

VOORBLAD; IN TE VULLEN DOOR AANVRAGER
Datum: juni 2026

Indicatieaanvraag/studie: trifluridine tipiracil bij ER/PR+ Her2- gemetastaseerd mammacarcinoom na capecitabine en minimaal 2 andere lijnen chemotherapie (TIBET).

	Ja/Nee
EMA-goedkeuring voor andere indicatie?	ja
Patentduur <2 jaar of reeds verlopen?	Rond 2027
Er loopt voor deze specifieke indicatie geen prospectieve studie. (https://clinicaltrials.gov/ct2/search)	Geen prospectieve studies
Zijn er data uit peer-reviewed publicaties?	Zie studie TIBET
Is er een unmet need aanwezig?	Deels
Is er een biologische rationale?	Ja:
Indicatie tekst FarmaTEC	Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde ziekte met EGFR-middelen en behandeling met anti-EGFR-middelen.
	Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde ziekte met EGFR-middelen.
	In combinatie met bevacizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde ziekte met EGFR-middelen.

VOORBLAD; IN TE VULLEN DOOR CieOOM

Datum: 2 juni 2026

Beoordeling door CieOOM mogelijk: ja

Beoordeling voorleggen aan CieBOM: nee, kan via cieOOM maar strikt genomen kan het ook als NRS door cieBOM beoordeeld worden

Is er volgens CieOOM een gerandomiseerde studie mogelijk: ja, er is geen sprake van een (zeer) zeldzaam ziektebeeld.

Waar hoort beoordeling thuis:

- Zeldzame indicatie/NRS

Huidige standaard: meerdere opties, onder andere doxorubicine, vinorelbine en eribuline; eventueel oraal CMF

Huidige indicatietekst: zie boven

Einddatum patent: 2027

Zeldzame indicatie/NRS

Tumortype en behandellijn
ER/PR+ Her2- gemetastaseerd mammacarcinoom, 3 ^e en 4 ^e lijn
Medicament/middelen
Trifluridine tipiracil
Indicatie (EMA) en huidige indicatietekst (op farmatec)
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf#product-details Colorectal cancer Lonsurf is indicated in combination with bevacizumab for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have received two prior anticancer treatment regimens including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents, and/or anti-EGFR agents. Lonsurf is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with, or are not considered candidates for, available therapies including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents, and anti EGFR agents Gastric cancer Lonsurf is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic gastric cancer including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, who have been previously treated with at least two prior systemic treatment regimens for advanced disease. Farmatec:
Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) die eerder zijn behandeld met of niet in aanmerking komen voor bestaande therapieën, waaronder chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan, behandeling met anti-VEGF-middelen en behandeling met anti-EGFR-middelen.
Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom, met inbegrip van adenocarcinoom van de gastro-oesofageale junctie, die eerder zijn behandeld met ten minste twee eerdere systemische behandelingsschema's voor gevorderde ziekte.
In combinatie met bevacizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) die eerder twee kankerbehandelschema's hebben gekregen, waaronder chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan, anti-VEGF-middelen en/of anti-EFGR-middelen.
Korte bespreking van de studie(s)
Het betreft een Nederlandse single arm fase 2 studie voor patiënten met ER/PR+ Her2- gemetastaseerd mammacarcinoom, na eerdere voorbehandeling met capecitabine en maximaal 2 andere lijnen inclusief een taxaan. Patiënten hadden meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, adequate orgaanfuncties en een levensverwachting van >12 weken. Patiënten werden behandeld met oraal trifluridine/tipiracil in een dosis van 2dd 35 mg/m ² d1-5 en d8-12 q28d tot progressie. Mediane follow up was 8,2m (IQR, 8,1–32,4m, range 13,1–25,1 m). De studie had DCR (disease control rate) als primair eindpunt gekozen gezien de ervaring bij coloncarcinoom en maagcarcinoom waarbij zelden een respons wordt gezien op trifluridine maar vooral ziektestabilisatie. De DCR op 8, 16 en 32 weken zijn gerapporteerd.

Past studieopzet bij de zeldzaamheid van de indicatie?		
De ziekte is niet zeldzaam. De opties voor patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom in de 3 ^e of 4 ^e lijn zijn beperkt maar wel aanwezig, zoals doxorubicine, vinorelbine of eribuline. Een goed oraal alternatief is niet beschikbaar. Gezien het frequent voorkomen van deze ziekte is er waarschijnlijk wel een gerandomiseerde studie uit te voeren, als deze gefinancierd kan worden.		
Effectiviteit		
Primair eindpunt	Disease control rate (SD, PR, CR) na 8 weken DCR in de studie: 60,4% (95% CI 50,1-75,9%; 80% CI 55,0-72,1%)	
Responskans (ORR)/responsduur (DoR) ORR-ondergrens (95% CI van mediaan); DoR >40%/>4mnd; >30%/>8mnd; >20%/>12mnd	ORR 14%, DOR not reported; DCR 8 w 64,0% DCR 16 w 50,0% DCR 32 w 30%	
Progressievrije overleving (PFS)	mPFS 5,4m (95% CI 2,0-7,2 m)	
Overleving (OS)	mOS 14,0 m (95%CI 8,8-17,8m)	
Bijwerkingen (totaal/gerelateerd aan de behandeling)		
Lethaal	6% totaal, 0% gerelateerd aan therapie	
Acuut, ernstig (graad 3-4)	73% graad 3-4 neutropenie 29% graad 3-4 leucopenie 12% graad 3-4 anemie 8% graad 3 vermoeidheid 19% andere graad 3-4 bijwerkingen	
Staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen	3,8%	
Kwaliteit van leven		
Kwaliteit van leven analyse	Geen relevante verslechtering of verbetering van de mediane totale gezondheidstoestand tot aan 32 weken	
Beperkingen van de studie		
Het betreft een single arm fase 2 studie met als primair eindpunt DCR op 8 weken wat geen formeel beoordelingscriterium volgens PASKWIL voor NRS studies is. ORR is met 14% laag. De behandeling wordt goed verdragen met vooral bijwerkingen in bloedbeeld en beperkte klinisch voor de patiënt relevante bijwerkingen.		
Referentie(s)		
eClinicalMedicine2025;80: 103065		
Discussie / advies / wanneer herbeoordelen		
TIBET is een fase 2 niet-gerandomiseerde studie waarbij het primaire eindpunt (DCR) niet beoordeelbaar is volgens PASKWIL. Gezien het frequent voorkomen van gemetastaseerd mammacarcinoom is een gerandomiseerde studie in deze setting waarschijnlijk mogelijk.		

Orale behandeling met trifluridine/tipiracil bij gemetastaseerd intensief voorbehandeld ER/PR+ Her2- mammacarcinoom leidt tot een DCR van 60.4% na 8 weken en een ORR van 14%. Deze resultaten voldoen **niet** aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een positief advies; Op grond van deze overwegingen kan geen positief advies voor off-label vergoeding worden gegeven.

Datum besproken vergadering

16-6-2026

