foram manuseados pelos oncologistas dos doentes, sem necessidade de interrupção do tratamento, na maioria dos casos. Não se verificou diferença significativa na mortalidade relacionada com eventos adversos e na interrupção do tratamento por eventos adversos.

O Titular da AIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, procurando identificar estudos que permitissem comparar o Lonsurf com os comparadores de interesse definidos pelo INFARMED, I.P. (irinotecano e paclitaxel/docetaxel). A revisão sistemática não identificou nenhum estudo que permitisse uma comparação direta ou indireta, entre Lonsurf e os comparadores definidos. Por este motivo, não foi possível comparar Lonsurf com o irinotecano ou com o paclitaxel/docetaxel.

Foi considerado que, não sendo possível efetuar a comparação com os comparadores definidos e sendo adequada a utilização dos melhores cuidados de suporte na população em avaliação, o estudo TAGS seria considerado adequado para a avaliação do Lonsurf.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) “em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada”.

Concluiu-se que existe prova de que trifluridina + tipiracilo apresenta benefício adicional moderado, em relação aos melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, que incluiu 507 doentes adultos, doentes com cancro gástrico metastizado que tivessem realizado pelo menos 2 linhas

prévias para a doença avançada e que tenham apresentado doença refratária ou intolerância ao último regime efetuado, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem Lonsurf ou melhores cuidados de suporte, mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo Lonsurf, em termos de sobrevivência global, com uma mediana de sobrevivência global 5,7 meses no grupo do Lonsurf, e de 3,6 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86; p unilateral 0,0003). O estudo mostrou ainda uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta do Lonsurf em comparação com os melhores cuidados de suporte, não sendo verificada diferença significativa na qualidade de vida.

- O estudo mostrou que apesar do Lonsurf apresentar uma maior taxa de eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos de grau igual ou superior a 3, os mesmos são manuseáveis pelos investigadores e não conduziram a um aumento da taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos nem a uma maior mortalidade associada a eventos adversos.
- Não foi possível efetuar uma comparação direta ou indireta com o irinotecano ou com o paclitaxel/docetaxel, uma vez que não foi encontrada evidência que permita a realização de uma meta-análise em rede ancorada.

10. Avaliação económica

Procedeu-se à avaliação farmacoeconómica da trifluridina/tipiracilo (lonsurf) em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático (CGm), incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada, em comparação com os melhores cuidados de suporte (MCS).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada, considerando três estados (livre de progressão, pós progressão e morte), com ciclos de duração de uma semana. Este modelo baseou-se nos dados do ensaio TAGS, que podem ser considerados como maduros (72,2% dos doentes no braço trifluridina/tipiracilo e 82,4% dos doentes em MCS morreram).

Os dados de eficácia, segurança e qualidade de vida foram obtidos pelo ensaio clínico TAGS. As curvas de sobrevivência global do ensaio clínico foram extrapoladas recorrendo a modelos paramétricos

selecionados de acordo com os critérios AIC e BIC, bem como inspeção visual. As curvas de sobrevivência livre de progressão foram extrapoladas através de curvas paramétricas usando a abordagem da censura intervalar. A extrapolação do tempo em tratamento foi realizada através de modelos não paramétricos.

Os dados de qualidade de vida foram recolhidos simultaneamente no ensaio clínico TAGS. Foram usados dois instrumentos de qualidade de vida, o questionário EORTC QLQ-C30 e QLQ-STO22. Para os valores da utilidade foi feito um mapeamento do questionário EORTC QLQ-C30 através do algoritmo descrito por Longworth et al (2014), baseado em preferências EQ-5D-3L com as tarifas específicas para Portugal. O valor esperado das utilidades foi estimado através de modelos lineares mistos com efeito aleatório no indivíduo. Foi assumida uma utilidade igual para ambos os braços para a fase de pós-progressão.

Foram considerados os custos da intervenção e da sua administração, de monitorização, de tratamento de efeitos adversos, das terapêuticas adicionais e dos cuidados de fim de vida. O consumo de recursos com terapêuticas subsequentes e com eventos adversos foi obtido com base no estudo TAGS, o consumo de recursos para monitorização da doença foi extraído do resumo das características do medicamento, das *guidelines* internacionais e de literatura publicada, e o consumo de recursos em fim de vida foi retirado da literatura. Os consumos foram validados por peritos nacionais, e valorizados com fontes oficiais.

O estudo foi considerado válido para a tomada de decisão. Concluiu-se que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, pelo que o seu financiamento deverá ser condicional a uma redução do seu preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões (retirada do ponto 9)

Foi avaliado o benefício adicional de trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) “em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção

gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada”.

Concluiu-se que existe prova de que trifluridina + tipiracilo apresenta benefício adicional moderado, em relação aos melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, que incluiu 507 doentes adultos, doentes com cancro gástrico metastizado que tivessem realizado pelo menos 2 linhas prévias para a doença avançada e que tenham apresentado doença refratária ou intolerância ao último regime efetuado, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem Lonsurf ou melhores cuidados de suporte, mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo Lonsurf, em termos de sobrevivência global, com uma mediana de sobrevivência global 5,7 meses no grupo do Lonsurf, e de 3,6 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,56 a 0,86; p unilateral 0,0003). O estudo mostrou ainda uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta do Lonsurf em comparação com os melhores cuidados de suporte, não sendo verificada diferença significativa na qualidade de vida.
- O estudo mostrou que apesar do Lonsurf apresentar uma maior taxa de eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos de grau igual ou superior a 3, os mesmos são manuseáveis pelos investigadores e não conduziram a um aumento da taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos nem a uma maior mortalidade associada a eventos adversos.
- Não foi possível efetuar uma comparação direta ou indireta com o irinotecano ou com o paclitaxel/docetaxel, uma vez que não foi encontrada evidência que permita a realização de uma meta-análise em rede ancorada.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Lonsurf). INFARMED IP. 30 de novembro de 2020

Clinical Study Report estudo TAGS

EXIGO. Revisão Sistemática da literatura complementar e análise de viabilidade de comparação indireta. Junho de 2020

SERVIER. Dossier de Valor Terapêutico acrescentado do Lonsurf