

Medicinrådets protokol
for vurdering af
trifluridin/tipiracil som
monoterapi til behandling
af voksne patienter med
metastatisk kræft i
mavesæk og mavemund
(adenocarcinom) efter
mindst to tidligere
behandlinger for
fremskreden sygdom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå. Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde Medicinrådets hjemmeside under Metoder og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der beskriver, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. november 2020

Ikrafttrædelsesdato 24. november 2020

Dokumentnummer 98800

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2020



Indhold

1.	Begreber og forkortelser.....	4
2.	Introduktion	5
2.1	Kræft i mavesæk, mavemund og spiserør	5
2.2	Nuværende behandling	6
2.3	Trifluridin/tipiracil	7
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Effektmål	8
3.2.1	Kritiske effektmål	9
3.2.2	Vigtige effektmål	10
4.	Litteratursøgning	12
5.	Databehandling og -analyse.....	12
6.	Evidensens kvalitet	13
7.	Andre overvejelser	13
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	13
9.	Referencer	14
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinerådet	16
11.	Versionslog	17



1. Begreber og forkortelser

5-FU:	5-Fluoropyrimidin
CI:	Konfidensinterval
DECV:	Dansk Esophagus Cardia Ventrikel
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (system til vurdering af evidens)</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	<i>Overall Survival (samlet overlevelse)</i>
PFS:	<i>Progression free survival (progressionsfri overlevelse)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, outcome</i>
PS:	Performancestatus
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core (30 spørgsmål vedr. livskvalitet til patienter med kræft)</i>
QLQ-STO22:	<i>Quality of Life Questionnaire-Stomach 22 (22 spørgsmål vedr. livskvalitet til patienter med kræft i mavesækken)</i>
RR:	Relativ risiko
S1:	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) inhibitory fluoropyrimidine (DIF) based on a biochemical modulation of 5-fluorouracil (5-FU); S-1 contains tegafur (FF) and two types of enzyme inhibitor, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) and potassium oxonate (Oxo) in a molar ratio of 1:0.4:1.</i>
SAE:	<i>Serious adverse event</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Servier Danmark A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) som monoterapi til behandling af patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenocarcinom) efter mindst to tidligere systemiske behandlinger for fremskreden sygdom. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 2. juni 2020.

2.1 Kræft i mavesæk, mavemund og spiserør

Kræft i mavesæk (ventrikel), mavemund (gastroesophageal overgang) og spiserør (esophagus) hører samlet til den 8. hyppigste kræftform i Danmark [1]. Medianalderen for diagnosetidspunktet er for alle tre kræftformer omkring 70 år. En stor del af patienterne kan ikke tilbydes helbredende behandling, da de på diagnosetidspunktet enten har spredt sygdom eller er i for dårlig almen tilstand til at gennemgå behandling. Forekomsten af adenokarcinom i mavesæk og mavemund er steget i de senere år og er nu hyppigere end adenokarcinomer i den distale del af ventriklen. Risikofaktorer for udvikling af adenokarcinom i mavemunden omfatter refluxsygdom, Barrets øsofagus og overvægt. I Danmark håndteres patientgruppen samlet via et multidisciplinært esofagus- og ventrikelcancerteam på fire afdelinger (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital).

Symptomer på kræft i mavesæk eller mavemund kommer oftest snigende. De mest almindelige symptomer er kvalme, opkastning, synkebesvær, manglende appetit eller smerter i den øverste del af maven. Vægttabet kan være betydende og nødvendiggøre ernæringsterapi, før målrettet kræftbehandling kan komme på tale. Sygdommen kan medføre blodmangel, fordi der langsomt siver blod ud fra kræftknuden. I så fald er træthed et af de første tegn på sygdommen. Smerter er et hyppigt symptom, der ofte kræver smertestillende medicin.

I 2018 blev der i Danmark registreret 1.151 nye tilfælde af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund ifølge Dansk Esophagus Cardia Ventrikelkarcinom (DEGC)-databasen [1]. Af disse var der 633 tilfælde af adenokarcinom i mavemunden og 237 tilfælde af adenokarcinom i mavesækken, i alt 870 patienter. Ved diagnose har ca. 40 % metastatisk kræft, svarende til ca. 350 patienter [1]. Herudover er der en gruppe af patienter med lokaliseret eller lokal-avanceret sygdom, hvor tumor ikke kan reseceres (ikke-resektabel sygdom), eller hvor patienten grundet nedsat almen tilstand eller komorbiditet ikke er operabel eller tilgængelig for kurativt intenderet, onkologisk behandling. Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 600 patienter, hvor kræften er inoperabel eller metastatisk, og hvor der potentielt er mulighed for pallierende, onkologisk behandling i form af kombinationskemoterapi [2]. En stor del af disse patienter er i så dårlig almentilstand eller med så betydende komorbiditet, at systemisk onkologisk behandling ikke kommer på tale [3]. Det skønnes, at ca. 300 patienter pr. år vil modtage 1.-linje, systemisk behandling med kombinationskemoterapi. Af patienter behandlet med kemoterapi med palliativt sigte er 31 % i live 1 år efter start på første systemiske behandling, ganske få er i live efter 5 år [1].



2.2 Nuværende behandling

De kliniske retningslinjer er beskrevet af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) [4]. Kemoterapi forlænger levetiden og bedrer livskvaliteten og tilbydes patienter i god almentilstand med ikkekurabel sygdom i mavesæk og mavemund. Fagudvalget anslår at ca. 300 af de 600 årlige tilfælde af inoperabel eller metastatisk kræft i mavesæk og mavemund vil kunne tilbydes 1.-linjekemoterapi, mens den anden halvdel vil få tilbudt best supportive care (BSC, palliativ behandling, bestående af smerte- og symptomlindring, eventuelt på palliativ enhed eller hospice). Kemoterapibehandlingen er en kombination af et platinholdigt kemoterapeutikum (cis- eller oxaliplatin) og en antimetabolit (5-Fluoropyrimidin (5-FU), capecitabine eller S1), evt. med tillæg af taxan. Ved avanceret kræft i mavesækken er kemoterapi forbundet med en median overlevelsesgevinst på ca. 7 måneder (fra 4 til ca. 11 måneder), sammenlignet med BSC [5]. Det er vist, at kombinationsbehandling er mere effektiv end enkeltstofbehandling [5]. Kombinationskemoterapi kan dog medføre betydende bivirkninger, se nedenfor. Patienten skal fremstå i en almentilstand, hvor det skønnes, at behandlingen ikke vil medføre livsforkortende eller livskvalitetsreducerende bivirkninger. Dette betyder typisk, at patienten fremstår i performansstatus (PS) 0-2 samt uden betydelig komorbiditet. Patienter i dårligere almentilstand (PS 3-4) eller betydelig komorbiditet anbefales BSC.

Af de ca. 300 behandlede patienter vil ca. halvdelen være i god almentilstand, når 1.-linjebehandlingen ophører med at virke, og sygdommen forværres (progression). Disse patienter er kandidater til 2.-linjekemoterapi. Baseret på mindre randomiserede ikkeregeringsstudier består behandlingen ofte af et taxan (paclitaxel, docetaxel) eller irinotecan. Disse lægemidler er ikke godkendt til behandling af kræft i mavesæk eller mavemund i 2.-linje (off-label-anvendelse), men alle tre lægemidler har været omfattet af den tidligere anvendte danske indikation "visse maligne lidelser" og har været anvendt i Danmark i en årrække. Paclitaxel, docetaxel og irinotecan anses som ligeværdige behandlinger til 2.-linjebehandling af kræft i mavesæk og mavemund. Den mediane overlevelse (OS) er i studier fundet til 5-6 måneder, dog i nyere randomiserede studier 7-8 måneder i den taxanbaserede kontrolarm [6-8]. Etårsoverlevelse efter start på 2.-linjebehandling er i randomiserede studier mellem 20-30 % [6-12]. Af ovenstående årsager er 2.-linjekemoterapi standard til patienter i god almen tilstand og med normalt eller let nedsat funktionsniveau [8-11,13].

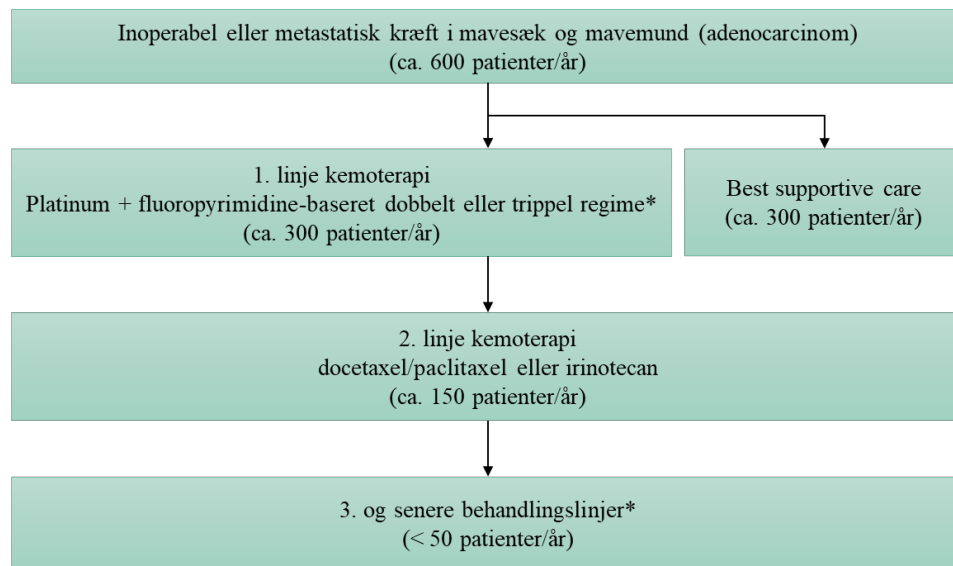
Den EMA-godkendte indikation for trifluridin/tipiracil er patienter, som har modtaget mindst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom og er kandidater til 3.-linje systemisk behandling. Samlet anslår fagudvalget, at under 50 patienter årligt vil være kandidater til trifluridin/tipiracil.

Aktuelt findes ikke godkendte 3. linjebehandlinger med veldokumenteret effekt, og de fleste patienter overgår til palliativ behandling. Hos et fåtal af patienter kan der forsøges med systemisk, antineoplastisk behandling i 3. linje. Det sker ved sekventiel anvendelse af lægemidlerne fra 2. linje, dvs. disse kan anvendes hvis de ikke tidligere har været anvendt. Det skal dog understreges, at dette ikke kan betragtes, eller i praksis fungerer, som standardbehandling, da der ikke findes dokumentation for effekten af taxaner eller irinotecan efter 2. linje.

En oversigt over anslåede årlige tilfælde pr. behandlingslinje fremgår af figur 1.



Figur 1: Oversigt over behandling for patienter med kræft i mavesæk og mavemund.



* patienter med performance status 0-1, som har mulighed for behandling i 3. linje

Bivirkninger

Fagudvalget bemærker, at de typiske akutte bivirkninger til kemoterapi er træthed, der påvirker patienternes funktionsniveau. Kemoterapi medfører ofte kvalme, opkastninger, nedsat appetit, mundhulegener, mavesmerter eller diarré, hvilket yderligere øger risikoen for vægttab, som er et kardinalsymptom hos denne patientgruppe. Påvirkning af knoglemarven kan give nedsat immunforsvar, blodmangel og risiko for blødninger. Af mere kronisk karakter kan være risikoen for påvirkning af hørelse, nedsat nyrefunktion, nervebetændelse samt påvirkning af hjerte- og lungefunktion.

2.3 Trifluridin/tipiracil

Trifluridin/tipiracil består af en antineoplastisk thymidinbaseret nukleosidanalogue; trifluridin og en thymidinphosphorylase (TPase)-hæmmer. Efter optagelse i kræftceller fosforyleres trifluridin af thymidinkinase og metaboliseres yderligere i celler til et deoxyribonukleinsyre (DNA)-substrat. Det inkorporeres derefter direkte i DNA og interfererer derved med DNA-funktionen for at forhindre celleproliferation. Trifluridin nedbrydes imidlertid hurtigt af TPase og metaboliseres let ved en første-passage-effekt efter oral indgivelse, hvorfor det gives i kombination (i samme tablet) med TPase-hæmmeren tipiracil.

Trifluridin/tipiracil doseres med 35 mg/m²/dosis administreret oralt to gange dagligt på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dages cyklus, så længe der observeres behandlingsmæssige fordele eller indtil uacceptabel toksicitet. Dosis beregnes ud fra kroppens overfladeareal.

Denne protokol omhandler trifluridin/tipiracil med den EMA-godkendt indikation: *monoterapi til behandling af metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med mindst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom.*



Trifluridin/tipiracil er også indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektalkræft (CRC), som tidligere er blevet behandlet med eller ikke betragtes som kandidater til tilgængelige terapier, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baserede kemoterapier, anti-VEGF-midler, og anti-EGFR-midler.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har trifluridin/tipiracil sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom), som tidligere er blevet behandlet med mindst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom?

Population

Voksne patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom), som tidligere er blevet behandlet med mindst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom, og som er i god almentilstand (PS 0-1).

Intervention

Trifluridin/tipiracil: 35 mg/m²/dosis administreret oralt to gange dagligt på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dages cyklus, så længe der observeres behandlingsmæssige fordele eller indtil uacceptabel toksicitet.

Komparator

Bedste understøttende pleje (palliativ behandling).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.



Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse	3 måneder
			Andel der fortsat er i live efter 6 måneder	5 procentpoint
Bivirkninger/uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever grad 3-5 uønskede hændelser	10 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger og uønskede hændelser	Ikke relevant
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC-QOL-C30	10 point
			EORTC-QOL-STO22	10 point
			Median tid til forværring i performance status (PS \geq 2)	3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
			Andel der fortsat er i PFS efter 6 måneder	5 procentpoint

* For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Samlet overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag.

Fagudvalget betragter overlevelse som et kritisk effektmål, da kræft i mavesæk og mave-mund er en livstruende sygdom. Den samlede forskel i overlevelsen i et randomiseret studie er forskellen mellem de 2 arealer under kurverne (AUC). Man kan ikke teknisk foretage en AUC-beregning på overlevelseskurver beregnet ved Kaplan Meier-metoden, før alle patienter har haft et event (død). Af denne årsag simplificeres et kurveforløb



typisk til et eller flere punkttestimater - medianoverlevelsen eller ratioen mellem risiko for et event over tid i de to grupper. Disse punkttestimater har derfor det forbehold, at kurverne skal have et relativt ensartet forløb. For at kompensere for dette forbehold kan medtages andre punkttestimater til at beskrive kurveforløbene. I dette tilfælde anvendes udover medianoverlevelsen også overlevelseshastighed efter 6 måneder.

Prognosen for patienter, der behandles i 3. linje, er dårlig. Fagudvalget anslår på baggrund af data fra EPAR, at medianoverlevelsen er under 5 måneder, og 6-månedersoverlevelsen er under 50 %. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel sammenlignet med komparator er 3 måneders medianoverlevelse og 5 procentpoint i overlevelseshastigheden efter 6 måneder.

Bivirkninger/uønskede hændelser

En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger ved behandling med kemoterapi ved kræft i mavesæk og mavemund kan være meget alvorlige og kan i nogle tilfælde medføre døden. Behandlingen er ikke kurativ, og det er derfor afgørende for valg af behandling, at patienterne ikke er påvirket af bivirkninger i deres resterende levetid. Derfor er bivirkninger valgt som et kritisk effektmål.

Fagudvalget ønsker en fyldestgørende oversigt over både bivirkninger og uønskede hændelser med det formål at foretage en kvalitativ gennemgang af disse. Herunder ønskes en opgørelse af andelen af patienter, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser.

Patienterne, der modtager BSC vil sjældent (aldrig) opleve grad 3-5 bivirkninger, hvorimod kemoterapi giver velkendte bivirkninger. Bivirkningerne ved behandlingen skal derfor vurderes på baggrund af den forventede effekt af behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Fagudvalget vil lægge vægt på den kvalitative gennemgang af bivirkninger og uønskede hændelser, herunder alvorlighed og håndterbarhed, idet der er stor forskel på bivirkningsprofilen af henholdsvis trifluridin/tipiracil og komparator, og det kan være vanskeligt at sammenligne betydningen af de forskellige bivirkninger.

3.2.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Påvirkning af livskvaliteten som følge af behandling og grundsygdom betyder meget for den enkelte patient. Den potentielle negative effekt på livskvaliteten vil ofte være afgørende for valg af behandling, særligt i en population med kort restlevetid. Det anerkendes af fagudvalget, at det er vanskeligt at måle effekten på livskvalitet af en behandling i 3. linje til patienter med kort restlevetid. Argumentet for dette er, at patienter i 3. linje ofte er svært symptomatiske, når de progredierer. Livskvalitetsmålingen kan derfor forstyrres af sygdommens naturforløb. Til trods af disse vanskeligheder vurderer fagudvalget, at livskvalitet er en vigtig faktor. Fagudvalget ønsker derfor livskvalitet opgjort som et mål for bivirkningsbyrden under behandlingen.



På grund af patienternes korte forventede levetid bør der ikke gå for lang tid, før effekten på livskvalitet måles. Derfor ønskes livskvalitet opgjort som ændring fra baseline til 1 måned efter afsluttet behandling. Livskvalitet ønskes opgjort ved to spørgeskemaer: EORTC-QOL-C30 der giver information om overordnet helbredsrelateret livskvalitet og EORTC-QOL-STO22, der omhandler livskvalitet relateret til symptomer og gener ved kræft i mavesækken.

Desuden ønskes den mediane tid til forværring i performancestatus (PS) opgjort, defineret som $PS \geq 2$. Da PS er et udtryk for patientens funktionsniveau og desuden er afgørende for, hvilken behandling der kan tilbydes, anser fagudvalget det for et vigtigt supplement til vurdering af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 3 måneder.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder fem funktionskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore [14]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt funktionsniveau). Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore. En ændring i 10 point fra baseline anses for klinisk relevant for patienter med fremskreden kræft [15][16][17]. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 10 points forskel for trifluridin/tipiracil sammenlignet med komparator.

EORTC QLQ-STO22

EORTC QLQ-STO22 er udviklet som et supplement til EORTC QLQ-C30 [18]. Spørgeskemaet indeholder 22 spørgsmål og er udviklet til patienter med kræft i mavesækken, der varierer i sygdomsstadium og behandlingsmodalitet. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt niveau af symptomer). Da dette spørgeskema er et supplement til EORTC QLQ-C30, og der anvendes samme scoringsskala, defineres den mindste klinisk relevante forskel også som 10 point for dette spørgeskema.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Fagudvalget anser PFS som et vigtigt effektmål til vurdering af den periode, hvor patienterne har det bedre, efter de har modtaget 3.-linjebehandling. PFS kan således give en anden information end overlevelse. Den tid, der går uden sygdomsprogression, vil typisk være præget af stabilitet eller bedring i symptomerne, herunder færre smerter og gener og bedre funktion, hvilket har stor indflydelse på patientens dagligdag og livskvalitet. PFS afspejler således byrden af symptomer samt varigheden af denne periode og kan dermed anses som et surrogatmål for respons. PFS inddrager dog også tidsaspektet.

PFS ønskes opgjort som median i antal måneder samt PFS-rate efter 6 måneder. Som nævnt ovenfor er prognosen for disse patienter meget dårlig. Fagudvalget anslår, at median-PFS for patienter, som modtager bedste understøttende behandling, er < 3 måneder, og stort set alle patienter vil progrediere eller dø indenfor 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel sammenlignet med komparator er 3 måneders median PFS og 5 procentpoints forskel i andel patienter i PFS efter 6 måneder.



4. Litteratursøgning

Medicinerådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere studier, hvor trifluridin/tipiracil er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Medicinerådet har fundet følgende studie, som indeholder en direkte sammenligning mellem trifluridin/tipiracil og komparator:

- **TAGS-studiet: TAS-102-302; NCT02500043**

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5. Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinerådets ansøgningssskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne. Herunder ønskes en redegørelse for hvilke behandlinger patienterne i studierne har fået tidligere.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningssskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARS.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARS.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.



- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendix 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet angiver, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvorvidt der er en forskel på effekten afhængigt af, hvilken tidligere behandling patienten har fået (irinotecan eller taxan).

Fagudvalget ønsker, at ansøger indsender opdaterede overlevelsedata (baseret på et senere data cut-off i det identificerede studie), hvis det er muligt. Såfremt disse data er upublicerede, vil Rådet tage stilling til, hvorvidt de kan inddrages som evidensgrundlag i vurderingen af trifluridin/tipiracil.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning på området.



9. Referencer

1. RKKP's Videncenter. Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelkarcinomdatabase (DECV) Årsrapport 2018. 2019.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. No Title. s. <https://nordcan.iarc.fr/en>.
3. Schønnemann KR, Mortensen MB, Bjerregaard JK, Frstrup C, Pfeiffer P. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of patients with gastro-oesophageal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(3):385–91.
4. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8:CD004064.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–35.
7. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640–53.
8. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–33.
9. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–14.
10. Kang JH, Lee S Il, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513–8.
11. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86.
12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–9.
13. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive treatment in advanced gastric cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2850–4.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl*



- Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.
15. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
 16. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care*. 2003;41(5):582–92.
 17. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
 18. Woo A, Fu T, Popovic M, Chow E, Cella D, Wong CS, et al. Comparison of the EORTC STO-22 and the FACT-Ga quality of life questionnaires for patients with gastric cancer. *Ann Palliat Med*. 2016;5(1):13–21.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund	
Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Mette Karen Nytoft Yilmaz Overlæge	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark Overlæge	Region Midtjylland
Helle Anita Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Kenneth Hofland Overlæge	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard Overlæge	Region Hovedstaden
Natalia Marta Luczak Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Zandra Ennis Læge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikkel Eld Overlæge	Dansk Patologiselskab
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. november 2020	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk