

Medicinrådets vurdering af fruquintinib til behandling af metastatisk kolorektalkræft (mCRC)

Voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med kemoterapi baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som har haft sygdomsprogression under eller ikke tåler behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib

Vurdering



Dokumentoplysninger

Godkendt 17. december 2025

Ikrafttrædelsesdato 17. december 2025

Dokumentnummer 227199

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Fruquintinib (Fruzaqla)

Indikation Fruzaqla som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektalkræft (mCRC), som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder kemoterapier baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som har progredieret på, eller er intolerante overfor, behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib

Lægemiddelfirma Takeda

ATC-kode L01EK04

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 21. februar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 02. juni 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 7. november 2025

Rådets anbefaling 17. december 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 28 uger (140 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende tyk- og endetarmskræft (kolorektalkræft)



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet fruquintinib til behandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft (mCRC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma.

Metastatisk kolorektalkræft

Kolorektalkræft er den fjerde hyppigste kræftsygdom i Danmark. I 2023 blev der diagnosticeret 4.404 nye tilfælde med en næsten ligelig kønsfordeling. Sygdommen forekommer primært hos personer over 60 år og er sjælden før 40-årsalderen. Årsagen er ofte ukendt, og symptomerne er typisk uspecifikke og optræder sent i forløbet, hvilket medfører, at mange patienter diagnosticeres i et fremskredent stadie.

Overlevelsen varierer afhængigt af sygdommens lokalisation og stadie – ved endetarmskræft er 5-årsoverlevelsen 61 %, mens den ved tyktarmskræft er 56 %.

Det vurderes, at der årligt vil være omkring 200 patienter med mCRC, som er i målgruppen for den pågældende behandling.

Fruquintinib

Fruquintinib er godkendt som monoterapi til voksne patienter med mCRC, som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder kemoterapier baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som er progredieret på eller er intolerante over for behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

Fruquintinib er en selektiv tyrosinkinasehæmmer, der er målrettet VEGFR-1, -2 og -3. Dens antitumorstyrkende virkning skyldes hæmning af tumorangiogenese, som reducerer tumorens blodforsyning og dermed hæmmer både vækst og metastasering.

Den anbefalede dosis er 5 mg oralt én gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28-dages cyklus). Behandlingen fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet opstår.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende standardbehandling for mCRC består i første linje af fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (fluorouracil eller capecitabin) som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin og/eller irinotecan, eventuelt suppleret med biologiske lægemidler (bevacizumab) eller EGFR-hæmmere (panitumumab, cetuximab) afhængigt af tumorens molekylære profil.

Ved progression tilbydes andenlinjebehandling med kemoterapi. Der skiftes mellem oxaliplatin- og irinotecan-baserede regimer, afhængigt af hvad der var givet i første linje.



Efter progression på anden linje er trifluridin-tipiracil kombineret med bevacizumab nuværende standard i Danmark. Der findes ingen godkendt behandling i fjerde linje.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af fruquintinib er baseret på en direkte sammenligning fra FRESCO-2, som er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt fase III-studie. Studiets formål var at undersøge forskel i effekt og sikkerhed mellem fruquintinib og placebo – begge i komb. med *best supportive care* (BSC) – blandt patienter med mCRC, som tidligere har været behandlet med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som enten har fået sygdomsprogression under eller er intolerante over for behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

Medicinrådet vurderer, at fruquintinib forbedrer både samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse hos patienter med mCRC. Ved justering for efterfølgende behandling ses en fortsat overlevelsesegevinst. Fruquintinib vurderes primært at stabilisere sygdommen snarere end at medføre tumorreduktion.

Der er ingen klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem fruquintinib og placebo, men vurderingen er forbundet med usikkerhed på grund af tidspunktet for dataindsamling og mulig påvirkning fra efterfølgende behandling.

Behandlingen medfører flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og dosisreduktioner end placebo, hvilket er forventeligt ved aktiv behandling. Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør er dog sammenlignelig mellem grupperne. Overordnet set vurderes fruquintinib at være en veltolereret behandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af fruquintinib til behandling af patienter med mCRC sammenlignet med ingen aktiv behandling (placebo).

Analysen tager udgangspunkt i data fra FRESCO-2, hvorfra der er anvendt data på OS, PFS, TTD, uønskede hændelser samt helbredsrelateret livskvalitet. Helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet vha. EQ-5D-5L, og i beregningen af nytteværdier er besvarelsene vægtet vha. danske præferencevægte.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved fruquintinib sammenlignet med ingen aktiv behandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,19 QALY (0,24 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder. Disse er relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag, som omfatter muligheden for at modtage efterfølgende behandling i FRESCO-2, hvilket ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Ansøger har forsøgt at justere OS-data for at afspejle et forløb, hvor der ikke er givet efterfølgende behandling.



Justeringen er dog forbundet med væsentlig usikkerhed, og flere af justeringsmetoderne estimerer bedre samlet overlevelse for både fruquintinib og placebo uden efterfølgende behandling sammenlignet med efterfølgende behandling, hvilket ikke er klinisk plausibelt. Medicinrådet anvender IPCW-justeringen i hovedanalysen, da IPWC-justeringen ændrer mindst ved overlevelseskurverne for både fruquintinib og komparator. Anvendes ujusteret OS-data, falder QALY-gevinsten til 0,12 QALY, hvorved ICER'en stiger til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Fruquintinib	Ingen aktiv behandling	Forskellen
Totale omkostninger	1.000.000	1.000.000	0
Totale leveår	0,70	0,46	0,24
Totale QALY	0,55	0,36	0,19
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 620.426 DKK	
		Beregnet med SAIP: 1.000.000 DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 781.054 DKK	
		Beregnet med SAIP: 1.000.000 DKK	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af fruquintinib som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med nuværende behandlingspraksis (ingen nuværende behandling). Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 31 mio. DKK. Estimerne er baseret på et patientoptag på 200 patienter om året i alle 5 år.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Metastatisk kolorektalkræft	10
1.3	Fruquintinib.....	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.1	Kliniske studier	13
2.1.1	FRESCO-2.....	14
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.2.1	Population.....	16
2.2.2	Intervention	19
2.2.3	Komparator	19
2.2.4	Effektmål	20
2.3	Sammenligning af effekt	20
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.3.2	Oversigt over effektestimater	22
2.3.3	Samlet overlevelse (OS)	23
2.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
2.3.5	Tumorresponsrater	28
2.4	Sammenligning af sikkerhed	29
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	31
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	31
3.1.1	Resultater.....	31
3.2	Beregning af nytteværdier	34
4.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	36
4.1	Grundantagelser	36
4.2	Model.....	37
4.2.1	Datagrundlag.....	37
4.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	37
4.3	Omkostninger	39
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	39
4.3.2	Administrationsomkostninger	40
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	41
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	41
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	42
4.3.6	Patientomkostninger	42



4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
4.5	Resultater.....	43
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	43
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	47
5.	Budgetkonsekvenser	47
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	47
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	48
6.	Referencer	49
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	50
8.	Versionslog	51
9.	Bilag.....	52
9.1	Efterfølgende behandling	52
9.2	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS – IPCW justering.....	53
9.3	Uønskede hændelser	54
9.4	Helbredsrelateret livskvalitet.....	55



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 50.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSC:	<i>Best Supportive Care</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IPCW:	<i>Inverse Probability of Censoring Weighting</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
mCRC:	Metastatisk kolorektalkræft
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet fruquintinib til behandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft (mCRC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma.

Takeda Pharma fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 20. juni 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft (kolorektalkræft) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk kolorektalkræft

Kræft i tyk- og endetarmen, herefter kaldt kolorektalkræft, er den fjerde hyppigste kræftsygdom i Danmark [1]. Den dominerende histologiske type er adenokarcinom, som er en malign tumor med udgangspunkt i kirtelvævet i tarmvæggen. I 2023 blev 4.404 personer diagnosticeret med kolorektalkræft i Danmark med en næsten ligelig fordeling mellem mænd og kvinder [1]. Hyppigheden stiger med alderen, og de fleste tilfælde ses efter 60-årsalderen og sjældent før 40-årsalderen.

Årsagen til sygdommen er ofte ukendt. Der er dog en øget forekomst af kræftsygdommen, hvis søskende eller forældre har haft kræft, og specielt kolonkræft. Derudover er der en øget forekomst blandt patienter, der har haft tarmsygdomme som Crohns sygdom og ulcerøs kolitis i mange år.

Kolorektalkræft kan være vanskelig at diagnosticere, da symptomerne ofte er uspecifikke og debuterer sent. Dette medfører, at sygdommen ofte diagnosticeres i et fremskredent stadie, hvor ca. 20–30 % af patienterne allerede har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet, og yderligere omkring 20 % udvikler metastaser inden for fem år. Symptomerne manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse.

Ved endetarmskræft er 1-årsoverlevelsen 87 %, og 5-årsoverlevelsen er 61 % [2]. Ved tyktarmskræft er 1-årsoverlevelsen 80 %, og 5-årsoverlevelsen er 56 % [2].

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 200 patienter med mCRC om året, der vil være kandidater til behandlingen.



1.3 Fruquintinib

Fruquintinib (FRUZAQLA) er en selektiv tyrosinkinasehæmmer, der målretter VEGFR-1, -2 og -3. Dens antitumorstyring skyldes hæmning af tumorangiogenese – dannelsen af nye blodkar, som kræfttumorer er afhængige af for at vokse og sprede sig. Ved at blokere denne proces reducerer fruquintinib tumorens blodforsyning, hvilket hæmmer både vækst og metastasering.

Fruquintinib som monoterapi blev godkendt af EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) d. 20. juni 2024 til behandling af voksne patienter med mCRC, som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder kemoterapier baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som har progredieret på, eller er intolerante overfor, behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

Fruquintinib kan dermed anvendes som et alternativ i tredje linje ved patienter, der er intolerante over for trifluridin-tipiracil, eller som en efterfølgende behandling i fjerde linje efter progression på trifluridin-tipiracil.

Den anbefalede dosis af fruquintinib er 5 mg taget oralt én gang dagligt i 21 dage i form af tabletter, efterfulgt af en 7-dages pause. Hver behandlingscyklus varer dermed 28 dage. Behandling med fruquintinib bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Fruquintinib er et nyt lægemiddel og er dermed ikke godkendt til andre indikationer af EMA.

1.4 Nuværende behandling

Ved mCRC afhænger behandlingsvalget af patientens symptomer, primærtumors lokalisation, tumorbiologi (RAS- og BRAF-mutationsstatus), mismatch repair (MMR)-status, komorbiditet, performance status (PS), tidligere adjuverende behandling samt patientpræferencer [3]. Patienterne bør vurderes i et relevant multidisciplinært team med henblik på at fastlægge behandlingsstrategi og mål, herunder kurativt eller potentielt kurativt, samt palliativt [3].

Førstelinjebehandling består af kemoterapi med fluoropyrimidiner, enten som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin og/eller irinotecan [3]. Behandlingen kan suppleres med biologiske lægemidler som bevacizumab eller EGFR-hæmmere, herunder panitumumab eller cetuximab, afhængigt af tumorens molekulære profil [3]. Fluoropyrimidiner kan gives som fluorouracil (5-FU) eller capecitabin [3]. Hos patienter, der udvikler kardiotoxicitet eller hånd-fod-syndrom under capecitabin- eller 5-FU-behandling, kan man overveje behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) i kombination med oxaliplatin eller irinotecan, med eller uden bevacizumab [4].

Ved progression til anden linje fortsætter kemoterapi, tilpasset den behandling patienten modtog i første linje. Patienter, der har fået irinotecan-baseret behandling først, tilbydes efterfølgende oxaliplatin-baseret behandling, og omvendt [3].



Efter progression på anden linje er nuværende dansk klinisk praksis behandling med trifluridin-tipiracil i kombination med bevacizumab til voksne patienter med mCRC, som har gennemgået mindst to tidligere behandlingsregimer (herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi samt VEGF-hæmmere og/eller EGFR-hæmmere) [5].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af fruquintinib er baseret på en direkte sammenligning fra FRESCO-2, som sammenligner effekt og sikkerhed mellem fruquintinib i komb. med *best supportive care* (BSC) og placebo i komb. med BSC hos patienter refraktær mCRC. Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for denne kliniske situation, og studiekomparatoren også er relevant for dansk klinisk praksis, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

I Tabel 1 fremgår studiekarakteristika for FRESCO-2, der ligger til grund for vurderingen.



2.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie.

Tabel 1. Studiekarakteristika for FRESCO-2

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
FRESCO-2 [NCT04322539]	Voksne patienter med metastatisk kolorektalkræft, som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder kemoterapier baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som har progredieret på, eller er intolerante overfor, behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.	Fruquintinib (5 mg én gang dagligt i tre uger efterfulgt af én uges pause) i komb. med BSC	Placebo (én gang dagligt i tre uger efterfulgt af én uges pause) i komb. med BSC	Primært endepunkt: - Samlet overlevelse (OS): Median opfølgningstid på 11,3 måneder for fruquintinib-armen og 11,2 måneder for placebo-armen. Sekundære endepunkter - Progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1): Median opfølgningstid på 11,3 måneder for fruquintinib-armen og 11,2 måneder for placebo-armen. - Respons (ORR, DCR, DoR) vurderet iht. RECIST (v. 1.1): Median opfølgningstid på 11,3 måneder for fruquintinib-armen og 11,2 måneder for placebo-armen. - Sikkerhed - Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed



2.1.1 FRESCO-2

FRESCO-2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt fase III-studie, der undersøgte forskellen i effekt og sikkerhed mellem fruquintinib og placebo - begge i komb. med BSC - blandt patienter med mCRC, som tidligere har været behandlet med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som enten har fået sygdomsprogression under eller er intolerante over for behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

Studiet inkluderede 691 patienter, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten at modtage fruquintinib i komb. med BSC (n = 461) eller placebo i komb. med BSC (n = 230). Den mediane opfølgningstid for patienter i fruquintinib-armen var 11,3 måneder, mens den mediane opfølgningstid for patienter i placebo-armen var 11,2 måneder.

De primære inklusionskriterier i FRESCO-2 omfattede voksne patienter (≥ 18 år) med histologisk eller cytologisk verificeret metastatisk kolorektalt adenokarcinom, hvor RAS-, BRAF- samt MSI/MMR-status skulle være dokumenteret i henhold til nationale retningslinjer. Patienterne skulle have en ECOG performance status på 0–1. Deltagerne skulle have progredieret på eller være intolerante over for trifluridin-tipiracil eller regorafenib, hvor intolerance blev defineret som seponering efter mindst én dosis af årsager, der ikke skyldtes sygdomsprogression. Derudover skulle patienterne tidligere have modtaget behandling bestående af fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, VEGF-hæmmere samt, hvis tumoren var RAS wild-type, EGFR-hæmmere. Patienter med MSI-H eller dMMR tumorer skulle være behandlet med immuncheckpoint-hæmmere, hvis disse var tilgængelige og patienten ikke var uegnet, mens patienter med BRAF-muterede tumorer skulle være behandlet med en BRAF-hæmmer under samme forudsætninger.

De primære eksklusionskriterier omfattede alvorlige blod-, lever- eller nyrefunktionsforstyrrelser, ukontrolleret hypertension, koagulationsforstyrrelser eller øget risiko for gastrointestinal blødning eller perforation. Desuden omfattede det også nylige tromboemboliske hændelser, slagtilfælde, alvorlig hjerte-kar-sygdom, QTc-forlængelse eller brug af lægemidler, der øger risikoen for arytmier. Patienter blev også ekskluderet, hvis de havde modtaget systemisk kræftbehandling, eksperimentelle terapier, palliativ strålebehandling, brachyterapi eller stærke CYP3A4-inducere/inhibitorer inden for definerede perioder før studiestart, eller hvis de havde ukontrollerede hjernemetastaser eller anden aktiv malign sygdom inden for de seneste fem år. Endelig blev patienter med kendt hypersensitivitet overfor fruquintinib eller hjælpestoffer, tidligere fruquintinib-behandling, eller nylig administration af levende vacciner ekskluderet.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), som blev defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Studiets sekundære endepunkter, som er brugt i denne vurdering, er som følger:



- Progressionsfri overlevelse (PFS), som blev defineret som tiden fra randomisering til den første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag – alt efter hvad der indtraf først.
- Overall Response Rate (ORR): andel patienter, der oplever en objektiv tumorrespons under behandlingen, herunder komplet respons (CR) og partiel respons (PR).
- Disease Control Rate (DCR): andel patienter med bedste samlede respons som havde bekræftet komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom i min. 7 uger.
- Sikkerhed: hyppighed af uønskede hændelser (AEs), alvorlige uønskede hændelser (SAEs), grad 3-4 uønskede hændelser, lægemiddelrelaterede uønskede hændelser, seponeringsrater samt seponering pga. lægemiddelrelaterede uønskede hændelser.
- Helbredsrelateret livskvalitet vurderet med EQ-5D-5L (helbredsstatus).

Øvrige endepunkter i FRESCO-2 var som følger:

- Helbredsrelateret livskvalitet vurderet med QLQ-C30 (kræftspecifik) og tid til forværring af ECOG performance score (post-hoc).
- EKG'er og kliniske laboratorieafvigelser.
- Observerede plasmakoncentrationer, estimeret populationsfarmakokinetik (PK) og eksponeringsparametre for fruquintinib og M11 (aktiv metabolit af fruquintinib).
- QTc-interval og plasmakoncentrationer af fruquintinib og M11 på specificerede tidspunkter.
- Parametre, der beskriver eksponerings-respons i relation til effekt (f.eks. OS) og sikkerhed (f.eks. bivirkninger).
- Ressourceforbrug, herunder samtidig medicin og antal indlæggelsesdage.

Eksplorative endepunkter i studiet bestod af ændring fra baseline i cirkulerende tumor-DNA (ctDNA), ændring fra baseline i tumormarkører (f.eks. CEA) og farmakogenomik.

Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget i ITT-populationen.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med metastatisk kolorektalkræft, som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder kemoterapier baseret på fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som har progredieret på, eller er intolerante overfor, behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.	Populationen er generelt sammenlignelig med dansk praksis.	Data fra FRESKO-2 anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse
Intervention	Fruquintinib i komb. med BSC	Interventionen er i overensstemmelse med hvordan behandlingen vil gives i dansk klinisk praksis.	Fruquintinib anvendes som intervention i den sundhedsøkonomiske analyse med samme dosering som i FRESKO-2
Komparator	Placebo i komb. med BSC	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Placebo anvendes som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse
Effektmål	OS, PFS, ORR, DCR, sikkerhed og HRQoL.	Effektmålene er relevante og tilstrækkelige for vurderingen.	OS, PFS, HRQoL og uønskede hændelser $\geq$ grad 3 med frekvens >5 % anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.2.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i FRESKO-2 er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3. Studiepopulations baselinekarakteristika i FRESKO-2

	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC
Alder		
Median (IQR)	64 (56-70)	64 (56-69)
≥ 65 , %	46	48



	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC
Køn, %		
Kvinder	47	39
Mænd	53	61
Region, %		
Nordamerika	18	18
Europa	71	72
Japan	9	7
Australien	2	3
ECOG PS, %		
0	43	44
1	57	56
Primær lokalisation ved første diagnose, %		
Tyktarm, venstre	42	40
Tyktarm, højre	21	23
Tyktarm, venstre og højre	1	1
Tyktarm ukendt	5	6
Endetarm	31	30
Levermetastaser, %		
Ja	74	68
Nej	26	32
Varighed af metastatisk sygdom, %		
≤ 18 måneder	8	6
> 18 måneder	92	94
RAS-status, %		
Wild Type (WT)	37	37
Mutant	63	63
BRAF V600E-mutation, %		
Nej	87	86
Ja	2	4
Andet eller ukendt	11	10
Mismatch repair-status, %		
pMMR	93	93
dMMR	1	2
Ukendt	6	5
Antal tidligere behandlinger i metastatisk sygdom		
Median (IQR)	4 (3-6)	4 (3-6)
≤ 3, %	27	28
> 3, %	73	72
Tidligere behandlinger, %		
VEGF-hæmmer	97	96
EGFR-hæmmer	39	38



	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC
Immune Check-Point-hæmmer	5	5
BRAF-hæmmer	2	3
Tidligere trifluridin-tipiracil eller regorafenib, %		
Trifluridine-tipiracil	52	53
Regorafenib	9	8
Begge	39	40

Patienterne havde en medianalder på 64 år i begge behandlingsarme, og knap halvdelen var ≥ 65 år. Der var en lidt højere andel kvinder i fruquintinib-armen sammenlignet med placebo (47 % vs. 39 %). De fleste patienter var fra Europa (71-72 %), mens mindre andele var fra Nordamerika (18 %), Japan (7-9 %) og Australien (2-3 %). ECOG performance status var jævnt fordelt mellem 0 og 1 i begge grupper (PS 0: 43 % vs. 44 %; PS 1: 56 % vs. 57 %).

Ved primær diagnose havde omtrent 40 % venstresidig tyktarmskræft, 20 % højresidig tyktarmskræft og 30 % endetarmskræft. Levermetastaser var hyppige i begge grupper, med en lidt højere andel blandt patienter i fruquintinib-armen (74 % vs. 68 %). De fleste patienter havde haft metastatisk sygdom i mere end 18 måneder (92-94 %).

Omtrent to tredjedele af patienterne havde RAS-mutation (63 %), størstedelen var uden BRAF V600E-mutation (86-87 %) og havde pMMR-status (93 %). Median antal tidligere behandlingslinjer var fire, og over 70 % havde fået mere end tre. Næsten alle patienter havde tidligere modtaget VEGF-hæmmer (96-76 %), mere end hver tredje havde modtaget EGFR-hæmmer (38-39 %), og en mindre andel havde modtaget immunccheckpoint-hæmmer (5 %) eller BRAF-hæmmer (2-3 %). Mere end halvdelen havde tidligere fået trifluridine-tipiracil alene (52-53 %), knap hver tiende havde fået regorafenib alene (8-9 %), og resten havde fået begge behandlinger (39-40 %).

Sammenlignet med danske patienter med kolorektalkræft er studiepopulationen lidt yngre, og der er en lidt lavere andel kvinder, men disse afvigelser er ikke markante [2]. Derudover er patienter, der modtager fjerde behandlingslinje for kolorektalkræft, generelt yngre end den samlede patientpopulation. Studiepopulationens aldersprofil vurderes derfor at være repræsentativ for danske patienter i denne behandlingslinje. I dansk klinisk praksis vil trifluridin-tipiracil være standardbehandling forud for fruquintinib. I FRESKO-2 var der en lille undergruppe af patienter, som kun havde modtaget regorafenib, og blandt disse blev der ikke observeret en effekt af fruquintinib på OS [6]. Dette kan potentielt medføre en underestimering af den samlede effekt af fruquintinib, men da patientgruppen udgør en begrænset del af studiet, vurderes det, at det ikke har væsentlig indflydelse på de samlede resultater.

I den sundhedsøkonomiske analyse er der taget udgangspunkt i en population identisk med populationen i FRESKO-2.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at patientkarakteristikaene er sammenlignelige mellem studiearmene, og de få forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter anses ikke at have betydning for overførbareheden til dansk klinisk praksis. Derfor anvender Medicinrådet den samme population i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.2.2 Intervention

Fruquintinib gives i form af tabletter og administreres oralt i en dosis på 5 mg én gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af en 7-dages pause. Hver behandlingscyklus varer dermed 28 dage. Behandling med fruquintinib bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Samme dosering er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Fruquintinib blev givet i kombination med BSC, som primært bestod af følgende:

I studiet består BSC primært af følgende:

- Smertestillende lægemidler: 498 (72,7 %)
- Beroligende/sederende lægemidler: 217 (31,4 %)
- Systemiske kortikosteroider: 212 (30,7 %)
- Midler mod forstoppelse: 184 (26,6 %)
- Antiinflammatoriske/reumatiske midler: 183 (26,5 %)
- Midler mod kvalme og opkastning: 170 (24,6 %)
- Vanddrivende midler: 157 (22,7 %)

Ovenstående BSC er repræsentativt for dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved en anbefaling af fruquintinib vurderer Medicinrådet, at interventionen og den valgte dosering afspejler forventet dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

Komparator er placebo, hvilket betyder, at patienterne i komparatorarmen ikke fik aktiv behandling. Placebo blev givet i kombination med BSC, som er beskrevet i afsnit 2.2.2.

I den sundhedsøkonomiske analyse er komparator placebo. Omkostninger til BSC er ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 4.3.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at den valgte komparator er repræsentativ for nuværende dansk klinisk praksis. På dette sene behandlingsstadium tilbydes der i Danmark normalt alene symptomlindrende behandling.



2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra FRESKO-2: OS, investigator-vurderet PFS, ORR, DCR, samt sikkerhed og HRQoL.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en direkte sammenligning af fruquintinib og placebo, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene.

I FRESKO-2 havde patienterne mulighed for at modtage efterfølgende behandling (se Bilag 9.1). Da der i dansk klinisk praksis ikke findes alternative behandlinger i fjerde linje til patienter med mCRC, har ansøger justeret OS-kurverne for efterfølgende behandling ved hjælp af tre forskellige justeringsmetoder: naiv censurering, inverse probability of censoring weighting (IPCW) og marginal structural models (MSM).

Ved naiv censurering censureres patienter på den dato, de opstarter efterfølgende behandling. Da beslutningen om at opstarte efterfølgende behandling må forventes at være korreleret med patienternes almen tilstand og prognose, og dermed ikke er uafhængig af OS, kan naiv censurering medføre bias. Dette forsøger ansøger at korrigere for ved IPCW- og MSM-analyserne.

I IPCW-analysen censureres patienter ligeledes ved opstart på efterfølgende behandling, mens de tilbageværende patienter i samme behandlingsarm vægtes op eller ned afhængigt af deres sammenlignelighed med de censurerede. Dermed skabes en pseudopopulation med samme karakteristika som den originale population, men som ikke har modtaget efterfølgende behandling.

I MSM-analysen estimeres behandlingseffekten på OS ved at kontrollere for både baseline samt tidsafhængige kovariater i sammenhængen mellem efterfølgende behandling og OS.

Formålet med korrektion for efterfølgende behandling er at estimere OS uden indflydelse fra efterfølgende behandling og at reducere bias i vurderingen af den relative effekt på OS.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

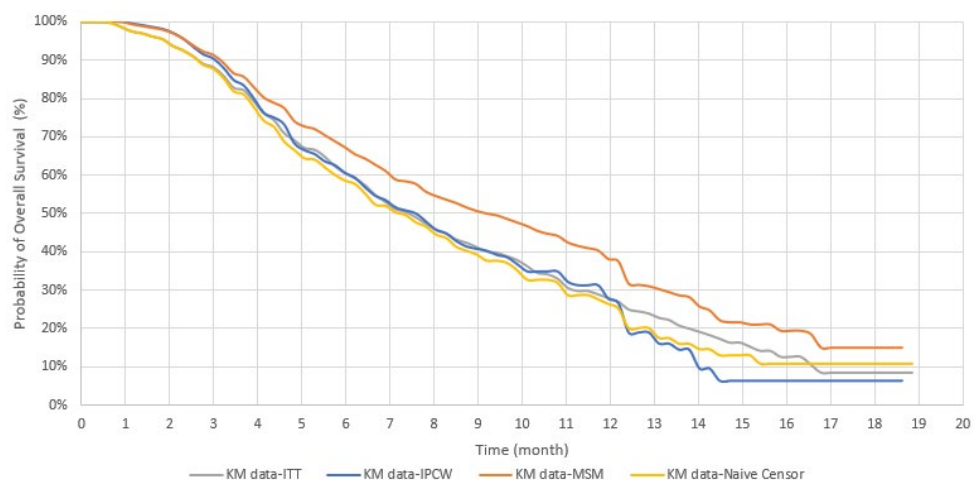
Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning kan ligge til grund for vurderingen.

OS-kurverne for ujusteret og justeret OS i fruquintinib- og placeboarmene er vist i Figur 1 og Figur 2. Naiv censurering kan medføre høj risiko for bias, mens MSM-analysen giver en længere median OS for begge arme, hvilket vurderes at være usandsynligt.

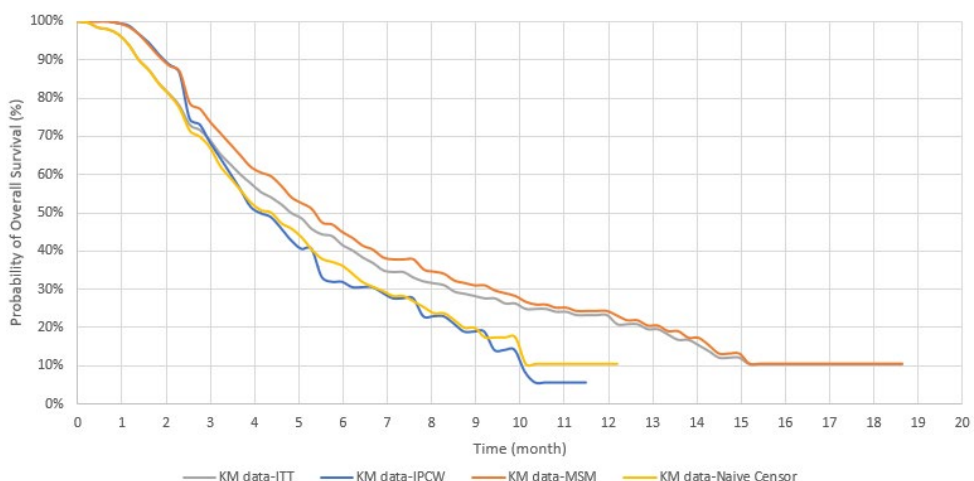


Justering med IPCW ændrer kun median OS marginalt og vurderes derfor at give det mest plausible estimat. Medicinrådet anvender IPCW som basis for hovedanalysen.

Ved IPCW-censurering censureres patienter på tidspunktet for efterfølgende behandling, hvilket kan introducere skævhed afhængigt af, hvilke patienter der oftest modtager denne behandling. Hvis patienter i dårligere almentilstand censureres oftere, kan dette føre til en overestimering af overlevelsen, da deres erfaringer ikke fuldt ud indgår i analysen. Omvendt kan censurering af patienter i bedre almentilstand medføre en underestimering af overlevelsen, da de mest robuste patienter forsvinder fra analysen tidligere. Da kun en mindre andel (fruquintinib-armen: 29,4 %; placebo-armen: 34,3 %) af patienterne modtog efterfølgende behandling (se Bilag 9.1), vurderes denne bias dog at være begrænset.



Figur 1. Ujusterede og justerede Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i fruquintinib-armen



Figur 2. Ujusterede og justerede Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i placeboarmen



2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 indeholder en oversigt over effektestimater fra FRESCO-2. Test for proportional hazards viste, at hazard ratioen for OS og PFS mellem fruquintinib- og placeboarmen ikke var konstant over tid, med undtagelse af OS justeret med IPCW. Hazard ratioen for disse effektmål bør fortolkes med forsigtighed, da den relative behandlingseffekt ændrer sig over tid.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater i FRESCO-2 (datacut: 24. juni 2022)

Effektmål	Fruquintinib + BSC (n = 461)	Placebo + BSC (n = 230)	Forskel
OS [7]			
Median, mdr. (95 % CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)	2,6
12 mdr. rate	27,8 %	23,2 %	4,6 %-point
18 mdr. rate	8,3 %	10,3 %	-2,0 %-point
HR (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)*		
OS, justeret ved IPCW			
Median, mdr.	7,6	4,3	3,3
HR (95 % CI)	0,43 (0,33; 0,55)		
PFS [7]			
Median, mdr. (95 % CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)	1,9
12 mdr. rate	3,8 %	NR	NR
18 mdr. rate	2,1 %	NR	NR
HR (95 % CI)	0,32 (0,27; 0,39)*		
Responstrater [6,7]			Justeret forskel
Bekræftet DCR, n (%) (95 % CI)	256 (55,5) (50,9; 60,1)	37 (16,5) (11,6; 21,5)	39,4 (32,8; 46,0)
Bekræftet ORR, n (%) (95 % CI)	7 (1,5) (0,6; 3,1)	0 (0,0; 1,6)	1,5 (0,4; 2,7)
Ubekræftet ORR, n (%) (95 % CI)	12 (2,6) (1,4; 4,5)	0 (0,0; 1,6)	2,6 (1,2; 4,1)

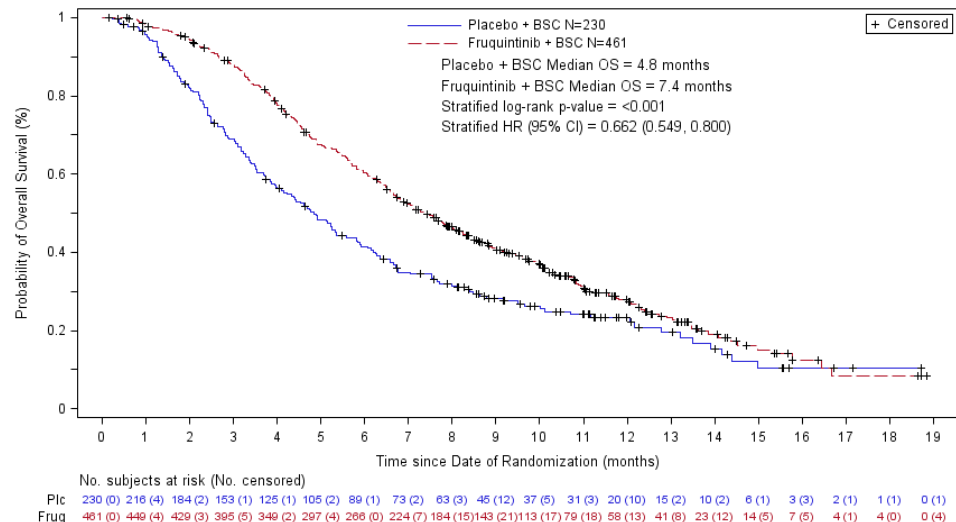
NR = Not relevant

* Antagelsen om proportionale hazards er ikke opfyldt og estimeret skal derfor tolkes med forsigtighed



2.3.3 Samlet overlevelse (OS)

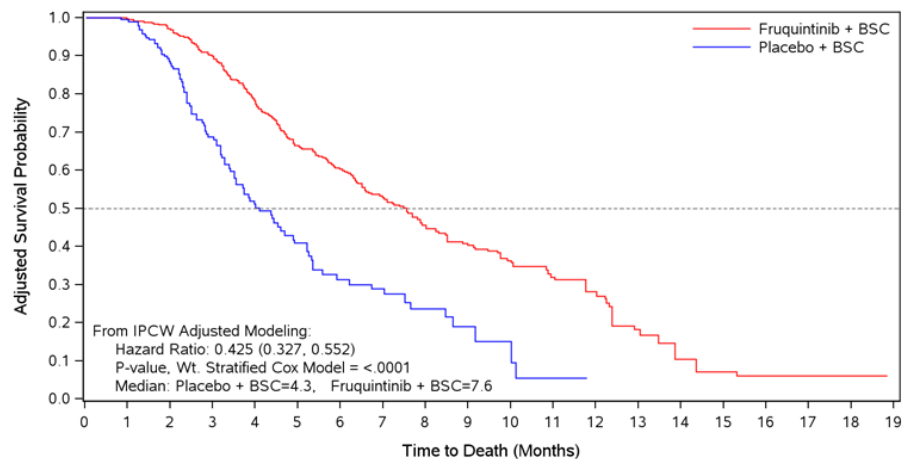
Ujusteret OS-data fra datacut d. 24. juni 2022 er præsenteret i Tabel 4, mens Figur 3 viser det ujusterede Kaplan Meier-plot for OS ved samme datacut.



Figur 3. Kaplan Meier-plot for OS (datacut: 24. juni 2022) [7]

Den mediane opfølgningstid for OS var 11,3 måneder for fruquintinib-armen og 11,2 måneder for placebo-armen. Den mediane OS var 7,4 måneder i fruquintinib-armen og 4,8 måneder i placebo-armen. OS-raten ved 12 måneder var 27,8 % for fruquintinib-armen og 23,2 % for placebo-armen, mens OS-raten ved 18 måneder var 8,3 % for fruquintinib-armen og 10,3 % for placebo-armen. Selvom hazard ratioen for død mellem fruquintinib- og placebo-armen er statistisk signifikant (HR (95 CI): 0,66 (95 % CI: 0,55; 0,80)), skal HR'en fortolkes varsomt, da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt. Både Kaplan-Meier kurverne og det formelle test for proportionale hazards indikerer, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.

IPCW-justeret OS-data er præsenteret i Tabel 4, mens Figur 4 viser et Kaplan Meier-plot for de tilsvarende OS-data.



Figur 4. Kaplan Meier-plot for OS justeret med IPCW

Den mediane OS justeret med IPCW var 7,6 måneder i fruquintinib-armen og 4,3 måneder i placebo-armen. Behandling med fruquintinib reducerede risikoen for død med 57 % sammenlignet med behandling med placebo (HR (95 % CI): 0,43 (0,33; 0,55)).

Som vist i medianerne i Tabel 4 medfører justering for efterfølgende behandling ved hjælp af IPCW, at den mediane overlevelse stiger i fruquintinib-armen, mens den falder i placebo-armen. Dette kan afspejle, at en del af den observerede overlevelse i placebo-armen skyldtes efterfølgende behandling, som fjernes ved justeringen.

Medicinerådets vurdering af OS

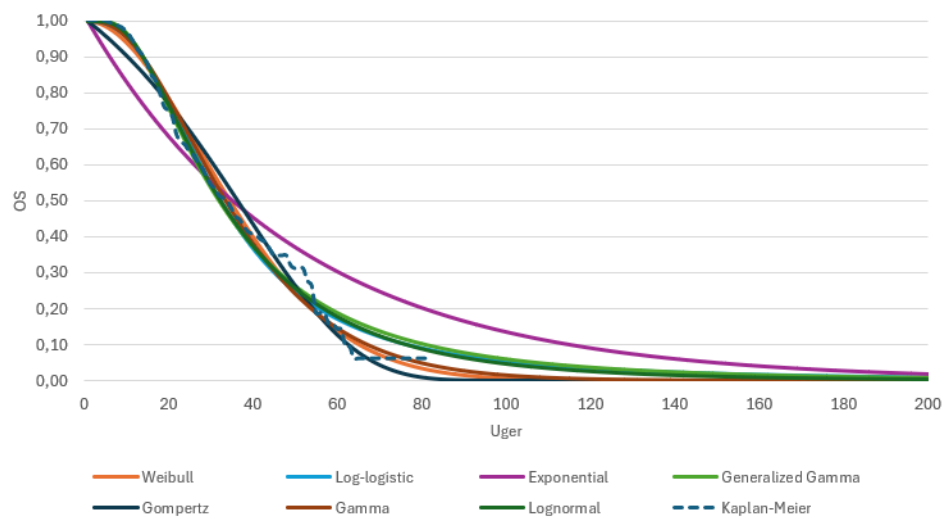
Medicinerådet vurderer, at behandling med fruquintinib forbedrer den samlede overlevelse. Effekten fremgår tydeligt i både ujusterede og IPCW-justerede analyser.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

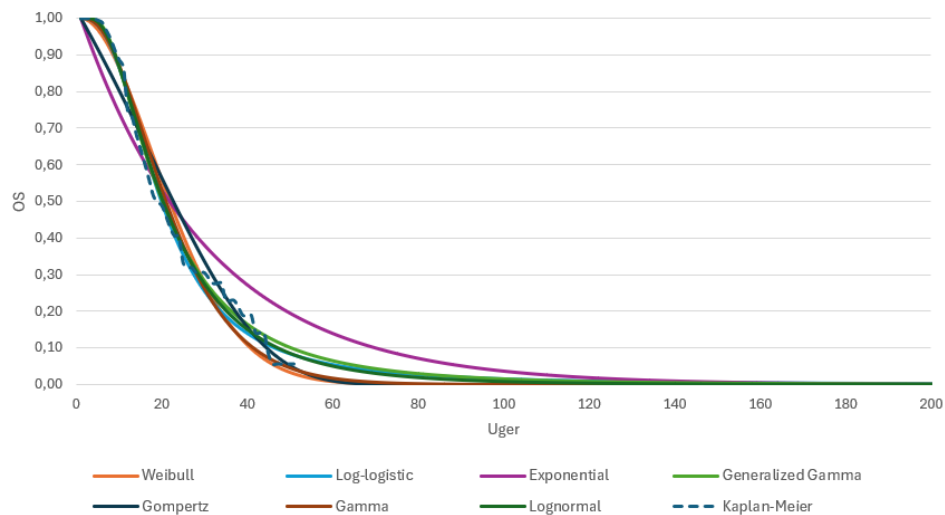
For at estimere de samlede forventede effekter og omkostninger forbundet med at behandle med fruquintinib sammenlignet med placebo, er det nødvendigt at estimere OS-kurvernes forløb for begge behandlingsarme over hele modellens tidshorisont. Til at estimere OS-kurverne for hhv. fruquintinib og placebo har ansøger ekstrapoleret observeret OS-data fra FRESCO-2 justeret med MSM.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

De anvendte parametriske fordelinger i Medicinerådets analyse er baseret på OS-kurverne justeret med IPCW jf. afsnit 2.3.1. Antagelsen om proportionale hazards vurderes at være opfyldt, se Bilag 9. og Figur 6 viser de ekstrapolerede OS-kurver justeret med IPCW samt tilhørende KM-kurver for hhv. fruquintinib og placebo.



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede OS justeret ved IPCW for fruquintinib



Figur 6. De observerede og ekstrapolerede OS justeret ved IPCW for placebo

Medicinerådet vælger at anvende ansøgers tilgang til ekstrapolering af OS for placebo og anvender således en log-normal fordeling til dette. For fruquintinib-armen vælger Medicinerådet i stedet at ekstrapolere OS ved hjælp af en gammafordeling, da log-normalfordelingen vurderes at overvurdere overlevelsen ud fra en klinisk plausibilitetsbetragtning. På trods af at det ikke kan afvises, at der er proportionale hazards og at der dermed er basis for estimering af fremskrivning med en samlet model, så vurderer Medicinerådet ikke, at det er nødvendigt at anvende samme parametriske model til fremskrivning af OS for begge behandlingsarme, som ansøger ellers vurderer. Selvom hazardfunktionerne for de observerede data i fruquintinib- og placeboarmen viser visse ligheder, modtager kun den ene arm aktiv behandling. Samtidig vægter Medicinerådet klinisk plausibilitet højere.



Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed knyttet til resultatet af de justerede kurver. Derfor udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse for at belyse, hvor stor betydning justering af OS har for ICER-estimatet.

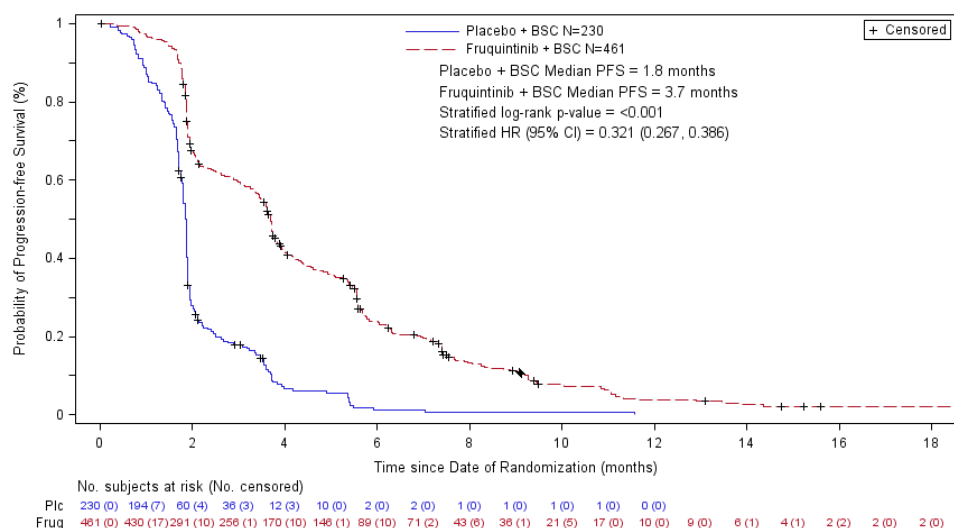
Gennemsnitlig og median samlet overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyse, er præsenteret i Tabel 5.

Tabel 5. Median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra FRESCO-2	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
Hovedanalyse (OS justeret ved IPCW)			
Fruquintinib	7,6 mdr.	7,6 mdr.	8,6 mdr.
Placebo	4,3 mdr.	4,6 mdr.	5,7 mdr.
Følsomhedsanalyse (ujusteret OS)			
Fruquintinib	7,4 mdr.	7,6 mdr.	10,1 mdr.
Placebo	4,8 mdr.	5,1 mdr.	8,3 mdr.

2.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra datacut d. 24. juni 2022 er præsenteret i Tabel 4, mens Figur 7 viser et Kaplan Meier-plot for PFS ved samme datacut.



Figur 7. Kaplan Meier-plot for PFS (datacut: 24. juni 2022) [7]



Den mediane opfølgningstid for PFS var 11,3 måneder for fruquintinib-armen og 11,2 måneder for placebo-armen. Den mediane PFS var 3,7 måneder i fruquintinib-armen og 1,8 måneder i placebo-armen. PFS-raten ved 12 og 18 måneder var hhv. 3,8 % og 2,1 % for fruquintinib-armen, mens der for placebo-armen ikke forelå tilsvarende data (se kurve for placebo-armen i Figur 7). Selvom hazard ratioen for progression eller død mellem fruquintinib- og placebo-armen er statistisk signifikant (HR (95 CI): 0,32 (0,27; 0,39)), skal HR'en fortolkes varsomt, da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt. Både Kaplan-Meier kurverne og det formelle test for proportionale hazards indikerer, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.

Medicinrådets vurdering af PFS

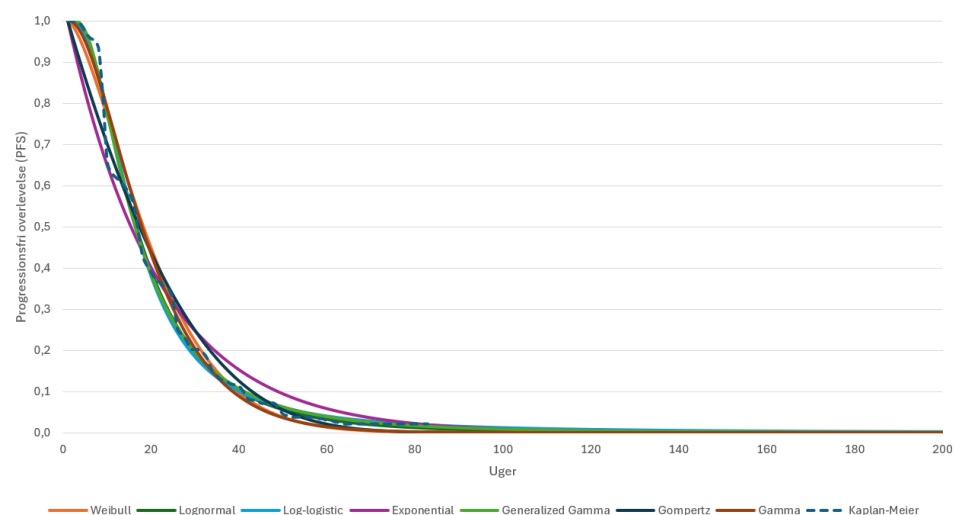
Medicinrådet vurderer, at fruquintinib forlænger progressionsfri overlevelse. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, kan hazard-ratioen ikke fortolkes som en konstant risikoreduktion over hele opfølgningsperioden, idet hazard ratioen reelt varierer over tid.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

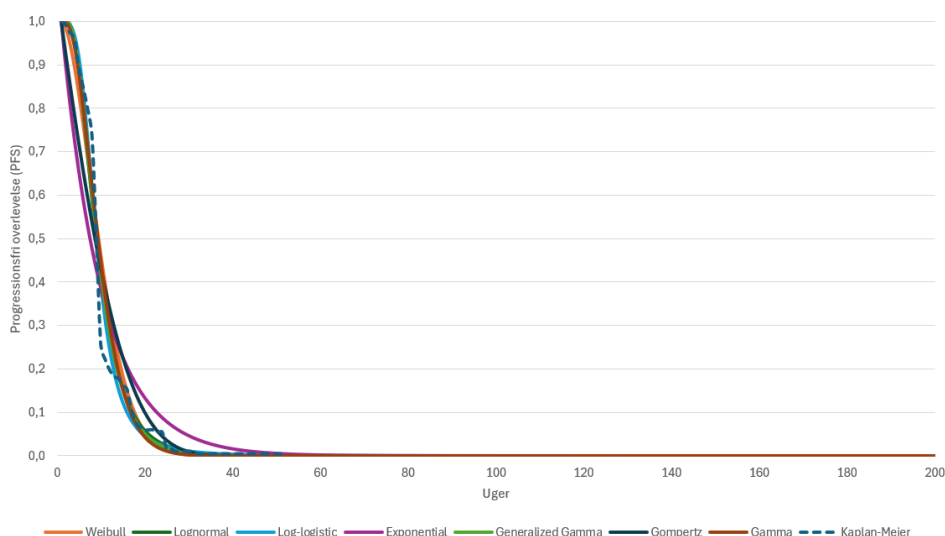
Ligesom for OS er det nødvendigt at estimere forløbet for PFS for begge behandlingsarme over hele modellens tidshorisont. Til at ekstrapolere PFS for hhv. fruquintinib og placebo har ansøger anvendt PFS-data fra FRESCO-2 og testet samme syv parametriske fordelinger som for OS. PFS for fruquintinib og placebo ekstrapoleres med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 1.1.

På baggrund af statistisk og visuelt fit har ansøger valgt at anvende hhv. en log-normal fordeling for fruquintinib og en log-logistisk fordeling for placebo i hovedanalysen.

Figur 8 og Figur 9 viser de ekstrapolerede PFS-kurver samt tilhørende KM-kurver for hhv. fruquintinib og placebo.



Figur 8. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for fruquintinib



Figur 9. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for placebo

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Ingen af de anvendte funktioner giver en tilfredsstillende tilpasning til de observerede PFS-data. Medicinrådet har fremsat et ønske om anvendelse af en mere fleksibel model, men dette er ikke blevet imødekommet af ansøger.

Medicinrådet vælger ansøgers tilgang og anvender en log-normal fordeling for fruquintinib og en log-logistisk fordeling for placebo i hovedanalysen.

Gennemsnitlig og median PFS, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 6. Median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Fruquintinib	3,7 mdr.	3,7 mdr.	4,8 mdr.
Placebo	1,8 mdr.	1,8 mdr.	2,2 mdr.

2.3.5 Tumorresponsrater

Tumorresponsrater fra datacut d. 24. juni 2022 er præsenteret i Tabel 4.

Tumorresponsrate, herunder overall response rate (ORR) og disease control rate (DCR), er defineret som andelen af patienter, hvis samlede respons var bekræftet komplet respons, delvis respons eller stabil sygdom i mindst 7 uger, vurderet iht. RECIST 1.1. ORR angiver andelen af patienter, der oplever en objektiv tumorrespons under behandlingen, og inkluderer komplet respons (CR) – fuldstændig forsvinden af tumoren – og delvis respons (PR) – en tydelig reduktion i tumorstørrelse. DCR omfatter både patienter med tumorrespons (CR og PR) og patienter med stabil sygdom (SD), hvis sygdom ikke progredierer.



Ved bekræftet respons er responsen efterprøvet ved mindst én efterfølgende kontrol, mens ubekræftet respons kun er observeret på et enkelt tidspunkt.

Ved behandling med fruquintinib var den bekræftede DCR 55,5 % sammenlignet med 16,5 % i placebo-armen. Den justerede forskel på 39,4 procentpoint viser, at en større andel af patienterne i fruquintinib-armen opnåede sygdomskontrol. Den bekræftede ORR var 1,5 % i fruquintinib-armen og 0 % i placebo, mens den ubekræftede ORR var 2,6 % versus 0 %, hvilket indikerer, at enkelte patienter oplevede tidlig eller midlertidig tumorreduktion.

Medicinerådets vurdering af tumorresponsrater

Medicinerådet vurderer, at fruquintinib primært stabiliserer sygdommen fremfor at medføre tumorreduktion.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle studiedeltagere, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Median behandlingsvarighed var 3,1 måneder for fruquintinib-armen og 1,8 måneder for placebo-armen. I Bilag 1.1 ses en oversigt over uønskede hændelser rapporteret i FRESCO-2.

Tabel 7 viser en oversigt over sikkerhedsdata FRESCO-2.

Tabel 7. Oversigt over sikkerhedsdata FRESCO-2.

	Fruquintinib + BSC (n = 456)	Placebo + BSC (n = 230)
Patienter med ≥1 uønsket hændelse, n (%)	451 (99)	213 (93)
Patienter med ≥1 alvorlig uønsket hændelse*, n (%)	172 (37,7)	88 (38,3)
Patienter med ≥1 CTCAE-grad ≥3 hændelser§, n (%)	286 (62,7)	116 (50,4)
Patienter med ≥1 bivirkning, n (%)	395 (86,6)	130 (56,6)
Patienter med dosisreduktion, n (%)	121 (26,5)	10 (4,3)
Patienter, der afbrød behandling uanset årsag, n (%)	438 (95,6)	227 (99,6)
Patienter, der afbrød behandling på grund af uønskede hændelser, n (%)	93 (20,4)	49 (21,3)

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, som uanset dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af en eksisterende hospitalsindlæggelse, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller funktionsnedsættelse, eller medfører medfødt anomali eller fosterskade (se ICH's fulde definition)

§ CTCAE v. 5.0.



Næsten alle patienter i fruquintinib-armen (99 %) oplevede ≥ 1 uønsket hændelse, hvilket er lidt flere end i placebo-armen (93 %). Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var sammenlignelig mellem armene (37,7 % vs. 38,3 %), mens andelen af patienter med CTCAE-grad ≥ 3 hændelser var højere i fruquintinib-armen sammenlignet med placebo-armen (62,7 % vs. 50,4 %). Uønskede hændelser relateret til behandlingen samt dosisreduktioner var højere blandt patienterne i fruquintinib-armen end i placebo-armen, hvilket er forventeligt ved aktiv behandling sammenlignet med ingen aktiv behandling. Behandlingsophør uanset årsag var stort i begge arme (95,6 % vs. 99,6 %), og andelen af patienter, der afbrød behandling på grund af uønskede hændelser, var ligeledes sammenlignelig (20,4 % vs. 21,3 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at behandling med fruquintinib medfører flere uønskede hændelser, CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, uønskede hændelser og dosisreduktioner sammenlignet med placebo, hvilket er forventeligt ved aktiv behandling. Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser samt andelen af patienter, der afbrød behandling på grund af uønskede hændelser eller uanset årsag, var derimod sammenlignelig mellem armene. Overordnet set vurderes fruquintinib som veltolereret.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Test for proportional hazards viste, at hazard ratioen for den ujusterede OS og PFS ikke var konstant over tid, hvilket betyder, at den relative effekt varierer, og tolkningen af HR bør derfor ske med forsigtighed. Vurderingen af OS er baseret på medianværdier samt Kaplan-Meier-kurver for ujusteret OS, suppleret med tilsvarende Kaplan-Meier-data og hazard ratio for OS justeret med IPCW. Vurderingen af PFS bygger primært på medianværdier samt Kaplan-Meier-kurver. Disse mål giver et mere retvisende billede af behandlingseffekten for PFS end HR, men har den begrænsning, at de ikke afspejler hele forløbet eller eventuelle langtidseffekter. I den sundhedsøkonomiske analyse er det, at antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, håndteret ved at ekstrapolere Kaplan-Meier-kurverne ved hjælp af separate modeller.

I FRESCO-2 havde kun omkring halvdelen af patienterne modtaget trifluridin-tipiracil, mens dette i dansk klinisk praksis vil være standardbehandling forud for fruquintinib. Danske patienter er derfor mere forbehandlede med trifluridin-tipiracil, når de eventuelt modtager fruquintinib. Patienter, som allerede har modtaget trifluridin-tipiracil, kan have en ændret respons sammenlignet med patienter, som ikke tidligere har været behandlet med trifluridin-tipiracil. Subgruppeanalyser i EPAR viser, at patienter, som havde modtaget trifluridin-tipiracil alene eller i kombination med regorafenib, havde gavn af fruquintinib, mens patienter, der alene havde fået regorafenib, ikke havde effekt [6]. Dette kan udfordre overførbareheden af den rapporterede effekt på OS til danske patienter og indebære en potentiel underestimering af fruquintinibs samlede effekt. Eftersom patientgruppen, der alene havde fået regorafenib, udgør en begrænset del af studiet (8-9 %), vurderes påvirkningen af de samlede resultater dog at være minimal.



I FRESCO-2 modtog nogle patienter efterfølgende behandling, hvilket ikke afspejler dansk klinisk praksis. Denne kan medføre, at den rapporterede overlevelsesgevinst delvist afspejler effekten af efterfølgende behandling frem for udelukkende effekten af fruquintinib. Samtidig kan det have implikationer for fortolkningen af sikkerhedsdata, idet eksponering for yderligere behandling kan maskere eller forstærke registrerede uønskede hændelser. I den justerede analyse er der imidlertid taget højde for efterfølgende behandling, hvilket mindsker, men ikke eliminerer, usikkerheden ved vurderingen af den kliniske effekt. Da kun en mindre andel af patienterne modtog efterfølgende behandling (fruquintinib-armen: 29,4 %; placebo-armen: 34,3 %), vurderes denne bias dog at være begrænset.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Data på helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet med EQ-5D-5L. Patientrapporterede data fra EQ-5D-5L-spørgeskemaer blev indsamlet digitalt ved baseline og på dag 1 i hver behandlingscyklus (op til cyklus 20) i forbindelse med studiets behandlingsbesøg indtil behandlingens afslutning. Det sidste spørgeskema blev udfyldt 30 ± 3 dage efter sidste dosis.

Indsamlingshyppigheden har muligvis ikke kunne fange små ændringer i livskvalitet, da patienterne allerede var stærkt præbehandlede, og sygdomsprogression forekom hurtigt. Dette afspejles i indsamlingsraterne, hvor antallet af patienter, der var forventet at udfylde spørgeskemaet, især i placebo-armen, hurtigt faldt (se Bilag 9.1).

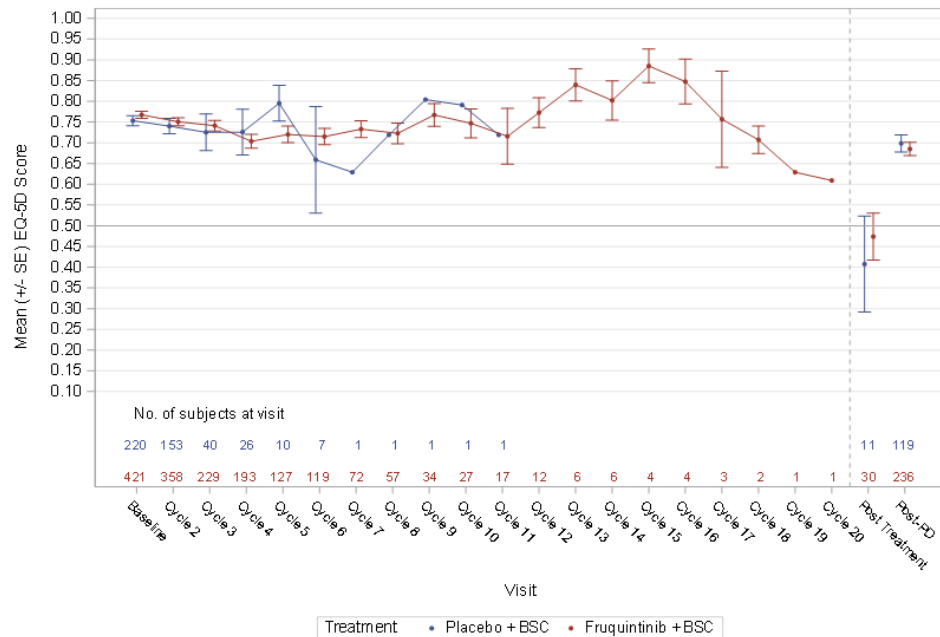
Der blev ikke foretaget imputation for manglende besvarelser; kun patienter, som havde udfyldt både et baseline-spørgeskema og mindst ét post-baseline-spørgeskema, blev inkluderet i beregningen af nytteværdier (se afsnit 3.2). Der har ikke været udført analyser af forskelle i karakteristika mellem de patienter, der besvarer spørgeskemaet EQ-5D-5L, og dem der ikke gør det, på udvalgte tidspunkter.

3.1.1 Resultater

Tabel 8 viser deskriptiv statistik for helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L, herunder gennemsnitsværdier for hvert opfølgningstidspunkt i de respektive behandlingsarme samt den beregnede forskel mellem de to behandlingsarme. Figur 10 viser udviklingen i gennemsnitlig EQ-5D-5L-score fra baseline i begge grupper.

**Tabel 8. Deskriptiv statistik for EQ-5D-5L.**

	Fruquintinib		Placebo		Forskel
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI)
Baseline	421	0,841 (0,009)	220	0,831 (0,012)	0,010 (-0,019 ; 0,047)
Cyklus 2	363	0,835 (0,009)	154	0,805 (0,020)	0,030 (-0,014 ; 0,057)
Cyklus 3	254	0,825 (0,011)	55	0,810 (0,039)	0,015 (-0,064 ; 0,141)
Cyklus 4	201	0,791 (0,016)	30	0,810 (0,046)	-0,019 (-0,114 ; 0,205)
Cyklus 5	139	0,803 (0,018)	15	0,787 (0,063)	0,016 (-0,113 ; 0,238)
Cyklus 6	128	0,798 (0,020)	8	0,735 (0,130)	0,063 (-0,195 ; 0,445)
Cyklus 7	84	0,821 (0,020)	2	0,880 (0,120)	-0,059 (-0,298 ; 0,525)
Cyklus 8	66	0,791 (0,026)	2	0,874 (0,040)	-0,083 (-0,176 ; 0,263)
Cyklus 9	43	0,850 (0,020)	1	0,919 (0)	-0,069 (-0,108 ; 0,142)
Cyklus 10	35	0,812 (0,039)	1	0,880 (0)	-0,068 (-0,144 ; 0,215)
Cyklus 11	21	0,784 (0,061)	1	0,834 (0)	-0,050 (-0,169 ; 0,282)
Cyklus 12	16	0,874 (0,019)	1	1,000 (0)	-0,126 (-0,164 ; 0,195)
Cyklus 13	8	0,902 (0,020)	0	-	-
Cyklus 14	6	0,890 (0,028)	0	-	-
Cyklus 15	5	0,957 (0,018)	0	-	-
Cyklus 16	4	0,916 (0,036)	0	-	-
Cyklus 17	4	0,888 (0,065)	0	-	-
Cyklus 18	4	0,890 (0,046)	0	-	-
Cyklus 19	1	0,760 ()	0	-	-
Cyklus 20	1	0,747 ()	0	-	-



Figur 10. Udvikling i gennemsnitlig EQ-5D-5L-score fra baseline for hhv. fruquintinib- og placebo-armen.

Resultaterne indikerer, at behandling med fruquintinib ikke havde en negativ effekt på livskvalitet sammenlignet med placebo og generelt opretholdt HRQoL-niveauet. Frafaldet var betydeligt og hurtigt i placeboarmen, hvilket begrænser datagrundlaget for sammenligningen.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer overordnet, at der ikke er klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem fruquintinib og placebo. Der er dog nogle relevante opmærksomhedspunkter:

- Livskvalitetsdata blev indsamlet på dag 1 i hver behandlingscyklus, hvilket betyder, at de primært afspejler patienternes tilstand før eventuelle bivirkninger typisk manifesterer sig. Dette giver en risiko for systematisk undervurdering af midlertidigt fald i livskvalitet forbundet med uønskede hændelser. Det er desuden uklart, hvilken betydning den uges behandlingspause, der ligger forud for dataindsamlingen, har for patienternes besvarelser. Ansøger har anført, at data inkluderer patienter, som oplevede uønskede hændelser, men har ikke fremlagt dokumentation for, at disse observationer er tilstrækkeligt repræsentative for det fulde omfang og varighed af uønskede hændelser.
- Indsamlingsfrekvensen kan være utilstrækkelig i forhold til patienternes hurtige sygdomsprogression. Dette begrænser modellens evne til at afspejle dynamiske ændringer i helbredsrelateret livskvalitet.
- Der foreligger ikke oplysninger om patientkarakteristika for hhv. respondenter og ikke-respondenter, og det er derfor ikke muligt at vurdere, om manglende besvarelser er relateret til helbredsrelateret livskvalitet. Hvis dette er tilfældet, kan det påvirke datagrundlagets repræsentativitet og medføre bias.



- Det er uklart, hvornår patienterne er startet på efterfølgende behandling og i tilfælde af, at patienterne er startet op på efterfølgende behandlingen før sidste dataindsamling, vil der være risiko for, at det vil kunne afspejle sig i den rapporterede livskvalitet. Ifølge ansøger antages efterfølgende behandling ikke at have betydning for den rapporterede livskvalitet, da de antager, at det kun er relativt få patienter, der opstarter før sidste spørgeskemabesvarelse, som finder sted 30 ± 3 dage fra administration af sidste dosis. Der foreligger ikke dokumentation herfor.

3.2 Beregning af nytteværdier

I beregningen af nytteværdier til brug i den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger kun anvendt data fra patienter, som både havde udfyldt spørgeskemaet ved baseline og mindst én gang efter baseline. I alt indgik 544 spørgeskemabesvarelser i analysen, svarende til 78,7 % af det samlede antal randomiserede patienter. Af disse bidrog 80,7 % af patienterne i fruquintinib-armen og 74,8 % af patienterne i placebo-armen med tilstrækkelige data til beregning af nytteværdier.

I beregningen af nytteværdier har ansøger vægtet EQ-5D-5L besvarelserne vha. danske præferencevægte [8]. Desuden har ansøger aldersjusteret de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning iht. Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Ansøger har estimeret stadiespecifikke nytteværdier med en *mixed model for repeated measurements* (MMRM). Ansøger antager, at eventuelle midlertidige fald i livskvalitet som følge af uønskede hændelser er afspejlet i EQ-5D-5L-besvarelserne. Uønskede hændelser er således inkluderet i regressionsanalyserne og er ikke tildelt særskilte nyttefald.

Ansøger anvender en regressionsmodel med justering for centreret baseline nytteværdi, progressionsstatus og uønskede hændelser grad ≥ 3 . Ansøger antager at uønskede hændelser har en varighed på én uge.

En oversigt over antallet af patienter og spørgeskemabesvarelser anvendt i beregningen af nytteværdier er præsenteret i Tabel 9 fordelt på stadie, tilstedeværelse af uønskede hændelser samt tid til død.

Tabel 10 viser ansøgers estimerede nytteværdier baseret på den anvendte regressionsmodel fordelt på stadie og tilstedeværelse af uønskede hændelser grad ≥ 3 .



Tabel 9. Antal unikke patienter og observationer (besvarelser) anvendt til beregning af nytteværdier stratificeret på stadie, tilstedeværelse af uønskede hændelser og tid til død

	Fruquintinib [patienter/ observationer]	Placebo [patienter/ observationer]	Total [patienter/ observationer]
Progressionsfri	172 / 1.208	68 / 247	240 / 1.455
Progredieret sygdom	166 / 213	96 / 113	262 / 326
Grad ≥ 3 uønskede hændelser	69 / 89	30 / 35	99 / 124
Ingen grad ≥ 3 uønskede hændelser	303 / 1.378	142 / 333	445 / 1.711
Død inden for 28 dage	21 / 21	15 / 15	36 / 36
I live følgende 28 dage	324 / 1.417	154 / 350	478 / 1.767

Tabel 10. Ansøgers estimerede nytteværdier fordelt på stadie og tilstedeværelse af uønskede hændelser grad ≥ 3 baseret på regressionsmodellen

Stadie	Nytteværdier (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
PF	0,8032 (0,7877-0,8187)	EQ-5D-5L	Danske vægte [8]
PD	0,7510 (0,7282-0,7739)	EQ-5D-5L	Danske vægte [8]
PF med uønskede hændelser grad ≥ 3	0,6871 (0,6505-0,7236)	EQ-5D-5L	Danske vægte [8]
PD med uønskede hændelser grad ≥ 3	0,6349 (0,5965-0,6733)	EQ-5D-5L	Danske vægte [8]

Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vælger at anvende ansøgers estimerede nytteværdier. Der er dog nogle relevante opmærksomhedspunkter, som allerede er introduceret i afsnit 3.1.1:

- Som tidligere beskrevet blev livskvalitetsdata i FRESCO-2 indsamlet på dag 1 i hver behandlingscyklus, dvs. primært på tidspunkter, hvor eventuelle bivirkninger endnu ikke var fuldt manifesteret, og efter en uges behandlingspause. Dette giver en risiko for systematisk undervurdering af fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser. For beregningen af nytteværdier indebærer dette, at de rapporterede livskvalitetsestimater kan overvurdere patienternes faktiske helbredstilstand under behandlingen og dermed medføre en potentiel overestimering af QALY-gevinsten.



- Den potentielt utilstrækkelige indsamlingsfrekvens kan medføre, at fald i livskvalitet mellem målepunkterne ikke registreres fuldt ud, hvilket øger risikoen for overestimering af nytteværdier.
- Da det som tidligere nævnt ikke er muligt at vurdere, hvorvidt der er en sammenhæng mellem manglende besvarelser og helbredsrelateret livskvalitet indebærer beregningen af nytteværdier en risiko for systematisk under- eller overestimering af livskvalitet og dermed QALY-gevinster. Problematikken forstærkes af, at en betydelig andel af patienterne ikke bidrog med tilstrækkelige data til nytteberegningen (19 % i fruquintinib-armen og 25 % i placeboarmen).
- Eftersom der ikke foreligger dokumentation for, hvornår patienter startede på efterfølgende behandling – og om det var før sidste dataindsamling – er det uklart, hvorvidt det kan have påvirket den rapporterede livskvalitet. For beregningen af nytteværdier medfører usikkerheden, at livskvalitetsestimater potentielt ikke afspejler den faktiske patientoplevelse under behandlingen. Yderligere kan det faktum, at tid til død ikke er inkluderet i regressionsmodellen på trods af statistisk signifikans, bidrage til bias i de beregnede nytteværdier, selvom ansøger begrundet fraværet med få observationer.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility* analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med fruquintinib sammenlignet med ingen aktiv behandling (placebo).

4.1 Grundantagelser

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv, og alle omkostninger og effekter er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år efter det første år, jf. Medicinrådets metodevejledning. I modellen indtræder patienterne med en medianalder på 64 år svarende til medianalderen for populationen i FRESCO-2. Ansøger har anvendt en tidshorisont på 10 år med den begrundelse, at dette burde være tilstrækkeligt at dække alle væsentlige forskelle i omkostninger og effekter. Modellen har en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes halvcykluskorrektion.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.2) og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af analysetype og grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv, diskonteringsrente og tidshorisont. Grundet patienternes høje dødelighed, vurderer Medicinrådet, ligesom ansøger, at 10 år er en tilstrækkelig tidshorisont til at indfange alle relevante forskelle i omkostninger og effekter for et fuldt behandlingsforløb mellem fruquintinib og ingen aktiv behandling.



4.2 Model

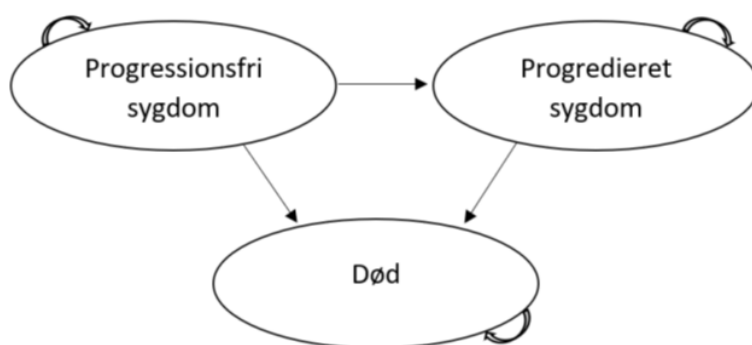
4.2.1 Datagrundlag

Analysen er baseret på data fra FRESCO-2 og anvender således data for OS og PFS, jf. afsnit 2.3.3 og afsnit 2.3.4, samt data på sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 3. Desuden har ansøger anvendt data for behandlingsvarighed (*Time-to-Treatment Discontinuation* (TTD)) fra FRESCO-2, som beskrives i det følgende afsnit.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

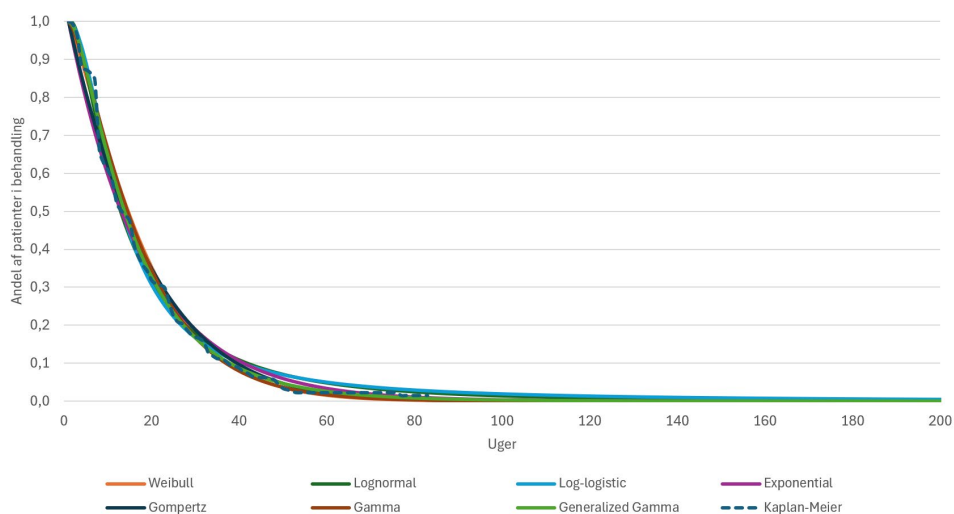
Ansøger benytter en *partitioned-survival model* til at estimere inkrementelle omkostninger og QALYs forbundet med behandling med fruquintinib sammenlignet med ingen aktiv behandling. Modellen består af tre helbredsstadier: Progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død. Modellen er illustreret i Figur 11. I modellen starter alle patienter i det progressionsfrie stadie, og deres bevægelse gennem modellen bestemmes herefter på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data.

Patienternes tid i det progressionsfrie stadie estimeres ud fra PFS-kurverne. Patienternes samlede tid i det progredierede stadie estimeres som den andel af patienterne, der hverken befinder sig i det progressionsfrie stadie eller er døde, baseret på PFS- og OS-kurverne. Fra det progredierede stadie kan patienterne kun bevæge sig til det absorberende stadie, død, og andelen af patienterne i dette stadie estimeres ud fra OS-kurverne.



Figur 11. Modelstrukturen i den sundhedsøkonomiske model.

For at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs er det nødvendigt at estimere, hvor længe patienterne befinder sig i hvert enkelt stadie samt behandlingsvarigheden. Til at estimere behandlingsvarigheden for fruquintinib har ansøger anvendt observeret TTD-data fra FRESCO-2. Til at ekstrapolere TTD har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger. På baggrund af statistisk og visuelt fit har ansøger valgt en generaliseret gammafordeling til at fremskrive behandlingsvarigheden for fruquintinib. I modellen justeres TTD-kurven, således at det ikke er muligt for TTD-kurven at overstige PFS-kurven, idet behandling stoppes ved progression. Figur 12 viser de observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for behandling med fruquintinib.



Figur 12. Observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for behandling med fruquintinib.

Den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed med fruquintinib samt den gennemsnitlige varighed i modelstadiene er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling samt modelstadiene for progressionsfri og progredieret sygdom, udiskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion i ansøgers analyse

Behandling	Behandlings- varighed [måneder]	PF [måneder]	PD [måneder]	OS [måneder]
Fruquintinib	4,1	4,8	7,4	12,2
Ingen aktiv behandling	-	2,2	6,0	8,3

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur og valg af ekstrapolationsmodeller for PFS, TTD og OS for ingen aktiv behandling, men vælger at anvende en gamma fordeling til ekstrapolering af OS for fruquintinib.

Den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed med fruquintinib samt den gennemsnitlige varighed i modelstadiene for begge arme er præsenteret i Tabel 12.



Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling samt modelstadiene for progressionsfri og progredieret sygdom, udiskonteret og ikke halvcykluskorrigeret i Medicinrådets hovedanalyse

Behandling	Behandlings- varighed [måneder]	PF [måneder]	PD [måneder]	OS [måneder]
Hovedanalyse (OS justeret vha. IPCW)				
Fruquintinib	4,1	4,8	3,8	8,6
Ingen aktiv behandling	-	2,2	3,5	5,7
Følsomhedsanalyse (ujusteret OS)				
Fruquintinib	4,1	4,8	5,4	10,1
Ingen aktiv behandling	-	2,2	6,1	8,3

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

4.3 Omkostninger

Medicinrådet inkluderer følgende omkostninger i analysen: lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, samt patient- og transportomkostninger.

Administrationsomkostninger er ikke inkluderet i analysen, da fruquintinib administreres oralt som tabletbehandling og derfor ikke medfører ressourcetræk til administration eller klinikbesøg. Der inkluderes heller ikke ressourceforbrug til efterfølgende behandling, da det antages, at efterfølgende behandling ikke er aktuell i dansk klinisk praksis. I begge behandlingsarme modtager patienterne symptomlindrende behandling, se 2.2.2. Disse omkostninger er ikke inkluderet i analysen, da de vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

For ingen aktiv behandling er der kun inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til behandling med fruquintinib, der har betydning for analysens resultat.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt TTD-data fra FRESCO-2 til at estimere behandlingsvarigheden, som beskrevet i afsnit 4.2.2. Den anvendte dosis i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på doseringen af fruquintinib i FRESCO-2 som beskrevet i afsnit 2.2.2 og Tabel 13.



Den anvendte relative dosisintensitet (RDI) er estimeret til 85 % på baggrund af registrerede dosisreduktioner og pauseringer i FRESCO-2. Ansøger har kun inkluderet én pakningsstørrelse på fruquintinib i modellen og beregner lægemiddelomkostninger per 28-dage ved at udregne prisen for 28 dages fuld behandling multipliceret med RDI'en. Ansøger har ikke redegjort for hvordan RDI er beregnet.

Ansøger har ikke inkluderet lægemiddelspild forbundet med administration af fruquintinib med den begrundelse, at 1 mg tabletter er tilgængelige, og en evt. dosisreduktion forventes derfor ikke at medføre spild af tabletter. Der anvendes halvcykluskorrektion i udregningen af lægemiddelomkostningerne.

Der er ikke inkluderet lægemiddelomkostninger for ingen aktiv behandling.

Tabel 13. Lægemiddeloplysninger anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI
Fruquintinib (p.o.)	5 mg	Én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af en 7-dages pause	85 %

p.o. = peroral; RDI = relativ dosis intensitet

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger og udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14. Ansøger har ikke inkluderet information om dosisfordeling på tværs af pakningsstørrelser samt eventuelle behandlingspauser i beregningen af lægemiddelomkostningerne. Da pris per mg ikke differencerer på tværs af pakningsstørrelserne for fruquintinib, anvender Medicinerådet ansøgers tilgang. Dosisreduktion sker oftest i forbindelse med monitorering, således at patienter færdiggør en pakke, inden de starter på en ny pakke med lavere styrke.

Medicinerådet vælger ikke at benytte halvcykluskorrektion for lægemiddelomkostningerne, da det antages at patienterne får lægemidlerne udleveret i begyndelsen af en behandlingsserie. Da cykluslængden kun er en uge, har den ændring mindre indflydelse på analysens resultat.

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (november 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Fruquintinib	5 mg	21 stk.		Amgros

4.3.2 Administrationsomkostninger

Der er ikke inkluderet administrationsomkostninger til fruquintinib, da behandlingen administreres oralt. Der er heller ikke inkluderet administrationsomkostninger til ingen aktiv behandling.



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration. Således er der ingen administrationsomkostninger inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har medregnet monitoreringsomkostninger for patienter i aktiv behandling med fruquintinib frem til sygdomsprogression. Det antages, at patienter i det progressionsfrie stadie under behandling med fruquintinib monitoreres løbende med en CT-scanning hver 12. uge samt konsultation ved onkolog hver fjerde uge. Til beregning af monitoreringsomkostninger anvendes DRG-takster for hhv. CT-scanning og konsultation. Frekvens og enhedsomkostninger for de enkelte aktiviteter fremgår af Tabel 15.

Der antages ingen monitorering af patienter med ingen aktiv behandling.

Tabel 15. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens	Enhedsomkostning	Kilde
CT-scanning	Hver 12. uge	2.701 DKK	DRG 2025: 30PR06, CT-scanning, kompliceret
Konsultation ved onkolog	Hver 4. uge	1.722 DKK	DRG 2025: 06MA98, MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ændrer frekvensen af CT-scanning til hver 8. uge som følge af sygdommens hurtige progression, men anvender i øvrigt ansøgers tilgang til og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med hhv. fruquintinib og ingen aktiv behandling. Ansøger har anvendt de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som opleves af ≥ 5 % af patienter i FRESCO-2. Ansøger estimerer omkostninger til uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster.

Tabel 16 viser de anvendte uønskede hændelser og frekvenser for hhv. fruquintinib og ingen aktiv behandling samt enhedsomkostninger og kilder på disse.

Tabel 16. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Fruquintinib	Placebo	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Asteni	7,7 %	3,9 %	5.271	DRG 2025: 23MA03, Symptomer og fund, u. kompl. bidiag



	Fruquintinib	Placebo	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Palmar-plantar erytrodysæstesi	6,4 %	0 %	1.578	DRG 2025: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypertension	13,6 %	0,9 %	1.268	DRG 2025: 05MA98, MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser.

De uønskede hændelser, der opleves af patienter behandlet med ingen aktiv behandling, vurderes overvejende at være sygdomsrelaterede symptomer og kunne derfor i princippet udelades. Da det imidlertid må forventes, at patienter behandlet med fruquintinib ligeledes vil opleve sygdomsrelaterede symptomer, og da andelen heraf er ukendt, vælger Medicinrådet at fastholde omkostninger til uønskede hændelser iblandt patienter, der modtager ingen aktiv behandling.

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har udeladt omkostninger til efterfølgende behandling, da patienter i dansk klinisk praksis ikke vil modtage yderligere behandling efter fruquintinib.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer ligesom ansøger, at efterfølgende behandling ikke er relevant, idet den ikke anvendes i dansk klinisk praksis.

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet, som omfatter patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Det er antaget, at en CT-scanning tager 60 minutter, mens en konsultation hos en onkolog varer 30 minutter.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen.



Tabel 17. Patienters tidsforbrug i forbindelse med CT-scanning og konsultation hos onkolog anvendt i ansøgers analyse

	Tidsforbrug
CT-scanning	60 minutter
Konsultation hos onkolog	30 minutter

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Justering af OS for efterfølgende behandling	Justering vha. MSM	Justering vha. IPCW	Afsnit 2.3.3
Parametriske fordelinger for OS	Fruquintinib: Log-normal Placebo: Log-normal	Placebo: Log-normal Fruquintinib: Gamma	Afsnit 2.3.3
Udregningen af lægemiddelomkostningerne	Anvendes halvcykluskorrektion	Anvendes ikke halvcykluskorrektion	Afsnit 4.3.1
Ressourceforbrug for monitorering	CT-scanning hver 12. uge	CT-scanning hver 8. uge	Afsnit 4.3.3

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst per patient ved ibrugtagning af fruquintinib til 0,19 QALY (0,24 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning per patient bliver [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger per vundne QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 150.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 781.000 DKK per QALY.



Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Fruquintinib	Ingen aktiv behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	0	■
Administrationsomkostninger	0	0	0
Monitoreringsomkostninger	15.470	0	15.470
Bivirkningsomkostninger	679	217	462
Efterfølgende behandling	0	0	0
Patientomkostninger	2.950	0	2.950
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	0,70	0,46	0,24
Totale QALY	0,55	0,36	0,19

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 620.426 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 781.054 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Analysens resultater er forbundet med en vis grad af usikkerhed, og derfor har Medicinrådet gennemført to deterministiske følsomhedsanalyser. Disse analyser adresserer den strukturelle usikkerhed forbundet med de justerede OS-data samt de nytteværdier, der er anvendt i modellen, og som vurderes at være let overestimerede.

Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser er præsenteret i Tabel 20.



Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,19	■	■
OS-effekt	Ujusteret OS-data anvendes	Usikkerhed om den justerede OS-kurve	0,12	■	■
Nytteværdier	Nytteværdier nedjusteres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdierne	0,18	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

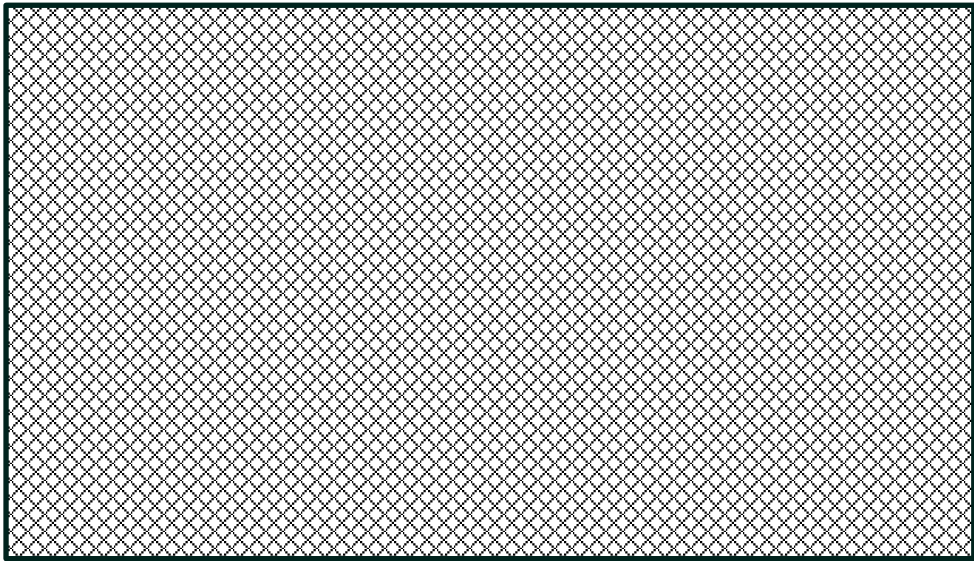
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA er der inkluderet ekstrapolationsmodeller for OS, PFS og TTD, RDI, samt stadiespecifikke nytteværdier for PF, PD og nytteværdi for uønskede hændelser grad ≥ 3 . Medicinrådet tilføjer alder og kønsfordeling samt ressourceforbrug forbundet med monitorering.

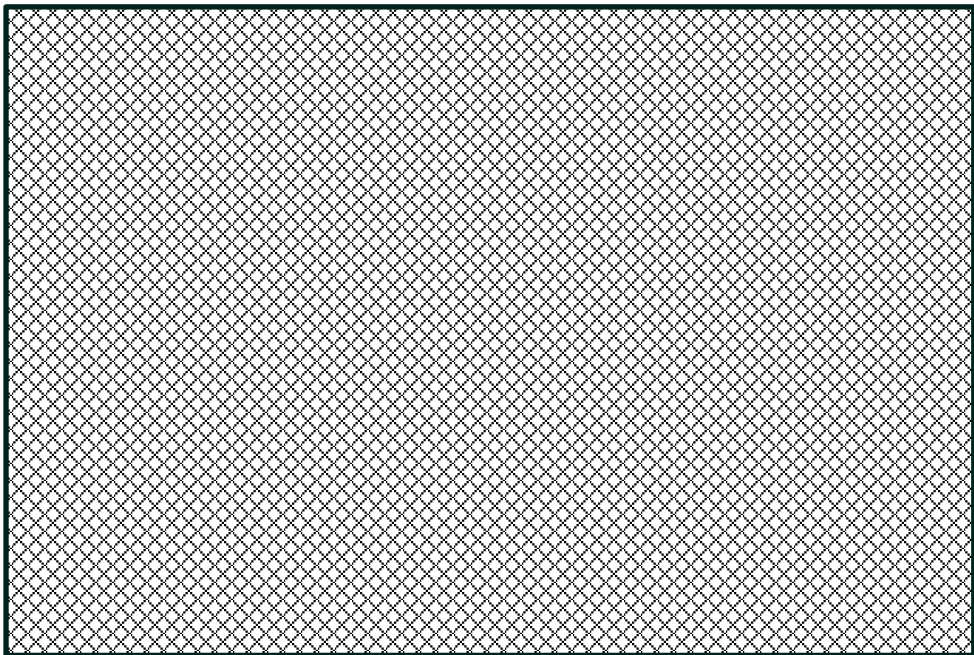
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 13. Figur 14 præsenterer sandsynligheden for, at fruquintinib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.

Resultatet af Figur 13 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, der påvirker QALY-gevinsten.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke den strukturelle usikkerhed vedr. OS-effekten. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



Figur 13. Medicinrådets probabilistisk følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem fruquintinib og ingen aktiv behandling



Figur 14. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at fruquintinib er omkostningseffektiv



4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 21 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 21. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
OS-effekt i begge arme Afsnit 2.3.3	Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed knyttet til resultatet af den justerede OS-kurve.	Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse med anvendelse af de ujusterede OS-data, hvilket øger ICER'en markant.
Helbredsrelateret livskvalitet Afsnit 3.2	Nytteværdierne er høje og forventes overestimeret.	Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse med 5 % lavere nytteværdier.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 198 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med fruquintinib. Ansøger har antaget, at markedsandelen vil være 100 % i tilfælde af en anbefaling, og 5 % i tilfælde af, at fruquintinib ikke bliver anbefalet. Disse antagelser beror på det faktum, at der ikke findes alternative 4. linjebehandlinger til patienter med mCRC.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 200 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med fruquintinib til den pågældende indikation.

Medicinrådet ændrer markedsandelen til 0 % i scenariet, hvor fruquintinib ikke anbefales. Dette skyldes, at fruquintinib i så fald ikke vil være en standardbehandlingsmulighed på hospitalerne. I stedet vil anvendelse af fruquintinib kræve en individuel ansøgning via de regionale lægemiddelkomitéer, som vurderer og godkender brugen af ikke-anbefalede lægemidler i konkrete patientforløb. Det vurderes derfor urealistisk, at fruquintinib vil blive anvendt i 5 % af tilfældene, hvis Medicinrådet ikke anbefaler lægemidlet.



Det estimerede årlige antal patienter behandlet med hhv. fruquintinib og ingen aktiv behandling i de to scenarier ved en anbefaling og ved en ikke-anbefaling er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Fruquintinib	200	200	200	200	200
Ingen aktiv behandling	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Fruquintinib	0	0	0	0	0
Ingen aktiv behandling	200	200	200	200	200

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af fruquintinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 31 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Søren Friis, Simon Mathis Kønig. Hyppige kræftformer [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/fakta-kraeft/statistik-om-kraeft/hyppigste-kraeftformer/>
2. DCCG. National årsrapport 2022 [internet]. 2023. (Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm). Tilgængelig fra: https://dccg.dk/wp-content/uploads/2023/10/4681_dccg-aarsrapport-2022_offentliggjort-version.pdf
3. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer [internet]. 2023. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dccg/dccg_med_onk_beh_meta_kol_v1.0_admgodk181023.pdf
4. Medicinrådet. Tegafur, gimeracil, oteracil (Teysono) i komb. med oxaliplatin eller irinotecan med eller uden bevacizumab [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/tegafur-gimeracil-oteracil-teysuno-i-komb-med-oxaliplatin-eller-irinotecan-med-eller-uden-bevacizumab>
5. Medicinrådet. Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) i kombination med bevacizumab [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trifluridintipiracil-lonsurf-i-kombination-med-bevacizumab-metastatisk-tyk-og-endetarmskraeft>
6. European Medicines Agency. Assessment report - Fruquintinib. 2024.
7. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;402(10395):41–53.
8. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft	
Formand	Indstillet af
Jakob Hagen Vasehus Schou <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
René Krøjgaard Olesen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Joanna Szpejewska <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Line Schmidt Tarpgaard <i>Afdelingslæge</i>	Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Nete Franklin Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

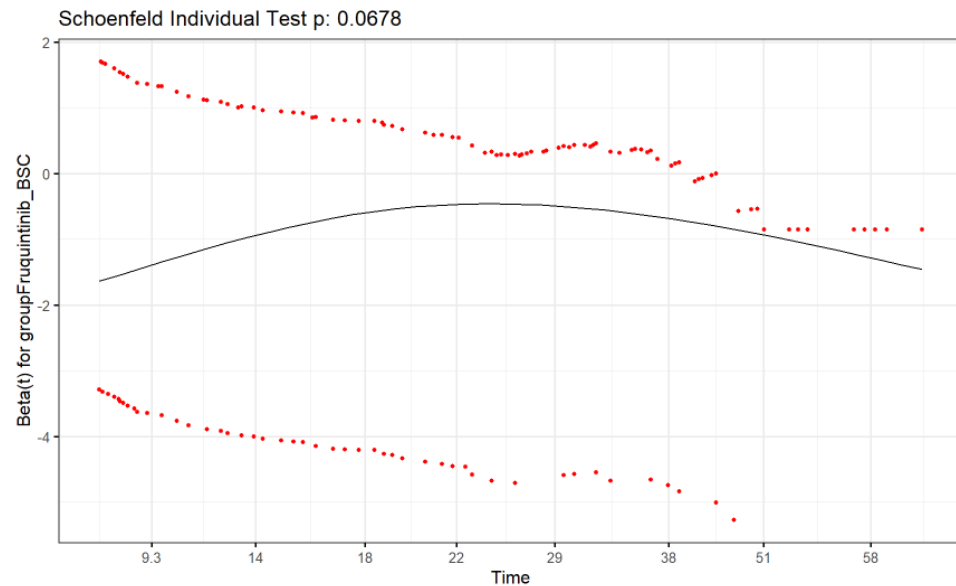
9.1 Efterfølgende behandling

Tabel 24. Efterfølgende behandling modtaget af ≥ 5 % af patienterne i FRESCO-2

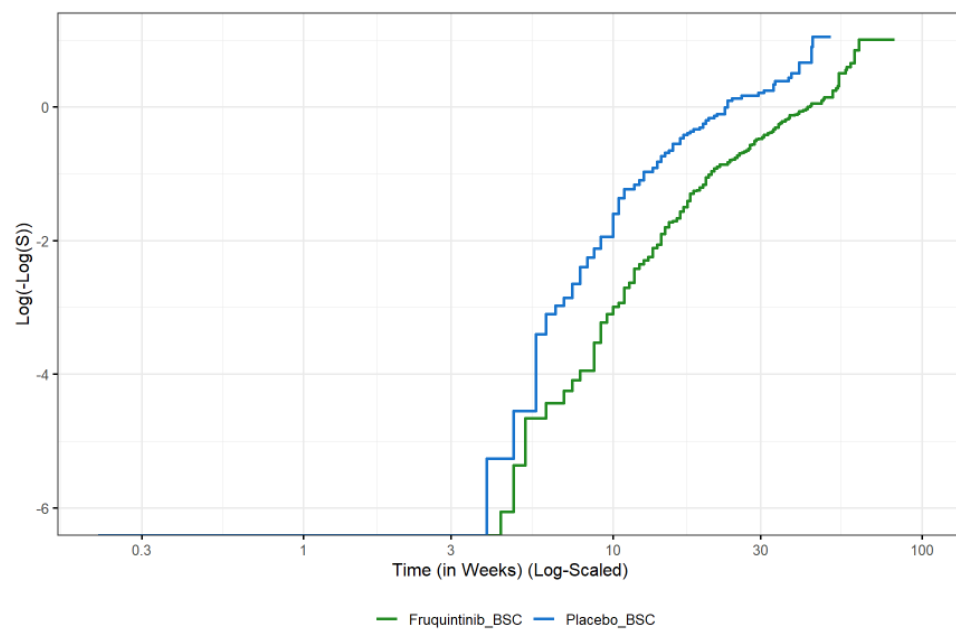
	Fruquintinib (n = 456)	Placebo (n = 230)
Patienter med mindst 1 efterfølgende behandling, n (%)	134 (29,4)	79 (34,3)
Fluorouracil, n (%)	35 (7,7)	22 (9,6)
Regorafenib, n (%)	34 (7,5)	18 (7,8)
Oxaliplatin, n (%)	29 (6,4)	15 (6,5)
Bevacizumab, n (%)	21 (4,6)	15 (6,5)
Capecitabine, n (%)	25 (5,5)	10 (4,3)
Folininsyre, n (%)	18 (3,9)	12 (5,2)



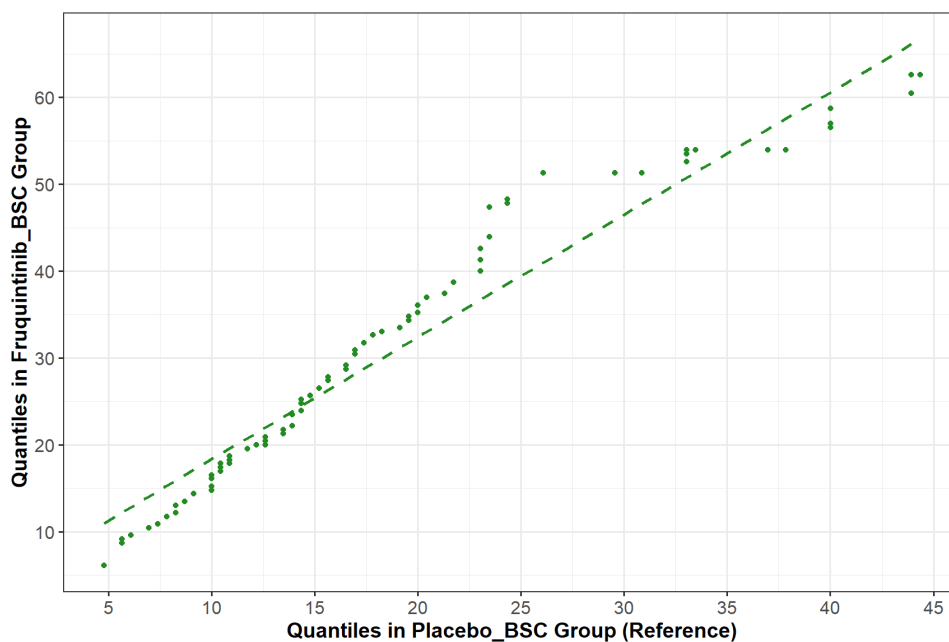
9.2 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS – IPCW justering



Figur 15. Schoenfeld residual plot for OS – IPCW



Figur 16. Log-kumulative hazardkurver for OS - IPCW



Figur 17. Q-Q plot for OS – IPCW

9.3 Uønskede hændelser

Tabel 25. Hyppigst forekommende uønskede hændelser med $\geq 10\%$ forekomst i FRESCO-2 fruquintinib-armen [6]

	Fruquintinib (n = 456)		Placebo (n = 230)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Patienter med uønskede hændelser, n (%)	451 (98,9)	286 (62,7)	213 (92,6)	116 (50,4)
Forhøjet blodtryk	168 (36,8)	62 (13,6)	20 (8,7)	2 (0,9)
Svaghed	155 (34,0)	35 (7,7)	52 (22,6)	9 (3,9)
Nedsat appetit	124 (27,2)	11 (2,4)	40 (17,4)	3 (1,3)
Diarré	110 (24,1)	16 (3,5)	24 (10,4)	0
Hypothyreose	94 (20,6)	2 (0,4)	1 (0,4)	0
Træthed	91 (20,0)	18 (3,9)	37 (16,1)	2 (0,9)
Hånd-fod-syndrom	88 (19,3)	29 (6,4)	6 (2,6)	0



	Fruquintinib (n = 456)		Placebo (n = 230)	
Mavesmerter	83 (18,2)	14 (3,1)	37 (16,1)	7 (3,0)
Kvalme	79 (17,3)	3 (0,7)	42 (18,3)	2 (0,9)
Proteinuri	79 (17,3)	8 (1,8)	12 (5,2)	2 (0,9)
Forstoppelse	78 (17,1)	2 (0,4)	22 (9,6)	0
Hæshed / stemmeforstyrrelse	74 (16,2)	0	12 (5,2)	0
Stomatitis	67 (14,7)	8 (1,8)	8 (3,5)	1 (0,4)
Opkastning	66 (14,5)	7 (1,5)	28 (12,2)	4 (1,7)
Vægttab	56 (12,3)	3 (0,7)	21 (9,1)	1 (0,4)
Ledsmerter	50 (11,0)	4 (0,9)	10 (4,3)	0
Øget AST	48 (10,5)	10 (2,2)	11 (4,8)	3 (1,3)
Rygsmertter	47 (10,3)	6 (1,3)	17 (7,4)	3 (1,3)
Feber	46 (10,1)	2 (0,4)	23 (10,0)	0
Øget ALT	47 (10,3)	14 (3,1)	9 (3,9)	1 (0,4)

9.4 Helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 26. Mønster af manglende besvarelser og gennemførelse for fruquintinib

Tidspunkt	HRQoL- population, n	Manglende, n (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter der gennemførte (% af patienter forventet at gennemføre)
Baseline	461	40 (8,7 %)	461	421 (91,4 %)
Cyklus 2	461	77 (16,7 %)	400	363 (90,8 %)



Tidspunkt	HRQoL- population, n	Manglende, n (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
Cyklus 3	461	103 (22,3 %)	280	254 (90,8 %)
Cyklus 4	461	125 (27,1 %)	223	201 (90,2 %)
Cyklus 5	461	147 (31,9 %)	161	139 (86,4 %)
Cyklus 6	461	157 (34,1 %)	138	128 (92,8 %)
Cyklus 7	461	168 (36,4 %)	95	84 (88,5 %)
Cyklus 8	461	176 (38,2 %)	74	66 (89,2 %)
Cyklus 9	461	180 (39 %)	47	43 (91,5 %)
Cyklus 10	461	181 (39,3 %)	36	35 (97,3 %)
Cyklus 11	461	182 (39,5 %)	22	21 (95,5 %)
Cyklus 12	461	182 (39,5 %)	16	16 (100 %)
Cyklus 13	461	182 (39,5 %)	8	8 (100 %)
Cyklus 14	461	182 (39,5 %)	6	6 (100 %)
Cyklus 15	461	183 (39,7 %)	6	5 (83,4 %)
Cyklus 16	461	183 (39,7 %)	4	4 (100 %)
Cyklus 17	461	183 (39,7 %)	4	4 (100 %)
Cyklus 18	461	183 (39,7 %)	4	4 (100 %)
Cyklus 19	461	183 (39,7 %)	1	1 (100 %)
Cyklus 20	461	183 (39,7 %)	1	1 (100 %)
Samlet post- baseline	461	35 (7,6 %)	458	423 (92,4 %)

**Tabel 27. Mønster af manglende besvarelser og gennemførelse for placebo**

Tidspunkt	HRQoL- population, n	Manglende, n (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter der gennemførte (% af patienter forventet at gennemføre)
Baseline	230	10 (4,3 %)	230	220 (95,7 %)
Cyklus 2	230	25 (10,9 %)	169	154 (91,1 %)
Cyklus 3	230	33 (14,3 %)	63	55 (87,3 %)
Cyklus 4	230	37 (16,1 %)	34	30 (88,2 %)
Cyklus 5	230	38 (16,5 %)	16	15 (93,8 %)
Cyklus 6	230	38 (16,5 %)	8	8 (100 %)
Cyklus 7	230	38 (16,5 %)	2	2 (100 %)
Cyklus 8	230	38 (16,5 %)	2	2 (100 %)
Cyklus 9	230	38 (16,5 %)	1	1 (100 %)
Cyklus 10	230	38 (16,5 %)	1	1 (100 %)
Cyklus 11	230	38 (16,5 %)	1	1 (100 %)
Cyklus 12	230	39 (17 %)	1	0 (0 %)
Cyklus 13	230	38 (16,5 %)	1	1 (100 %)
Cyklus 14	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Cyklus 15	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Cyklus 16	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Cyklus 17	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Cyklus 18	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)



Tidspunkt	HRQoL- population, n	Manglende, n (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
Cyklus 19	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Cyklus 20	230	38 (16,5 %)	0	0 (0 %)
Samlet post- baseline	230	34 (14,8 %)	228	194 (85,1 %)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk