

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Trifluridine/tipiracil

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

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Cancer colorectal
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le périmètre restreint : patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (score ECOG 0-1) précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR.

Place dans la stratégie thérapeutique	LONSURF en association au bevacizumab est un traitement de troisième ligne et plus du cancer colorectal métastatique.
Service médical rendu (SMR)	Modéré dans le périmètre restreint : patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (score ECOG 0-1) précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR. Le SMR est insuffisant dans le reste du périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> – les données d'une étude comparative ayant démontré une supériorité de l'association bevacizumab/LONSURF sur la monothérapie par LONSURF en termes de survie globale et de survie sans progression (différence de médiane d'environ 3 mois pour chacun des critères), – les limites sur la lecture des résultats de cette étude du fait d'un non traitement de plus d'un quart des patients (28%) du groupe comparateur par bevacizumab dans les lignes antérieures, alors que celui-ci était déjà recommandé en pratique clinique,

- l'absence de données dans la population avec un score ECOG > 1,
- l'impossibilité de tirer de conclusion sur la qualité de vie (critère exploratoire),
- les données de comparaison de l'étude SUNLIGHT permettant de retenir un avantage de l'ajout du bevacizumab au LONSURF mais en aucun cas l'apport de ce dernier dans ce contexte,
- l'absence de données de comparaison robustes par rapport au régorafénib,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, LONSURF en association au bevacizumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Population cible	La population cible est estimée entre 4 115 et 6 171 patients par an.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité :	9
Etude pivot SUNLIGHT	9
3.2.1 Méthode	9
3.2.2 Résultats, population FAS	12
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Lonsurf est indiqué en association au bevacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	trifluridine/tipiracil (L01BC59) LONSURF 15 mg/6,14 mg, comprimé pelliculé – 2 plaquettes thermoformées aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 300 577 7 3) – 6 plaquettes thermoformées aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 300 577 9 7) LONSURF 20 mg/8,19 mg, comprimé pelliculé – 2 plaquettes thermoformées aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 300 578 0 3) – 6 plaquettes thermoformées aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 300 578 2 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Les Laboratoires Servier (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 25/04/2016 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication (traitement du cancer gastrique métastatique) et modifications des conditions d'inscription (traitement du cancer colorectal métastatique en monothérapie) le 03/09/2019 – Extension d'indication (traitement du cancer colorectal métastatique en association au bevacizumab) le 26/07/2023 Spécificités : – PGR Européen (version 10.0 du 14/06/2023) – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Chez l'adulte, la dose initiale recommandée, en monothérapie ou en association au bevacizumab, est 35 mg/m ² /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 jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4). Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un agent anti-néoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil.</p> <p>Il ne s'agit pas du 1er de la CPT.</p> <p>L'information sur le CPT peut se retrouver au début du paragraphe 5.1 du RCP</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Cette spécialité est prise en charge dans la population de l'AMM en Allemagne.</p> <p>Une demande de prise en charge est en cours au Royaume-Uni, pays-bas, Espagne et Italie.</p> <p>Aux Etats-Unis, LONSURF (trifluridine/tipiracil) dispose d'une AMM avec un libellé superposable à celui validé par l'EMA : « LONSURF, en monothérapie ou en association avec le bevacizumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR. »</p>
Autres indications de l'AMM	<p>LONSURF (trifluridine/tipiracil) est également indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « En monothérapie chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique : <ul style="list-style-type: none"> • précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, • ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements » – « Dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) [...] » <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué LONSURF (trifluridine/tipiracil) en monothérapie dans l'indication du cancer colorectal métastatique et lui a octroyé un SMR faible chez les ECOG 0-1, un SMR insuffisant chez les ECOG > 1 et un ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 09/11/2016)</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer colorectal est une tumeur maligne du côlon ou du rectum. Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne (polype adénomateux). La durée de transformation d'un polype en cancer

est estimée de 5 à 10 ans¹. Un diagnostic précoce, par exemple à l'occasion d'un examen de dépistage, est associé à un excellent pronostic avec un taux de guérison très élevé (9 cas sur 10)².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le cancer colorectal évolue fréquemment sans symptôme avant-coureur. Il est généralement diagnostiqué à la suite de l'apparition de signes fonctionnels digestifs (rectorragies, melæna, syndrome rectal, douleurs abdominales, modifications du transit abdominal, etc.), de signes généraux (amaigrissement inexpliqué, asthénie, fièvre, etc.), de signes physiques (masse abdominale, etc.) ou de signes biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, etc.)¹. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme³.

En cas de progression métastatique, les patients peuvent présenter des symptômes liés aux métastases. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les ganglions lymphatiques régionaux, le foie, les poumons et le péritoine⁴.

Sur la base de résultats d'essais cliniques, la survie globale médiane des patients atteints de cancer colorectal métastatique est estimée à environ 30 mois avec un taux de survie à 5 ans de 60 %⁵. Hors essais cliniques la survie globale est d'environ 12 mois dans la population totale et de 15 mois chez les patients ayant reçu un traitement systémique⁶.

Épidémiologie

Le cancer colorectal représente 10,0 % des cancers dans le monde et 9,4 % des décès par cancer⁷. En France, c'est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes et le 2^{ème} chez les femmes avec une estimation à 418 491 cas en 2017 et 47 582 nouveaux cas en 2023. En termes de mortalité, il s'agit de la 2^{ème} cause de décès par cancer chez les hommes et la 3^{ème} chez les femmes, avec une estimation à 17 117 décès en 2018³.

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas^{8,9}. Environ 15 - 30 % des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie¹⁰.

¹ HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve

² Institut Curie – Le cancer colorectal. Disponible sur : [Le cancer colorectal | Institut Curie](#)

³ Panorama des cancers en France - INCa - édition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

⁴ Macrae et al. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate. 2020

⁵ Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016

⁶ Hamers PAH et al. Informing metastatic colorectal cancer patients by quantifying multiple scenarios for survival time based on real-life data. Int J Cancer. 2021

⁷ Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021

⁸ Crooke, H., et al., Estimating 1- and 5-year relative survival trends in colorectal cancer (CRC) in the United States: 2004 to 2014. Journal of Clinical Oncology, 2018.

⁹ Phelip JM et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR). Dig Liver Dis. 2024.

¹⁰ A Cervantes et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porte en premier lieu sur l'évaluation du caractère résecable ou non résecable de la tumeur primitive et des métastases. Les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁰ et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)⁹ distinguent les patients résecables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résecabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résecables et probablement jamais résecables).

Chez les patients résecables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie périopératoire (pré et post-opératoire), notamment le protocole FOLFOX (oxaliplatine + 5-FU).

Chez les patients non résecables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées anti-EGFR/ anti-VEGF en association à une chimiothérapie est recommandée en 1^{ère} ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) dégradé, insuffisance cardiaque). Le choix devra tenir compte du statut RAS, BRAF, MSI/dMMR et de la latéralité de la tumeur primitive. Les principaux protocoles de chimiothérapies recommandés (LV5FU2, capécitabine, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFIRINOX, XELOX) comportent systématiquement une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine).

Le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints d'un CCRm dépend des traitements reçus en 1^{ère} ligne ainsi que du statut mutationnel des tumeurs. Il repose principalement sur une chimiothérapie le plus souvent associée à une thérapie ciblée par un anti-EGFR ou un anti-VEGF.

En cas de progression sous chimiothérapie cytotoxique (5FU et irinotecan et oxaliplatine) et sous Ac anti-EGFR si RAS WT et Ac anti-VEGF, si le patient conserve un bon état général (PS ECOG 0 ou 1), les recommandations du TNCD citent trois options : deux monothérapies LONSURF (trifluridine/ tipiracil) ou STIVARGA (regorafenib) sans argument scientifique solide pour privilégier l'une ou l'autre de ces 2 molécules ainsi que l'association du trifluridine tipiracil + bevacizumab.

En cas de mutation BRAF, l'option BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab est à privilégier¹¹.

Malgré ces thérapeutiques disponibles, le pronostic du CCRm à partir de la 2^{ème} ligne reste mauvais avec une médiane de survie globale de 6 mois¹².

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de LONSURF (trifluridine/ tipiracil) en association au bevacizumab sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes atteints d'un CCR métastatique précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

¹¹ BRAFTOVI – Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2020 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18782_BRAFTOVI_PIC_EI_AvisDef_CT18782.pdf

¹² 5 mois dans le groupe placebo et soins de support de l'étude pivot régorafénib

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
STIVARGA (régorafénib) Bayer Santé	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.	14/05/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Faible chez les patients dont le score de performance est 0-1 - Insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1 	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.
LONSURF (trifluridine / tipiracil) Les Laboratoires Servier	<p>Lonsurf est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	09/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> - Faible chez les patients dont le score de performance est 0-1 - Insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1 	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab repose sur **les données issues de l'analyse principale de l'étude clinique pivot de phase III SUNLIGHT (NCT04737187) devant inclure 490 patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique non résécable et réfractaire à un maximum de 2 protocoles de traitement anti-cancéreux.**

Il s'agit d'une étude multicentrique comparative, randomisée, en ouvert, **dont l'objectif principal était d'évaluer le trifluridine/tipiracil en association au bevacizumab vs trifluridine/tipiracil en monothérapie.**

Par ailleurs la firme a déposé des données de comparaison indirecte sous forme d'une méta-analyse en réseau qui sera citée dans ce document.

3.2 Synthèse des données d'efficacité :

Etude pivot SUNLIGHT

3.2.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée (1 :1), ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du trifluridine/tipiracil en association au bevacizumab par rapport à trifluridine/tipiracil en monothérapie en termes de survie globale (SG) chez des patients adultes **atteints d'un CCR non résécable métastasé et en échec ou intolérants à un maximum de 2 protocoles de traitement anti-cancéreux.**

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 18 ans ou plus ;
- Un adénocarcinome colorectal (confirmé par histologie) non résécable métastasé ;
- Un statut RAS déterminé (sauvage/ mutant) ;
- Avoir précédemment reçu au maximum 2 protocoles de traitements anti-cancéreux pour un CCR avancé, en échec ou intolérants à leur dernier traitement :
 - Ces chimiothérapies devaient inclure fluoropyrimidine, irinotécan, oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF et/ou, pour les patients de type RAS sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR.
 - Une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante pouvait être comptée comme un traitement anti-cancéreux antérieur pour CCR au stade avancé si le patient avait rechuté pendant ou dans les 6 mois après la fin de ce traitement.

Ne pouvaient être inclus, les patients avec :

- Un traitement anti-cancéreux, chirurgie majeure ou radiothérapie reçu(s) dans les 4 semaines avant l'inclusion ;
- Des événements indésirables (EI) non résolus de grade Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE version 5.0) supérieur ou égal à 3 attribués aux traitements précédents (excepté pour l'alopecie et la pigmentation de la peau) ;
- Un traitement antérieur par LONSURF (trifluridine/ tipiracil).

Déroulement de l'étude

L'étude a débuté le 25/11/2020 (1^{er} patient inclus). Cette étude a été conduite dans 13 pays (28 patients ont été inclus en France).

L'extraction des données a eu lieu :

- Pour l'analyse « clinique » : le 05/07/2022,
- Pour l'analyse de « la survie », après l'observation de 331 événements de décès : le 19/07/2022.

Traitements reçus

Les 492 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe trifluridine/tipiracil + bevacizumab (n = 246)** : trifluridine/tipiracil (dose initiale de 35 mg/m²) administré par voie orale, deux fois par jour, aux jours J1 à J5 et aux jours J8 à J12 de chaque cycle de 28 jours en association au bevacizumab (5 mg/kg) administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (aux jours J1 et J15) de chaque cycle de 4 semaines (posologies de l'AMM) ;
- **Groupe trifluridine/tipiracil (n = 246)** : trifluridine/tipiracil (dose initiale de 35 mg/m²) administré par voie orale, deux fois par jour, aux jours J1 à J5 et aux jours J8 à J12 de chaque cycle de 28 jours (posologie de l'AMM).

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Bevacizumab en monothérapie n'était pas autorisé.

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants :

- La région géographique (Amérique du nord, l'Europe et le reste du monde) ;
- Le temps depuis le premier diagnostic de métastase (< 18 mois, ≥ 18 mois) ;
- Statut RAS (sauvage ou mutant).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) sur la population ITT (population FAS), définie par le délai entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes. Les patients en vie à la date de leur dernier contact confirmé comme vivant ou à la date du cut-off pour la SG étaient censurés.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1 ou la date de décès toutes causes.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population d'analyse

Population Full Analysis Set (FAS) : définie comme l'ensemble des 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 (Safety Set [SS]) : définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de LONSURF (analyse selon le traitement effectivement reçu lors de l'étude). Cette population a été utilisée pour toutes les analyses de tolérance.

Population de l'étude (Full Analysis Set, FAS ; n = 492)

659 patients ont donné leur consentement pour être inclus dans l'étude et ont été sélectionnés. Parmi eux, 167 (25,3 %) n'ont pas été inclus en raison de critères d'éligibilité non remplis (24,3 %) ou d'un retrait de consentement (1,1 %). Le critère d'éligibilité non rempli était principalement 'un maximum de 2 protocoles de traitements anti-cancéreux pour un CCR avancé, en échec ou intolérants à leur dernier traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion - Population Full Analysis Set (source : rapport d'étude clinique CL3-95005-007)

	TFD/TPI + bevacizumab (N = 246)	TFD/TPI (N = 246)	Total (N = 492)
Age, ans			
Médiane	62,0	64,0	63,0
Min – Max	20,0 – 84,0	24,0 – 90,0	20,0 – 90,0
Sexe, n (%)			
Homme	122 (49,6)	135 (54,5)	256 (52,0)
Femme	124 (50,4)	112 (45,5)	236 (48,0)
Score PS-ECOG, n (%)			
0	119 (48,4)	106 (43,1)	225 (45,7)
1	127 (51,6)	139 (56,5)	266 (54,1)
2	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Site primitif de la maladie, n (%)			
Cancer du colon	180 (73,2)	181 (73,6)	361 (73,4)
Cancer du rectum	66 (26,8)	65 (26,4)	131 (26,6)
Localisation de la tumeur, n (%)			
Droite ¹	62 (25,2)	77 (31,3)	139 (28,3)
Gauche ²	184 (74,8)	169 (68,7)	353 (71,8)
Temps depuis le diagnostic de la 1ère métastase (facteur de stratification) selon le eCRF, mois			
< 18 mois, n (%)	104 (42,3)	105 (42,7)	209 (42,5)
≥ 18 mois, n (%)	142 (57,7)	141 (57,3)	283 (57,5)
Statut RAS (facteur de stratification) selon le eCRF			
Mutant	171 (69,5)	170 (69,1)	341 (69,3)
Sauvage	75 (30,5)	76 (30,9)	151 (30,7)
Non évaluable	0	0	0
Nombre de protocoles de traitement antérieurs au stade métastatique³, n (%)			
1	11 (4,5)	15 (6,1)	26 (5,3)
2	229 (93,1)	224 (91,1)	453 (92,1)
≥ 3	6 (2,4)	7 (2,9)	13 (2,6)
Traitements antérieurs au stade métastatique⁴, n (%)			
Fluoropyrimidine	246 (100)	246 (100)	492 (100)
Irinotecan	246 (100)	245 (99,6)	491 (99,8)
Oxaliplatine	241 (98,0)	243 (98,8)	484 (98,4)
Anticorps monoclonal anti-VEGF	178 (72,4)	176 (71,5)	354 (72,0)
Anticorps monoclonal anti-EGFR [(patients RAS type sauvage (selon investigateur)]	67 (94,4)*	66 (93,0)*	133 (93,7)*

N : nombre de patients total dans chaque groupe ; n : nombre de patients concernés ; % calculé ainsi : (n*100/N), sauf (*) basé sur le nombre de patients pour lesquels le statut RAS était de type sauvage ; DS : déviation standard ;

¹ côlon droit (y compris le côlon ascendant, le cæcum, l'appendice et la flexion hépatique) ou transversal ou autre (y compris les tumeurs multiples des deux côtés)

² côlon gauche (y compris le côlon descendant, le côlon sigmoïde, la flexion splénique et le segment rectosigmoïde) ou rectum

³ Protocole de traitement antérieur (a) donné dans une indication palliative ou (b) donné dans une indication adjuvante ou néoadjuvante et avec une progression pendant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement médicamenteux.

Note : un traitement antérieur administré dans une indication adjuvante ou néoadjuvante et dont la progression s'est produite avant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement a été comptabilisé à la fois comme un traitement antérieur adjuvant ou néoadjuvant et comme un traitement antérieur métastatique.

⁴ Comprend tous les protocoles antérieurs de traitement anticancéreux (néoadjuvant, adjuvant, métastatique).

A l'inclusion, un total de 492 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir LONSURF en association au bevacizumab (N = 246) ou LONSURF en monothérapie (N = 246).

Les caractéristiques à l'inclusion étaient globalement équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 63 ans (min - max : 20 à 90), avec 44% ≥ 65 ans et 12% ≥ 75 ans. 52% des patients étaient des hommes.

Concernant les caractéristiques de la maladie, 46% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 54% un indice de performance ECOG de 1. Tous les patients avaient un CCR métastatique non résécable. La localisation première de la maladie était le côlon pour 73% des patients ou le rectum pour 27%. Dans l'ensemble, 71 % des patients avaient une tumeur avec la mutation RAS et 93,47% des patients avait un statut BRAF de type sauvage.

Concernant les traitements reçus, 92 % des patients avaient préalablement reçu deux protocoles de traitement anticancéreux pour un CCR au stade avancé, 5 % en avaient reçu un et 3 % en avaient reçu plus de deux. Tous les patients avaient préalablement reçu de la fluoropyrimidine, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine et 94 % des patients présentant une tumeur de type RAS sauvage avaient déjà reçu un anticorps monoclonal anti-EGFR. **A noter que, seuls 72 % des patients avaient préalablement reçu un anticorps monoclonal anti-VEGF alors qu'il était recommandé.**

Suite à une demande de l'ANSM, un amendement au protocole a été effectué pour la France. Il exigeait un traitement avec un anticorps monoclonal anti-VEGF pour tous les patients inclus avant l'entrée dans l'étude (bevacizumab, ramucirumab). Cependant, 4 des 28 patients français ont reçu uniquement de l'aflibercept qui n'est pas un anticorps monoclonal mais une protéine de fusion soluble. Dans la mesure où l'aflibercept possède un effet anti-VEGF, il a été considéré que le critère d'inclusion anticorps monoclonal anti-VEGF avant l'entrée dans l'étude a été respecté pour ces patients ; aucune déviation majeure n'a été prise en compte pour ces 4 patients.

Concernant l'exposition au traitement, la durée médiane du traitement a été de 5 mois dans le groupe LONSURF-bevacizumab et de 2 mois dans le groupe LONSURF.

3.2.2 Résultats, population FAS

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse prévue au protocole (cut-off du 19/07/2022), après un suivi médian de 14,1 mois et la survenue de 331 décès, le traitement par trifluridine/tipiracil – bevacizumab a démontré une supériorité en termes de SG par rapport au traitement par trifluridine/tipiracil en monothérapie avec **une différence absolue des médianes de 3,3 mois (SG médiane de 10,8 mois vs. 7,5 mois, HR = 0,61 ; IC_{95%}[0,49 ; 0,77] ; p < 0,001).**

L'effet démontré persiste sur l'analyse de sensibilité non stratifiée avec un HR de 0,62 (IC_{95%}[0,50 ; 0,77] ; p < 0,001).

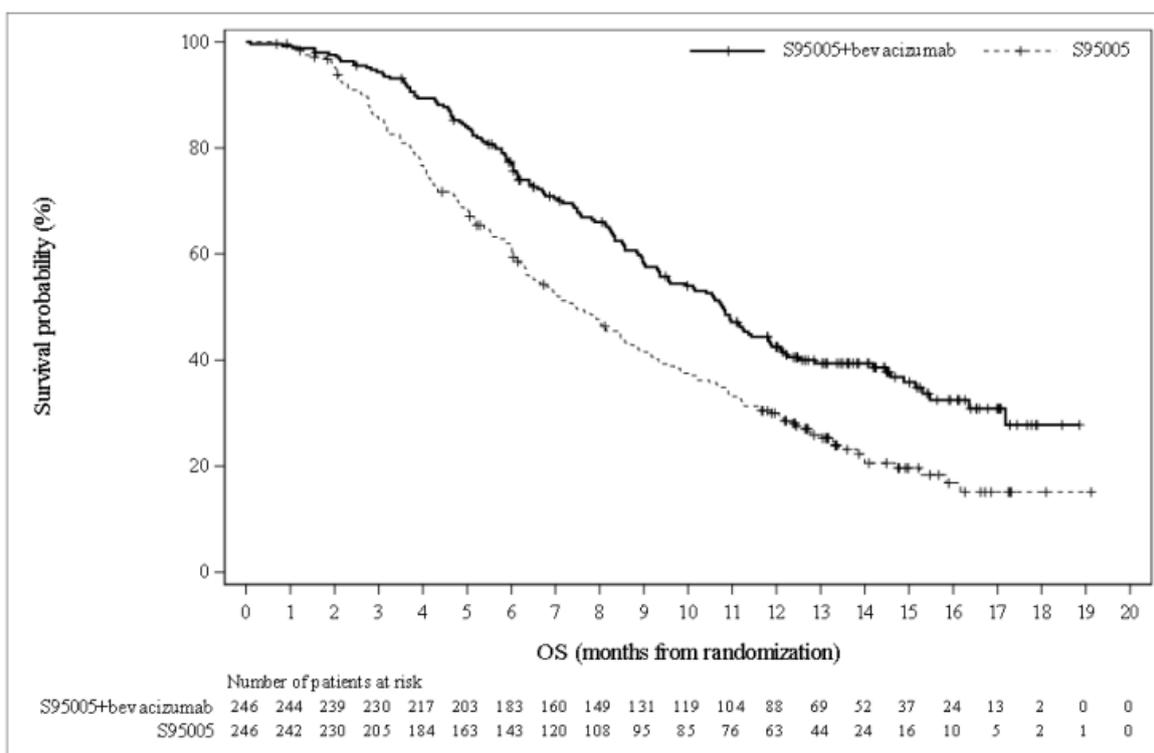


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie Globale (population FAS) - Etude SUNLIGHT

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (hiérarchisation)

L'association trifluridine/tipiracil – bevacizumab a été supérieure au trifluridine/tipiracil en monothérapie sur la survie sans progression selon l'investigateur : 5,6 mois vs 2,4 mois : HR = 0,44 (IC_{95%} [0,36 ; 0,54] ; p < 0,001).

Il y a eu un nombre plus important de censures dans le bras trifluridine/tipiracil – bevacizumab (40, 16,3%) que dans le bras trifluridine/tipiracil (10, 4,1%), ce qui limite l'interprétation des résultats.

Les analyses de sensibilité sur la SSP réalisées ont été : test du Log-rank non stratifié / test considérant comme un événement de la SSP la progression clinique de la maladie ou un nouveau traitement anticancéreux / test considérant comme un événement de la SSP un nouveau traitement anticancéreux ou au moins 2 évaluations tumorales consécutives non réalisées.

Pour chacune de ces analyses, le HR a été de 0,44 ; ce qui est cohérent avec l'analyse principale de la SSP.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude à l'aide de 2 questionnaires : QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Données de comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni une méta-analyse en réseau ayant comparé LONSURF + bevacizumab en termes de SG et SSP aux autres stratégies disponibles avec 2 scénarios : 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne. Cependant, des limites doivent être soulignées :

1/ la description des critères d'inclusion ainsi que celles des populations d'inclusions montrent une forte hétérogénéité, particulièrement sur le nombre de lignes de traitement [entre 1 et ≥ 2], sur le score ECOG et sur le pourcentage de patients avec mutation KRAS. Contrairement à l'essai SUNLIGHT qui a presque exclusivement inclus des patients en 3^{ème} ligne, les autres essais ont des populations plus hétérogènes et beaucoup ont un pourcentage non négligeable de patients en 5^{ème} ligne. Ces différences en termes de facteurs pronostiques ou de modificateurs d'effet traitement sont finalement très peu discutées dans le rapport de synthèse de la méta-analyse en réseau. La différence en termes de nombre de lignes de traitements antérieures est abordée en restreignant la méta-analyse aux 8 essais ayant inclus en 3^{ème} ligne ou plus.

2/ bien que les recommandations notamment celles de l'ESMO préconisent l'utilisation du cetuximab et du panitumumab uniquement pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) dont les tumeurs sont de type sauvage KRAS/NRAS/BRAF, ces caractéristiques des patients n'ont pas été rapportées dans tous les essais évaluant des schémas contenant du cetuximab ou du panitumumab, et les données disponibles indiquent qu'au moins certains essais n'ont pas administré le cetuximab ou le panitumumab conformément aux recommandations. Etant donné que les patients atteints de CCRm dont les tumeurs qui présentent des mutations KRAS/NRAS/BRAF ont peu de chances de répondre au cetuximab ou au panitumumab, les essais évaluant des traitements contenant du cetuximab ou du panitumumab chez des patients présentant des statuts de biomarqueurs mixtes ou mutés peuvent faire état d'une efficacité inférieure à l'efficacité optimale, qui pourrait ne pas refléter l'efficacité réelle de ces traitements lorsqu'ils sont administrés conformément aux recommandations thérapeutiques.

3/ la définition du critère d'évaluation hétérogène dans les études : 8 essais dont la survie sans progression (PFS) a été évaluée uniquement par les investigateurs, 2 essais avec une évaluation centralisée et 5 essais n'avaient pas de définition de la PFS.

Au total, compte tenu des limites soulevées notamment sur l'hétérogénéité clinique qui remet en cause l'hypothèse de transitivité, sur la géométrie du réseau qui ne permet pas de vérifier l'absence d'incohérence, les analyses présentées n'apportent pas d'élément fiable sur le bénéfice de l'association trifluridine/tipiracil + bevacizumab versus les autres traitements de troisième ligne du cancer colorectal métastatique.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des PSUR

A la date du 7^{ème} PSUR (rapport périodique d'évaluation de la tolérance) du 12/06/23, le trifluridine/tipiracil est commercialisé depuis 2014 et est approuvé dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer gastrique dans plus de 82 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au trifluridine/tipiracil à la date du présent PSUR était d'environ 321 543 patients et aucun nouveau problème majeur de sécurité n'a été identifié. Selon l'EPAR, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié et les données d'innocuité se sont avérées conformes au profil de tolérance connu du médicament marqué par une myélosuppression (neutropénie, anémie) et une toxicité gastro-intestinale (nausée).

Données issues de l'étude pivot

Dans la population SS de l'étude SUNLIGHT, à la date du gel de la base pour l'analyse clinique (gel de base : 05/07/2022), 246 patients avaient été exposés à trifluridine/tipiracil – bevacizumab avec une durée d'exposition médiane d'environ 5 mois (min – max : 0,1 – 18,5).

La majorité des patients ont eu un effet indésirable (EI), l'incidence (98%) a été similaire dans les deux groupes étudiés. Le taux d'EI lié au traitement a été plus important dans le groupe trifluridine/tipiracil – bevacizumab (90,7% vs 81,3%).

Les EI les plus fréquents (> 20%) étaient la neutropénie (62,2% vs. 51,2%), la nausée (37% vs. 27,2%), l'anémie (28,9% vs. 31,7%), l'asthénie (24,4% vs. 22,4%), la fatigue (21,5% vs. 16,3%), la diarrhée (20,7% vs. 18,7%) et une réduction de l'appétit (20,3% vs. 15,4%). Sauf pour l'anémie, ces EI survenaient avec un taux plus important dans le bras trifluridine/tipiracil – bevacizumab.

L'incidence des EI de grade ≥ 3 a été de 72,4% dans le groupe trifluridine/tipiracil – bevacizumab et de 69,5% dans le groupe trifluridine/tipiracil en monothérapie. Parmi les EI de grade ≥ 3 liés au traitement, l'hypertension a été rapportée avec une différence > 2% entre les deux bras étudiés, 4,1% vs. 0%, elle était principalement liée au bevacizumab. La fréquence des EIS et des EIG a été plus importante chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans.

L'incidence des EI graves (EIG) a été respectivement de 24,8% (n = 61/246) versus 31,3% (n = 77/246).

La fréquence des EI ayant entraîné un arrêt de traitement a été de 12,6% dans les deux groupes évalués. Dans le groupe trifluridine/tipiracil – bevacizumab, 14,6% des patients ont arrêté le traitement par bevacizumab suite à un EI. Les raisons les plus fréquentes étaient l'asthénie, la douleur, la dilatation biliaire, la jaunisse, l'augmentation de la bilirubine sanguine et la diminution de l'appétit (3,3% chacun).

A la date du gel de base pour l'analyse clinique, il y a eu 323 décès, 59,4% dans le groupe trifluridine/tipiracil – bevacizumab et 72% dans le groupe trifluridine/tipiracil en monothérapie. Le taux d'EI entraînant un décès a été de 5,3% versus 11%, ils étaient principalement liés à la progression de la maladie.

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LONSURF (trifluridine/tipiracil) (version 11.0, 07/03/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Utilisation chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère
Risques importants potentiels	– Toxicité sur le développement – Utilisation chez la femme enceinte
Informations manquantes	– Utilisation chez le patient ayant un statut ECOG > 1

3.4 Données d'utilisation

Etude PROMETCO (NCT03935763)

Il s'agit d'une étude de cohorte non interventionnelle prospective de vie réelle sur une population de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités par deux lignes de chimiothérapie. A la fin des inclusions (31 octobre 2022), 738 patients sur 96 sites repartis dans 18 pays ont été inclus.

Le rapport final de cette étude est attendu pour septembre 2024.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude clinique interventionnelle en cours ou à venir dans le cadre du traitement du cancer colorectal métastatique.

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
A Real World Evidence Prospective Cohort Study in the Management of Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical and Patient Perspective		
DIM-95005-001 (PROMETCO)	Study design : Non-interventional prospective cohort study. Study objectives : To provide real world data on treatment patterns, associated effectiveness and safety, and impact on patients with mCRC after two disease progressions. The study might further characterize the safety profile of Lonsurf with respect to the area of missing information "Use in patients in worse condition than ECOG 0-1".	Soumission du rapport final : Septembre 2024.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab a démontré sa supériorité par rapport à LONSURF (trifluridine/tipiracil) en monothérapie dans une étude comparative randomisée, en ouvert (SUNLIGHT) conduite chez 492 patients atteints de cancer colorectal métastatique non résecable et réfractaire à un maximum de 2 protocoles de traitement anti-cancéreux comprenant une fluoropyrimidine, l'irinotécan, l'oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF et/ou, pour les patients de type RAS sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR.

L'analyse a démontré un bénéfice de LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab versus LONSURF (trifluridine/tipiracil) en monothérapie sur la survie globale (critère de jugement principale) et de survie sans progression (critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha) :

- Survie globale médiane : 10,8 mois vs. 7,5 mois, soit une différence de 3,3 mois (HR = 0,61 ; IC_{95%}[0,49 ; 0,77] ; p < 0,001).
- Survie sans progression médiane : 5,6 mois vs. 2,4 mois, soit une différence de 3,2 mois (HR = 0,44 ; IC_{95%}[0,36 ; 0,54] ; p < 0,001).

Le profil de sécurité a été marqué par une myélosuppression (neutropénie, anémie) ainsi qu'une toxicité gastro-intestinale (nausée). L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été respectivement de 72,4% et de 69,5%. La tolérance du trifluridine/tipiracil en association au bevacizumab a été similaire à celle du trifluridine/tipiracil en monothérapie sauf pour une incidence plus importante de neutropénies.

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- 25% des patients identifiés ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude, notamment pour le critère maximum de 2 protocoles de chimiothérapie ; les patients inclus sont donc très sélectionnés avec notamment un score de performance de 0 ou 1. Il n'y a pas de donnée chez les patients ayant un statut ECOG > 1 ;

- Plus d'un quart (28%) des patients de l'étude n'avaient pas reçu antérieurement un anti-VEGF (bevacizumab) alors qu'il était recommandé. Cela introduit un biais en faveur du bras expérimental ;
- Il persiste des incertitudes sur la représentativité des patients de l'étude par rapport à la population ciblée par l'indication ;
- Par ailleurs, l'étude a été menée en ouvert et la survie sans progression n'a pas été évaluée par un comité indépendant (CRI), limitant l'interprétation de ce critère d'imagerie ;
- La qualité de vie était un critère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère ;
- le profil de tolérance de cette association : incidence des événements sévères (grades ≥ 3) notée chez près de trois quart des patients (72,4%). La fréquence des événements indésirables de grades ≥ 3 et les EI graves a été plus importante chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans.
- La Commission souligne que les données de comparaison de l'étude SUNLIGHT permettent de retenir un avantage de l'ajout du bevacizumab à LONSURF mais en aucun cas l'apport de ce dernier dans ce contexte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de l'association bevacizumab/LONSURF (trifluridine/tipiracil) sur la morbi-mortalité par rapport au LONSURF en monothérapie mais un impact supplémentaire éventuel par rapport au régorafenib (STIVARGA) n'a pas été évalué. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab est un traitement de 3^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique non résécable et réfractaire à un traitement comprenant une fluoropyrimidine, l'irinotécan, l'oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF et pour les patients de type RAS sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR, au même titre que LONSURF (trifluridine/tipiracil) en monothérapie.

De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1 , il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance ECOG est de 0-1.

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à STIVGARA (regorafenib), un comparateur cliniquement pertinent et disponible lors de la conduite de l'étude SUNLIGHT, ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de

LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer colorectal métastatique est une affection grave engageant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste du fait :
 - des incertitudes relevées à la lecture des résultats de l'essai avec notamment plus d'un quart des patients du bras comparateur n'ayant pas bénéficié du bevacizumab lors des lignes antérieures alors que celui était recommandé en pratique clinique,
 - du profil de tolérance de cette association (incidence des événements sévères (grades \geq 3) notée chez près de trois quart des patients (72,4%).
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ce stade de la maladie (cf. rubrique 5.2).
- Il s'agit d'un traitement de troisième ligne et plus.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré pour l'association du bevacizumab au LONSURF sur la morbi-mortalité par rapport au LONSURF en monothérapie mais un impact supplémentaire éventuel par rapport au régorafenib n'a pas été évalué. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

LONSURF (trifluridine/tipiracil) en association au bevacizumab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LONSURF en association au bevacizumab est modéré dans l'indication restreinte : patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (score ECOG 0-1) précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR. Dans le reste du périmètre de l'AMM, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données d'une étude comparative ayant démontré une supériorité de l'association bevacizumab/LONSURF sur la monothérapie par LONSURF en termes de survie globale et de survie sans progression (différence de médiane d'environ 3 mois pour chacun des critères),
- les limites sur la lecture des résultats de cette étude du fait d'un non traitement de plus d'un quart des patients (28%) du groupe comparateur par bevacizumab dans les lignes antérieures, alors que celui-ci était déjà recommandé en pratique clinique,
- l'absence de données dans la population avec un score ECOG > 1,
- l'impossibilité de tirer de conclusion sur la qualité de vie (critère exploratoire),
- les données de comparaison de l'étude SUNLIGHT permettant de retenir un avantage de l'ajout du bevacizumab au LONSURF mais en aucun cas l'apport de ce dernier dans ce contexte,
- l'absence de données de comparaison robustes versus régorafénib,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, LONSURF en association au bevacizumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de LONSURF (trifluridine/tipiracil), en association au bevacizumab, est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR en cas de RAS sauvage.

Selon le Panorama des cancers en France (INCA)³, le nombre de cas incidents atteints d'un cancer colorectal est estimé à 47 582 patients en 2023.

La proportion de patients métastatiques dès le diagnostic ou devenant métastatiques par la suite est estimée entre 40% et 60% (métastases synchrones dans 25% des cas)⁹ soit entre 19 033 et 28 550 patients par an.

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, il a été estimé qu'une chimiothérapie de première ligne est débutée chez 65,5% des patients présentant un cancer colorectal métastatique¹³, ce qui représente 12 467 à 18 700 patients par an. Parmi les patients traités par une chimiothérapie, 33% reçoivent au moins trois lignes de traitement¹³, 4 115 à 6 171 patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique reçoivent un traitement de troisième ligne par an.

La population cible est estimée entre 4 115 et 6 171 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

¹³ Mas L, Bachel JB, Jooste V, Lepage C, Bouvier AM. Chemotherapy of metastatic colon cancer in France: A population-based study. Dig Liver Dis. 2021;53(10):1334-1342. doi:10.1016/j.dld.2021.03.019

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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