



Pacienti s pokročilým metastatickým kolorektálnym karcinómom majú novú možnosť liečby - LONSURF® (trifluridín/tipiracil) bol schválený EMA

LONSURF v porovnaní s placebom preukázal 2-mesačné zlepšenie mediánu celkového prežívania (OS) u pacientov s pokročilým metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC),^{1,2} čo je významný prínos pri ochorení s 5-ročnou dobou prežívania len 11% v čase stanovenia diagnózy³

Suresnes (France), 27 apríl 2016 – Spoločnosť Servier dnes oznámila, že Európska komisia (EK) schválila registráciu pre liek LONSURF® (trifluridín/tipiracil), predtým známym ako TAS-102, v rámci Európskej Únie (EU) na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC), ktorí boli predtým liečení, prípadne nie sú považovaní za vhodných kandidátov na liečbu dostupnými liečbami, vrátane chemoterapie na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekanu, anti-VEGF a anti-EGFR liekmi. LONSURF je perorálny onkologický liek, ktorý pozostáva z kombinácie trifluridínu (FTD) a tipiracilu (TPI), ktorých duálny mechanizmus účinku je zameraný na udržanie klinickej účinnosti.

"Dáta z pivotnej štúdie RECOURSE priniesli dôkazy, že LONSURF by mohol priniesť pacientom s metastatickým kolorektálnym karcinómom predĺžené prežívanie ako aj zníženie rizika smrti v porovnaní s placebom", povedal profesor MUDr. Eric Van Cutsem, PhD, Oddelenie onkológie zažívacieho traktu, Univerzitné nemocnice Leuven v Belgicku. „Kombinácia trifluridínu a tipiracilu v lieku LONSURF účinkuje priamym napádaním DNA rakovinových buniek, čo redukuje ich rast. Tento mechanizmus bojuje proti karcinómom odlišne od predtým podávaných druhov liečby, umožňuje nám to spomaliť progresiu karcinómu namiesto toho, aby sme znovu prechádzali cez liečby, ktoré už boli použité".

„Týmto schválením sa nám podarilo splniť prísľub, že prinesieme novú liečbu pre pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v Európe“, povedala Dr. U. Marion Schrenk, Vedúca divízie globálnej medicínskej stratégie pre onkológiu v spoločnosti Servier. „Tešíme sa z tohto významného míľnika, ktorý demonštruje odhodlanie spoločnosti Servier zlepšovať životy onkologických pacientov. Bolo tiež pre ukázané, že LONSURF predlžuje PFS (progression free survival - prežívanie bez progresie) a pomáha udržiavať výkonnostný stav pacienta (performance status), čo umožňuje pacientom viac si užiť chvíle, na ktorých záleží.

Rozhodnutie EK nasleduje po pozitívnom vyhlásení Komisie pre Humánne lieky (CHMP) Európskej liekovej agentúry (EMA), ktoré odporúča schválenie lieku LONSURF z februára 2016.⁴ Obidve rozhodnutia vychádzali z údajov z medzinárodnej dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie fázy III pod názvom RECOURSE, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť lieku LONSURF v kombinácii s optimálnou podpornou liečbou (BSC) v porovnaní s placebom + BSC u 800 pacientov s už predtým liečeným mCRC. Štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ štatisticky významného zlepšenia celkového prežívania (OS).^{1,2,5}

RECOURSE

RECOURSE je medzinárodná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia III fázy zameraná na sledovanie účinnosti a bezpečnosti lieku LONSURF s BSC (najlepšia podporna starostlivosť) v porovnaní s placebom + BSC u 800 pacientov, ktorí už absolvovali liečbu mCRC, z ktorých 403 bolo liečených v Európe.⁶ Štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ štatisticky významného zlepšenia celkového prežívania (OS). Výsledky preukázali 32% redukcii rizika smrti v porovnaní s BSC (HR=0,68; 95% CI: 0,58 až 0,81 p<0,001). Aktualizovaná analýza OS u 89% prípadov, prezentovaná na ASCO GI 2016, potvrdila klinicky a štatisticky významný prínos lieku LONSURF + BSC v porovnaní s placebom + BSC z hľadiska prežívania. To predstavuje 31% relatívne zníženie rizika smrti (HR = 0,69; 95% CI: 0,59



až 0,81; $p < 0,001$) a zlepšenia mediánu celkového prežívania (OS) o 2 mesiace. Medián OS bol 7,2 mesiaca pre LONSURF + BSC vs. 5,2 mesiaca pre placebo + BSC, čo predstavovalo 1-ročné prežívanie na úrovni 27,1% resp. 16,6%.^{1,2,5}

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky ($\geq 30\%$) u pacientov užívajúcich LONSURF boli neutropénia, nevoľnosť, znížená chuť do jedla, hnačka, únava, anémia, trombocytopenia, zvýšenie celkového bilirubínu, alkalickej fosfatázy a AST a leukopénia.^{1,5}

Čo je to metastatický kolorektálny karcinóm

Pretrvávajúca vysoká a nenaplnená medicínska potreba v liečbe kolorektálneho karcinómu (CRC), ktorý bol v roku 2012 druhou najčastejšou príčinou onkologických úmrtí v Európe, celkovo spôsobil 215 000 úmrtí.⁷ Približne 25% pacientov s CRC má už pri prvotnej diagnóze metastázy a takmer u 50% pacientov s CRC sa metastázy vyvinú.⁸ Prispieva to k vysokej mortalite uvádzanej pre CRC; 5-ročné prežívanie u pacientov, u ktorých bol diagnostikovaný mCRC v 4. štádiu je cca 11%.³

LONSURF

Liek LONSURF je v súčasnosti k dispozícii v Japonsku na liečbu neresekovateľného pokročilého alebo rekurentného CRC (len u pacientov refraktérnych na štandardné liečby) a v USA na liečbu pacientov mCRC, ktorí už absolvovali liečbu chemoterapiou na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekanu a biologickú liečbu anti-VEGF a v prípade RAS wild-typu, liečbu anti-EGFR.^{9,10} LONSURF je perorálny onkologický liek obsahujúci kombináciu trifluridín (FTD) a tipiracil (TPI), ktorých duálny mechanizmus účinku je zameraný na zachovanie klinickej aktivity a líši sa od fluoropyrimidínov. FTD je antineoplastický nukleozidový analóg, ktorý sa integruje priamo do DNA, čím interferuje s funkciou DNA. Koncentrácia FTD v krvi sa udržiava prostredníctvom TPI, čo je inhibítor FTD-degradujúceho enzýmu - tymidín fosforylázy.^{1,5,11}

V júni 2015 spoločnosť Servier podpísala exkluzívnu licenčnú zmluvu so spoločnosťou Taiho Pharmaceutical Col., Ltd. na spoločný vývoj a predaj lieku LONSURF. Podľa podmienok zmluvy, bude spoločnosť Servier mať právo spoločne vyvíjať a predávať liek LONSURF v Európe a v iných krajinách mimo USA, Kanady, Mexika a Ázie. Taiho Pharmaceuticals si ponecháva práva na marketing a predaj lieku LONSURF v USA, Kanade, Mexiku a v Ázii a na výrobu a dodávky lieku.

Spoločnosť Servier

Servier je nezávislá výskumná farmaceutická spoločnosť so sídlom vo Francúzsku. So silnou medzinárodnou pôsobnosťou v 148 štátoch, pričom 92% jej produktov sa predpisuje mimo Francúzska, spoločnosť Servier na celom svete zamestnáva viac ako 21 200 ľudí. V roku 2015 spoločnosť zaznamenala obrat 3,5 mld. EUR, z čoho 24% sa investovalo do výskumu a vývoja. V súčasnosti je vo fáze klinického vývoja v oblasti onkológie deväť nových molekulárnych produktov so zameraním na rakovinu prsníka, pľúc a na ďalšie solídne tumory ako aj na rôzne typy leukémie a lymfómov.

Toto portfólio inovatívnej onkologickej liečby sa vyvíja v spolupráci s rôznymi partnermi na celom svete a pokrýva rôzne oblasti onkologickej liečby, vrátane cytotoxickej, proapoptotickej, cielenej, imunitnej a bunkovej liečby.

Kontakt pre médiá:

Viac informácií je k dispozícii na: www.servier.com

Komunikačné oddelenie Servier; Tel: +44 203 808 6474; Email: presse@servier.fr

Servier Slovensko spol. s.r.o

Kontaktný formulár na webovej stránke <http://www.servier.sk/content/kontakt>

¹ LONSURF - Súhrn charakteristických vlastností lieku

² TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (TAS-102 vs. placebo + najlepšia podporná liečba u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom refraktérnym na štandardné liečby): Final survival results of the phase III RECURSE trial (Konečné výsledky prežívania zo skúšania RECURSE fázy III). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 634) K dispozícii na:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/159397-173> Prístup - február 2016

³ American Cancer Society (Americká onkologická spoločnosť). Colorectal Cancer (kolorektálny karcinóm). K dispozícii na: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates> Prístup - február 2016

⁴ Kľúčové závery zo stretnutia Komisie pre humánne lieky (CHMP) z 22.-25. februára 2016. K dispozícii na:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002474.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1 Accessed March 2016

⁵ Mayer R, Van Cutsem E, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.

⁶ Ohtsu A, Yoshino T, Wabha M, et al. Phase 3 RECURSE Trial of TAS-102 Versus Placebo With Best Supportive Care in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Geographic Subgroups. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 3564).

⁷ Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49: 1374–1403.

⁸ Metastatický kolorektálny karcinóm: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (ESMO Guideliny pre klinickú prax, pre diagnózu, liečbu a kontrolu). *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii1-iii9.

⁹ Tlačové vyhlásenie FDA. FDA schvaľuje nový perorálny liek na liečbu pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom. 22. septembra 2015 K dispozícii na:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm463650.htm> Accessed February 2016

¹⁰ Taiho Pharma. Tablety Lonsurf® (trifluridin a tipiracil hydrochlorid) spoločnosti Taiho boli v Japonsku schválené na liečbu pokročilého metastatického kolorektálneho karcinómu. K dispozícii na:

<http://www.taiho.co.jp/english/news/20140324.html> Prístup: február 2016

¹¹ Emura T et al. A novel antimetabolite, TAS-102 retains its effect on FU-related resistant cancer cells *Int J Molec Med* 2004;13:545-49.