



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 JUIN 2020

*trifluridine / tipiracil*  
**LONSURF 15/6,14 mg et 20/8,19 mg, comprimé**

**Nouvelle indication (cancer gastrique)**  
**Modification de l'AMM (cancer colorectal)**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans « en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) 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 ».

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de progression du cancer gastrique métastatique après une chimiothérapie de première ligne (le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine plus ou moins du docétaxel ainsi qu'une thérapie ciblée par anti-HER2 chez les patients éligibles), il a été démontré que le traitement de deuxième ligne prolonge davantage la survie globale et améliore la qualité de vie. La sélection du traitement dépend de la thérapie antérieure et de l'état général du patient. Les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) préconisent l'utilisation de l'anticorps

monoclonal anti-vasculaire récepteur du facteur de croissance endothélial ramucirumab et / ou paclitaxel, irinotécan ou docétaxel.

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.

**Place du médicament :**

**LONSURF en monothérapie est un traitement de 3ème ligne et plus du cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients avec un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1.**

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication (cancer gastrique) Modifications des conditions d'inscription (cancer colorectal)<sup>1</sup></b>
<b>Indication concernée</b>	<b>« LONSURF est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) 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.<sup>2</sup> »</b>
<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<b>Compte-tenu :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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),</li> <li>- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,</li> <li>- de l'incidence des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> liés au traitement notés chez environ un patient sur deux [52,5% vs 13,1%], principalement hématologiques),</li> </ul> <b>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.</b>
<b>ISP</b>	<b>LONSURF n'est pas susceptible d'avoir un intérêt en termes de santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>LONSURF en monothérapie est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus du cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients avec un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1.</b>
<b>Population cible</b>	<b>350 patients par an.</b>

<sup>1</sup> Il s'agit uniquement de l'ajout du terme monothérapie dans le libellé de l'AMM. Aucune revendication n'a été formulée par le laboratoire dans cette indication. Cet ajout a uniquement pour but d'harmoniser les libellés des deux indications de LONSURF.

<sup>2</sup> Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM qui est validée quel que soit l'état général.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de LONSURF (trifluridine / tipiracil), comprimés dosés à 15 et 20 mg, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) 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 ». LONSURF a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 03/09/2019.

LONSURF est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil.

Par ailleurs, LONSURF (trifluridine / tipiracil) a été évalué par la CT (avis du 9 novembre 2016) dans l'indication initiale portant sur le cancer colorectal « chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :

- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR.
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements. ».

La CT avait attribué un SMR faible et une ASMR V dans un périmètre restreint aux patients avec ECOG 0-1.

A noter que le RCP a été modifié pour préciser que l'utilisation de LONSURF dans le cancer colorectal se fait en monothérapie. Cet ajout a uniquement pour but d'harmoniser les libellés des deux indications de LONSURF. Cette modification n'est donc pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission qui en prend acte.

De ce fait, le présent avis se centrera sur l'évaluation de LONSURF (trifluridine / tipiracil) dans sa nouvelle indication AMM : traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du cancer gastrique métastatique.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Cancer gastrique

**Lonsurf est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) 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.**

### Cancer colorectal

Lonsurf est indiqué **en monothérapie** chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :

- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements. »

## 03 POSOLOGIE

---

« LONSURF doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est 35 mg/m<sup>2</sup>/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice thérapeutique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4 du RCP).

La dose à prendre lors de chaque administration doit être calculée en fonction de la surface corporelle (cf. RCP). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer gastrique localement avancé et ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles, avec une survie globale (OS) à 5 ans inférieure à 5% ; même avec un traitement optimal, la survie médiane reste inférieure à 1 an<sup>3,4</sup>. Les patients atteints d'une maladie évoluée et / ou métastatique relèvent d'une chimiothérapie, qui a montré une amélioration de la survie et de la qualité de vie par rapport aux meilleurs soins de support seuls<sup>5</sup>. Le traitement systémique de première ligne pour ces patients est la chimiothérapie le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine<sup>5</sup>. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) ait montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression<sup>6</sup>, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

En cas de tumeur avec HER+ (environ 20% des cas), une thérapie ciblée par anti HER2 (trastuzumab) est associée à une bichimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine.

En cas de progression après une chimiothérapie de première ligne, il a été démontré que le traitement de deuxième ligne prolonge davantage la survie globale et améliore la qualité de vie de nombreux patients<sup>5</sup>. La sélection du traitement dépend de la thérapie antérieure et de l'état général du patient. Les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) préconisent l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-vasculaire récepteur du facteur de croissance endothélial ramucirumab seul ou en association au paclitaxel, du paclitaxel, de l'irinotécan ou du docétaxel.

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 2<sup>ème</sup> ligne pourraient être utilisées de manière séquentielle en 3<sup>ème</sup> ligne.

**Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus du cancer gastrique métastatique (CGm) incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne. Le besoin médical est actuellement non couvert dans cette situation.**

---

<sup>3</sup> Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

<sup>4</sup> Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

<sup>5</sup> Smyth, E., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., and Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 27, v38–v49.

<sup>6</sup> Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4991-7.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne avancé dont la maladie a progressé après 2 lignes de traitement.

Les recommandations européennes de l'ESMO de 2016 ne mentionnent aucun traitement de référence ; elles font mention d'options médicamenteuses en 3<sup>ème</sup> ligne, notamment des médicaments non utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne comme l'irinotécan sans niveau de preuve établi.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
<b>Royaume-Uni</b>	Déposé le 19/06/2019	En cours d'évaluation
<b>Allemagne</b>	Oui	Population de l'AMM
<b>Pays-Bas</b>	Oui	Population de l'AMM
<b>Belgique</b>	Non encore déposé	NA
<b>Espagne</b>	Non encore déposé	NA
<b>Italie</b>	Non encore déposé	NA

Aux USA, LONSURF dispose d'une AMM dans le cancer gastrique métastatique en 3<sup>ème</sup> ligne et plus avec le libellé suivant : « LONSURF is indicated for the treatment of 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, HER2/neu-targeted therapy. »

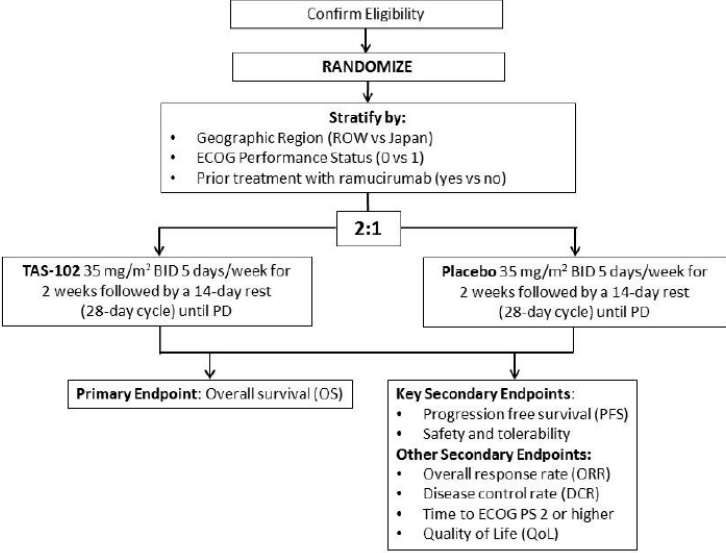
## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 07.1 Efficacité

Le dossier déposé repose sur les résultats de l'étude pivot TAGS comparative versus placebo analysée ci-après.

#### 7.1.1 Etude TAGS

<b>Référence</b>	<b>Shitara K, Doi T, Dvorkin M 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 Oncol. 2018;19(11): 1437–1448.</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : <a href="#">NCT02500043</a>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluation et comparaison de la survie globale après traitement par LONSURF ou par placebo, tous deux en association aux meilleurs soins de support, chez des patients ayant un cancer gastrique métastatique réfractaire.
<b>Type de l'étude</b>	Etude phase III, de supériorité, randomisée (2:1) en double-aveugle, ayant comparé LONSURF versus placebo, tous deux associés aux soins de support.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date de randomisation du 1 <sup>er</sup> patient : 24/02/2016 Etude conduite dans 110 centres ayant inclus au moins un patient dans 17 pays* * <i>Italie (14 centres), Etats-Unis (12 centres), Turquie (11 centres), France (9 centres), Japon (9 centres), Portugal (9 centres), Royaume-Uni (7 centres), Israël (6 centres), Espagne (6 centres), Russie (5 centres), Allemagne (4 centres), Pologne (4 centres), République Tchèque (4 centres), Belgique (3 centres), Irlande (3 centres), Biélorussie (3 centres) et Roumanie (1 centre).</i>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de 18 ans ou plus,</li><li>- Ayant un adénocarcinome gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne confirmé histologiquement, non résécable,</li><li>- Ayant un score PS-ECOG de 0 ou 1,</li><li>- Ayant précédemment reçu au moins 2 régimes de traitements standards pour leur maladie au stade avancé et étant en échec ou intolérants à leur chimiothérapie précédente la plus récente :<ul style="list-style-type: none"><li>o traitements standards incluant une fluoropyrimidine, un sel de platine, et soit un taxane et/ou de l'irinotécan, et, pour les patients HER2 positif, un anticorps monoclonal anti-HER2<sup>+</sup>,</li><li>o progression documentée dans les 3 mois suivant la dernière administration du traitement le plus récent,</li><li>o patients ayant arrêté le traitement le plus récent pour toxicité inacceptable et non éligibles à sa reprise,</li><li>o patients ayant reçu un traitement adjuvant post-opératoire ou une chimio-radiothérapie et ayant eu une rechute pendant ou dans les 6 mois après la fin de ce traitement (ce traitement adjuvant étant comptabilisé comme un régime précédent).</li></ul></li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- maladies ou conditions médicales graves,</li><li>- traitement par un anti-cancéreux dans les 3 semaines avant l'inclusion, une radiothérapie à champ étendu dans les 4 semaines ou à champ limité dans les 2 semaines avant l'inclusion, ou une chirurgie importante dans les 4 semaines avant l'inclusion,</li><li>- traitement antérieur par LONSURF ou hypersensibilité à ses principes actifs ou excipients,</li><li>- événements indésirables (EI) non résolus de grade Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE version 4.03) égaux ou supérieurs à 2 attribués aux traitements précédents (excepté pour l'anémie, l'alopécie, la pigmentation de la peau et la neurotoxicité induite par un traitement avec un sel de platine).</li></ul>

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p style="text-align: center;"><i>BID = twice daily; ECOG = European Cooperative Oncology Group; PD = progressive disease; PS = performance status; ROW = Rest of World</i></p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>groupe LONSURF</b> : 35 mg/m<sup>2</sup>/dose administré par voie orale 2x/j après le petit-déjeuner et le repas du soir aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours),</li> <li>- <b>groupe Placebo</b> : administré par voie orale 2x/j, identique en apparence avec LONSURF, avec le même schéma d'administration (double-aveugle).</li> </ul> <p>Le choix du ratio d'allocation 2:1 a été mis en place afin de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- favoriser la possibilité pour le patient de bénéficier d'un traitement actif à ce stade de la maladie,</li> <li>- enrichir les données relatives au profil de tolérance de LONSURF sur une population plus large.</li> </ul> <p>Les patients recevaient le traitement d'étude jusqu'à ce que le nombre cible d'événements pour le critère de jugement principal (384 décès) ait été atteint ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement (événement survenant le 1<sup>er</sup>) : décision du patient quelle qu'en soit la raison, progression de la maladie selon les critères RECIST ou progression clinique, apparition d'un EI relié au traitement, irréversible, de grade IV, cliniquement pertinent et non hématologique ou d'un EI non acceptable ou d'une maladie sous-jacente empêchant la poursuite de l'étude, décision de l'investigateur, grossesse.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitements interdits au cours de l'étude : Les patients n'étaient pas autorisés à recevoir d'autres traitements expérimentaux ou anticancéreux, y compris une chimiothérapie, une immunothérapie, des modificateurs de la réponse biologique ou un traitement endocrinien (à l'exception de l'acétate de mégestrol et des stéroïdes à des doses ≤ à l'équivalent de 20 mg de prednisone par jour pendant une durée ≤ 2 semaines). La radiothérapie palliative n'était pas autorisée pendant que le patient suivait le traitement à l'étude.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitements concomitants autorisés : L'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine était autorisée mais avec la surveillance d'une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral et la possibilité d'envisager une alternative thérapeutique antivirale comme la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir.</li> </ul> <p>Chaque groupe de traitement a reçu, en plus, des soins de support :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une prise en charge des événements hématologiques selon les recommandations du centre participant ou, à défaut, les recommandations de l'ASCO (Guidelines for Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors, 2006), ou celles de l'EORTC (Aapro, 2011) ;</li> <li>- une prise en charge de la diarrhée (lopéramide ou autre traitement anti-diarrhéique) selon les recommandations du centre participant ou, à défaut, les recommandations de Benson, 2004 (recommended Guidelines for the Treatment of cancer treatment-induced diarrhea) ;</li> <li>- une prise en charge des nausées et des vomissements selon les recommandations du centre participant ou, à défaut, les recommandations de l'ASCO (Guidelines for Antiemetics in Oncology, 2006).</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie globale</b>, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients toujours en vie étaient censurés à la date du dernier contact ou au moment du cut-off.</p> <p>L'analyse principale de la SG a été réalisée en intention de traiter (ITT).</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>survie sans progression (SSP)</b> évaluée par l'investigateur et définie par la période entre la date de randomisation et la date à laquelle le patient a eu une progression radiologique de la maladie évaluée par l'investigateur ou la date du décès toutes causes confondues. La progression de la maladie correspond à une réponse autre que complète, partielle, stable sur les lésions cibles ou non cibles, ou à la découverte de nouvelles lésions selon les critères RECIST version 1.1, évaluée par l'investigateur.</li> <li>- <b>taux de réponse globale</b> évaluée par l'investigateur et défini par le taux de patients ayant comme meilleure réponse globale soit une réponse complète, soit une réponse partielle selon les critères RECIST version 1.1,</li> <li>- <b>taux de contrôle de la maladie</b> évaluée par l'investigateur et défini comme la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète, partielle, ou une maladie stable selon les critères RECIST version 1.1,</li> <li>- <b>temps de survenue de la détérioration du PS-ECOG (voir Annexe 1)</b> défini comme le délai entre la date de randomisation et la première date à laquelle un score PS-ECOG <math>\geq 2</math> est observé,</li> <li>- <b>qualité de vie</b> évaluée à l'aide de 2 questionnaires QLQ-C30 et QLQ-STO22 complétés par le patient,</li> <li>- <b>tolérance</b></li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de patients nécessaire a été calculé pour détecter avec une puissance de 90 % un hazard ratio (HR) pour la survie globale de 0,70 vs placebo avec un risque d'erreur p unilatéral inférieur à 0,025. Avec un total de 500 patients (ratio 2:1, LONSURF: placebo), 384 événements (décès) étaient requis pour l'analyse finale de survie globale.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse du critère principal :</u></p> <p>Analyse de la SG par un test du Logrank stratifié sur les 3 facteurs de stratification (région géographique [Japon/hors Japon], score PS-ECOG [0/1], traitement antérieur avec le ramucirumab [oui/non]) utilisés pour la randomisation. Le HR ainsi que son intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC95 %) sont estimés à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels. Les courbes de survie, le temps de survie médian et leur intervalle de confiance à 95 % sont présentés dans chaque groupe de traitement selon la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Les sous-groupes ont été prédéfinis sans contrôle de la multiplicité : 3 sous-groupes selon les facteurs de stratification de l'étude (région Japon/hors Japon, PS-ECOG à l'inclusion, traitement antérieur avec ramucirumab) et 49 autres sous-groupes définis sur des variables à l'entrée dans l'étude.</p>

Analyse des critères secondaires :

- SSP et temps de survenue de la détérioration du PS ECOG : analyses statistiques similaires à celle de la SG,
- taux de réponse globale et taux de contrôle de la maladie : test exact de Fischer et IC95 % associé,
- qualité de vie,
- données de tolérance : analyses descriptives.

Analyse intermédiaire :

Une analyse intermédiaire de futilité sur la survie globale a été réalisée par un comité de suivi des données indépendant du Sponsor de l'étude sur la base de 220 décès au 31 août 2017. L'étude s'est poursuivie sans modification et la limite du risque d'erreur à 0,025 en unilatéral pour l'analyse finale de la survie globale.

Population d'analyse :

- population en ITT : tous les patients randomisés (analyse selon le traitement alloué lors de la randomisation),  
Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité,
- population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (analyse selon le traitement effectivement reçu lors de l'étude). Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance,
- population avec une réponse tumorale évaluable : définie au sein de la population en ITT comme ayant :
  - une maladie mesurable à l'entrée de l'étude (au moins 1 lésion cible), et
  - au moins une évaluation après l'entrée dans l'étude ou une progression précoce de la maladie/décès lié au cancer avant la première évaluation au cours du traitement.

Cette population a été utilisée pour l'analyse du taux de réponse globale et du taux de contrôle de la maladie.

## **Résultats :**

Au total, 507 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir LONSURF (n = 337) ou le placebo (n = 170).

### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

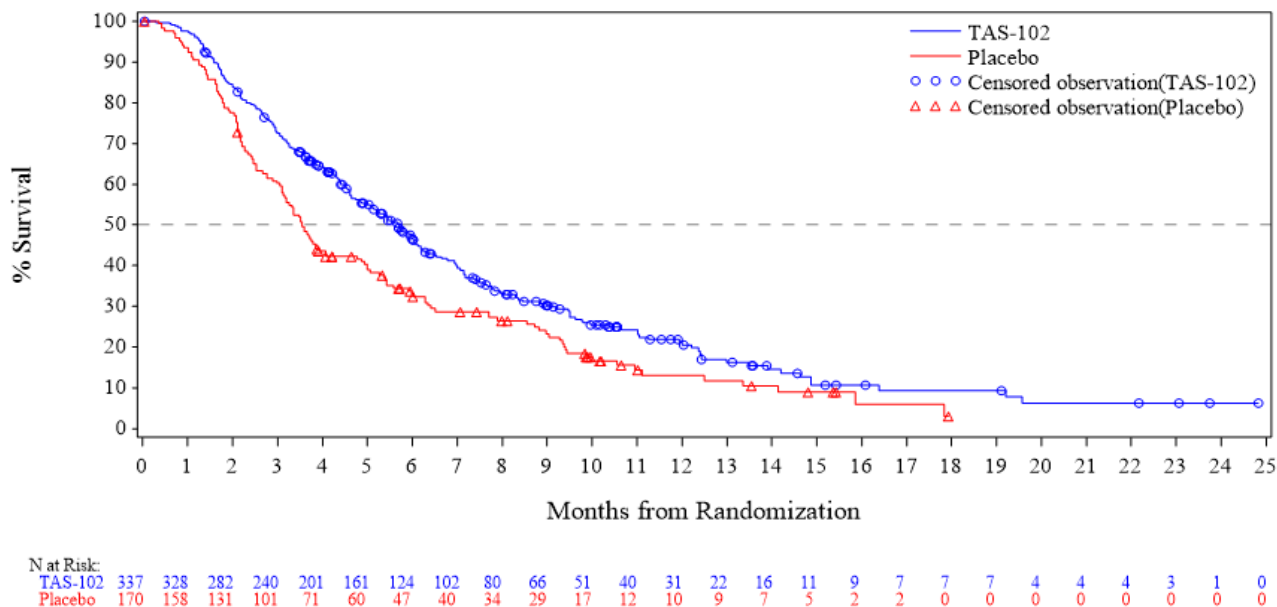
L'âge médian des patients était de 63 ans, 73% des patients étaient des hommes, 70% étaient caucasiens, 16% étaient de type asiatique. Tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion. La localisation de la tumeur primaire était l'estomac (71,0%), la jonction gastro-cœsophagienne (28,6%) ou les 2 (0,4%). Tous les patients étaient au stade métastatique et le nombre médian de lignes de traitement antérieurement reçues pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Presque tous les patients (99,8%) avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, 100% des patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de platine et 90,5% avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de taxane. Environ la moitié des patients (55,4%) avaient préalablement reçu de l'irinotecan, 33,3% avaient préalablement reçu du ramucirumab et 16,6% avaient préalablement reçu une thérapie ciblant HER2.

### **► Critères de jugement principal : survie globale**

L'analyse principale a été réalisée après la survenue du 384<sup>ème</sup> décès observé le 27 mars 2018 (10,6 mois de suivi). A cette date, 244 patients (72,0 %) dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et 140 (82,4 %) dans le groupe placebo, étaient décédés.

La médiane de survie globale a été de 5,7 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) versus 3,6 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 2,1 mois en faveur du groupe LONSURF (HR= 0,69 ; IC<sub>95%</sub> [0,560 ; 0,855]).

Figure 1 : Survie globale dans l'étude TAGS (population en ITT)



#### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :

##### - Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur

La médiane de SSP a été de 2,0 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) versus 1,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence de 0,2 mois (6 jours).

##### - Taux de réponse globale

Un taux de réponse globale (réponse complète ou partielle) a été observé chez 13 patients (4,5 %) dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) dont un patient avec une réponse complète et chez 3 patients (2,1 %) dans le groupe placebo ayant eu une réponse partielle.

La durée médiane de la réponse (complète ou partielle) a été de 3,7 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 3,8 mois pour les 3 patients du groupe placebo ayant eu une réponse partielle.

##### - Taux de contrôle de la maladie

Le taux de contrôle de la maladie a été de 44,1% dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 14,5 % dans le groupe placebo.

##### - Temps de survenue de la détérioration du score PS-ECOG

Le temps médian jusqu'à la détérioration vers un score PS-ECOG  $\geq 2$  a été de 4,3 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 2,3 mois dans le groupe placebo.

## 07.2 Qualité de vie

Dans cette étude en double-aveugle, la qualité de vie (évaluée via deux questionnaires QLQ-C30 et QLQ-STO22) a été un critère exploratoire (absence d'ajustement du risque alpha lié à la multiplicité des analyses). Son analyse a suggéré une absence d'amélioration de la qualité de vie sous LONSURF (trifluridine / tipiracil). Le résumé de ces données est cité ci-après à titre indicatif :

Pour les 2 scores, deux seuils de variation (au moins 5 points et au moins 10 points) ont été pré-spécifiés dans le plan d'analyse statistique ; un seuil d'au moins 5 points correspondant à une variation détectable au sens clinique et d'au moins 10 points à une variation cliniquement pertinente. Le temps médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie globale  $\geq 5$  points a été de 2,6 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 2,3 mois dans le groupe placebo.

Le temps médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie globale  $\geq 10$  points a été de 5,6 mois dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 4,6 mois dans le groupe placebo.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude pivot

Les arrêts de traitement pour EI ont été notés chez 12,8% des patients du groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et chez 16,7% des patients du groupe placebo.

L'incidence des EI graves a été de 42,7% dans le groupe LONSURF et de 41,7% dans le groupe placebo. Ceux reliés au traitement ont été notés dans 11,6% des cas dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et dans 3,6% des cas dans le groupe placebo.

La fréquence des EI de grades  $\geq 3$  a été de 79,7% dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et de 57,7% dans le groupe placebo.

L'incidence des EI de grades  $\geq 3$  reliés au traitement a été de 52,5% dans le groupe LONSURF et de 13,1 % dans le groupe placebo.

Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$  dans au moins un groupe) chez les patients traités par LONSURF (trifluridine / tipiracil) vs placebo été : une neutropénie (34,0% vs aucun), une anémie (19,1 % vs 7,7%), une leucopénie (9,3 % vs aucun), une fatigue (10,1% vs 10,7%), une diminution de l'appétit (8,7% vs 6,5%) et une détérioration de l'état général (6,6% vs 8,9%). Les EI de grades  $\geq 3$  : douleur abdominale (4,2% vs 8,9%) et ascite (3,6% vs 6,5%) ont été rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  uniquement dans le groupe placebo.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR Européen actuellement en vigueur est la version 7.0 approuvée le 25 juillet 2019 par le CHMP dans le cadre de l'extension d'indication pour le cancer gastrique.

Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes sont listés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 : Risques identifiés importants et potentiels et informations manquantes (PGR version 7.0 du 25/07/2019)**

<b>Risques identifiés importants</b>	Myelosuppression Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) Infection Utilisation chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée
<b>Risques identifiés potentiels</b>	Toxicité sur le développement Utilisation chez la femme enceinte et durant l'allaitement
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère Utilisation chez le patient ayant des troubles cardiaques Utilisation chez le patient ayant un statut ECOG > 1

### 7.3.3 Données issues des PSUR

A la date du 4<sup>ème</sup> PSUR (rapport périodique d'évaluation de la tolérance) du 24/03/18, aucune modification n'a été préconisée par le PRAC (le groupe d'experts pour l'évaluation de la tolérance à l'EMA).

Les conclusions du PRAC sur le PSUR N°5 du 25/03/18 au 24/03/19 ne sont pas encore disponibles et aucune modification de l'information produit n'a été proposée par le laboratoire.

### 7.3.4 Données issues du RCP

L'ensemble des modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation par la CT ont été liées à l'octroi de l'extension d'indication dans le traitement du cancer gastrique, à l'intégration des résultats de l'étude de phase I réalisée chez l'insuffisant hépatique et de l'étude in vitro d'induction du chlorhydrate de tipiracil sur les isoformes humains du cytochrome. Les modifications de fréquence des événements indésirables en section 4.8 du RCP sont liées à la réalisation d'une analyse de tolérance poolant notamment les données des études RECOURSE et TAGS :

« Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 30\%$ ) chez les patients recevant Lonsurf sont les neutropénies (54,53% [35,34%  $\geq$  Grade 3]), les nausées (39,34% [1%  $\geq$  Grade 3]), la fatigue (35,32% [4%  $\geq$  Grade 3]), l'anémie (32% [4,312%  $\geq$  Grade 3]). »

## 07.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de LONSURF (trifluridine / tipiracil) ont été évaluées dans une étude (TAGS) de phase III, de supériorité, randomisée, en double versus placebo, chez des patients atteints de cancer gastrique métastatique (incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne) ayant été précédemment traités par au moins deux protocoles de traitement systémique au stade métastatique, incluant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, de platine et de taxane ou d'irinotécan, et si appropriée une thérapie ciblée du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

### ► Efficacité

Un total de 507 patients a été randomisé selon un ratio 2 : 1 pour recevoir LONSURF (n = 337) ou le placebo (n = 170), tous deux associés aux soins de support.

L'âge médian des patients était de 63 ans, 73% des patients étaient des hommes, 70% étaient caucasiens, 16% étaient de type asiatique. Tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance PS-ECOG. La localisation de la tumeur primaire était l'estomac (71,0%), la jonction gastro-œsophagienne (28,6%) ou les 2 (0,4%). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement reçues pour traiter la maladie métastatique était égal à 3.

L'analyse principale a été réalisée après un suivi médian de 10,6 mois. A cette date, 244 patients (72,0%) dans le groupe LONSURF (trifluridine / tipiracil) et 140 (82,4%) dans le groupe placebo, étaient décédés.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 5,7 mois dans le groupe LONSURF versus 3,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,1 mois en faveur du groupe LONSURF (HR= 0,69 ; IC<sub>95%</sub> [0,560 ; 0,855]).

Les résultats sur les critères secondaires analysés sans contrôle du risque alpha n'ont pas de valeur démonstrative et sont cités uniquement à titre documentaire :

- une médiane de survie sans progression de 2,0 mois dans le groupe LONSURF versus 1,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence de 6 jours ;
- un taux de réponse globale (réponse complète ou partielle) de 4,5% dans le groupe LONSURF et de 2,1 % dans le groupe placebo ;
- une durée médiane de réponse de 3,7 mois dans le groupe LONSURF et de 3,8 mois dans le groupe placebo ;
- un taux de contrôle de la maladie de 44,1% dans le groupe LONSURF et de 14,5 % dans le groupe placebo ;
- un temps médian jusqu'à la détérioration vers un score PS-ECOG  $\geq 2$  de 4,3 mois dans le groupe LONSURF et de 2,3 mois dans le groupe placebo.

### ► Tolérance

En termes de tolérance, la principale toxicité relevée sous LONSURF (trifluridine / tipiracil) a été d'ordre hématologique (neutropénie de grades  $\geq 3$  : 34,0% vs aucun sous placebo, anémie : 19,1 % vs 7,7% sous placebo). Par ailleurs, les EI de grades  $\geq 3$  liés au traitement ont été notés chez environ un patient sur deux (52,5%) dans le groupe LONSURF (13,1% dans le groupe placebo).

### ► Discussion

Au vu des données disponibles, issues d'une étude randomisée en double aveugle de supériorité versus placebo chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique en échec à au moins deux lignes de traitement, en bon état général (score PS-COG de 0 ou 1), montrant notamment, une amélioration modeste de la médiane de survie globale de 2,1 mois (critère de jugement principal) et sans amélioration pertinente de la survie sans progression : 6 jours, au prix d'une toxicité non négligeable principalement hématologique, LONSURF (trifluridine / tipiracil) apporte une réponse non optimale au besoin médical non couvert dans cette situation.

## 07.5 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans le cadre du traitement du cancer gastrique métastatique.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

En cas de progression après une chimiothérapie de première ligne (le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine), il a été démontré que le traitement de deuxième ligne prolonge davantage la survie globale et améliore la qualité de vie. La sélection du traitement dépend de la thérapie antérieure et de l'état général du patient. Les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) préconisent l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-vasculaire récepteur du facteur de croissance endothélial ramucirumab seul ou en association au paclitaxel, du paclitaxel, de l'irinotécan ou du docétaxel.

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 2<sup>ème</sup> ligne pourraient être utilisées de manière séquentielle en 3<sup>ème</sup> ligne. La mise à jour de ces recommandations<sup>7</sup> a conduit à intégrer le trifluridine/tipiracil comme traitement de 3<sup>ème</sup> ligne pour les patients dont le score PS 0–1 (grade I, A).

Place de LONSURF dans la stratégie thérapeutique :

**LONSURF en monothérapie est un traitement de 3ème ligne et plus du cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients avec un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1.**

---

<sup>7</sup> eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. Published: 4 November 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2>

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer gastrique et l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer gastrique à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré ;
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'un niveau de preuve acceptable en 3<sup>ème</sup> ligne et plus ;
- ▶ LONSURF (trifluridine / tipiracil) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus du cancer gastrique et l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne au stade avancé.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du cancer gastrique et l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne,
  - du besoin médical qui est considéré comme non couvert,
  - du faible impact démontré sur la mortalité et de l'absence d'effet cliniquement pertinent sur la survie sans progression de la maladie par rapport aux soins de support,
  - de l'absence de donnée démonstrative de qualité de vie,
  - du profil de tolérance (événements indésirables de grades  $\geq 3$  reliés au traitement notés chez environ un patient sur deux)
  - de l'absence de donnée fournie permettant d'évaluer l'impact sur l'organisation des soins (hospitalisations évitées, transfert de prises en charge en consultation),
- LONSURF (trifluridine/tipiracil) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LONSURF est modéré dans la nouvelle indication de l'AMM chez les patients ayant un score PS-ECOG 0-1.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication chez les patients ayant un score PS-ECOG 0-1 et à la posologie de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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  $\geq 3$  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-oesophagienne 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.

## 09.3 Population cible

La population cible de LONSURF dans cette extension d'indication correspond aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) 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.

Le nombre de nouveaux patients hospitalisés pour un diagnostic de cancer gastrique métastatique a été estimé sur la base des données 2018 du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) à 5 302 patients.

A partir des données de cette même base et conformément à l'estimation déduite pour les différentes lignes de traitement par chimiothérapie dans l'avis CYRAMZA en 2015, on relève :

- un pourcentage de traitement estimé à 58% pour une chimiothérapie adjuvante ou de 1<sup>ère</sup> ligne, correspondant à un total de 3075 patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne en 2018.
- Environ la moitié de l'effectif de ces patients reçoit une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement soit 1 500 patients.

Dans la publication de Fanotto et al<sup>8</sup>, 36% des patients (331/868) reçoivent une 3<sup>ème</sup> ligne et ce chiffre est similaire à celui retrouvé dans la publication d'Evesque et al<sup>9</sup>, 2019 (un tiers des cas) malgré les limites méthodologiques (étude monocentrique) notée pour cette dernière publication. De ce fait, nous retenons la proportion d'un tiers pour l'estimation du nombre de patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne, soit environ 500 patients.

Le laboratoire avait proposé des données issues de la publication d'un poster de Manfredi et al<sup>10</sup>. Compte tenu de l'absence d'information sur les raisons d'une sélection restreinte à la fois des centres ayant été recrutés et des patients inclus, ces données préliminaires ne peuvent être retenues.

Prenant en compte l'état général des patients avant l'instauration d'une chimiothérapie par LONSURF, la proportion de patients avec un score PS-ECOG 0-1 est estimée à environ deux tiers de l'effectif, soit environ 350 patients par an.

**Au total, la population cible de LONSURF dans cette extension d'indication est estimée à environ 350 patients par an.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>8</sup> Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G et al. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three Lines of systemic chemotherapy. *Oncologist* 2017;22(12):1463-9

<sup>9</sup> Evesque L, Boussac B, Gal J, Schiappa R, Saint A, Doyen J, et al. PRONOGAST :

Recherche de facteurs pronostiques chez des patients porteurs d'adénocarcinome oesogastrique métastatique après échec de 2 lignes thérapeutiques. JFHOD 2019 – Paris. 21-23/03/2019

<sup>10</sup> Manfredi S, Dior M, Bouche O, Barbieri E, Hautefeuille V, Guillet M, et al. METESTOMACFFCD : Cohorte prospective de cancers de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique métastatiques traités par chimiothérapie, données préliminaires au 15 février 2018



<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 22 avril 2020 Date d'adoption : 29 avril 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>LONSURF 15 mg / 6,14 mg, comprimé pelliculé</u> B/20 (CIP : 34009 300 577 7 3) B/60 (CIP : 34009 300 577 9 7) <u>LONSURF 20 mg / 8,19 mg, comprimé pelliculé</u> B/20 (CIP : 34009 300 578 0 3) B/60 (CIP : 34009 300 578 2 7)
<b>Demandeur</b>	LES LABORATOIRES SERVIER
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date de l'AMM initiale : 25/04/2016 (procédure centralisée) Extension d'indication et modifications des conditions d'inscription le 03/09/2019 (objets de l'évaluation)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
<b>Classification ATC</b>	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01BC59 Trifluridine en association

**Score PS-ECOG**

Le score, évalué par l'investigateur, comporte 5 niveaux de 0 à 5 au maximum, qui inclut les statuts suivants : 0, une activité normale sans limitation ; 1, une activité limitée avec la possibilité de se déplacer seul et de produire un travail léger ; 2, un patient ambulatoire, capable de prendre soin de lui-même mais incapable d'avoir des activités de travail d'intensité légère ; 3, patient capable de prendre soin de lui-même de façon limitée, alité ou assis sur une chaise plus de 50% du temps éveillé ; 4, patient complètement invalide, incapable de prendre soin de lui-même, alité ou assis sur une chaise la totalité du temps ; 5, patient décédé.