

Medicinrådets vurdering  
vedrørende  
trifluridin/tipiracil som  
monoterapi til behandling  
af voksne patienter med  
metastatisk kræft i  
mavesæk og mavemund  
(adenokarcinom) 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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 29.09.2021

**Dokumentnummer** 122820

**Versionsnummer** 1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
3.1	Kræft i mavesæk, mavemund og spiserør .....	6
3.2	Nuværende behandling .....	7
3.3	Trifluridin/tipiracil .....	8
<b>4.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>9</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur .....	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	21
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>23</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>25</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>26</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>27</b>
11.1	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	27
11.2	Bilag 2. GRADE .....	29

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 29. september 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at trifluridin/tipiracil til behandling af voksne patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom), som har fået mindst to behandlinger for fremskreden sygdom, samlet har lille merværdi sammenlignet med lindrende behandling (best supportive care). Dog har behandlingen kun en marginal effekt og flere bivirkninger. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.



---

### MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

### MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

5-FU:	5-Fluoropyrimidin
BSC	<i>Best supportive care</i>
CI:	Konfidensinterval
DECV:	Dansk Esophagus Cardia Ventrikel
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
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:	European Society for Medical Oncology
G-CSF	Granulocytkoloni stimulerende vækstfaktor
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (system til vurdering af evidens)
HR:	Hazard ratio
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
ORR:	Overall response rate
OS:	<i>Overall Survival</i> (samlet overlevelse)
PFS:	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PICO:	Population, intervention, comparator, outcome
PS:	Performancestatus
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core</i> (30 spørgsmål vedr. livskvalitet til patienter med kræft)
QLQ-STO22:	<i>Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i> (22 spørgsmål vedr. livskvalitet til patienter med kræft i mavesækken)
RR:	Relativ risiko
S1:	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-dihydropyridine (CDHP) and potassium oxonate (Oxo) in a molar ratio of 1:0.4:1.
SAE:	Serious adverse event



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) som monoterapi til behandling af patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) efter mindst to tidligere systemiske behandlinger for fremskreden sygdom er, at vurdere den værdi lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Servier. Medicinrådet modtog ansøgningen den 8. juni 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

*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?*

### 3.1 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 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 reflukssygdom, Barrets øsofagus og overvægt. I Danmark behandles 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 kræftknoten. 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].

### 3.2 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 inoperabel 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.-linje kemoterapi, 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 performancestatus (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. linje kemoterapi. Baseret på mindre randomiserede ikke-registreringsstudier 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. linje kemoterapi 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



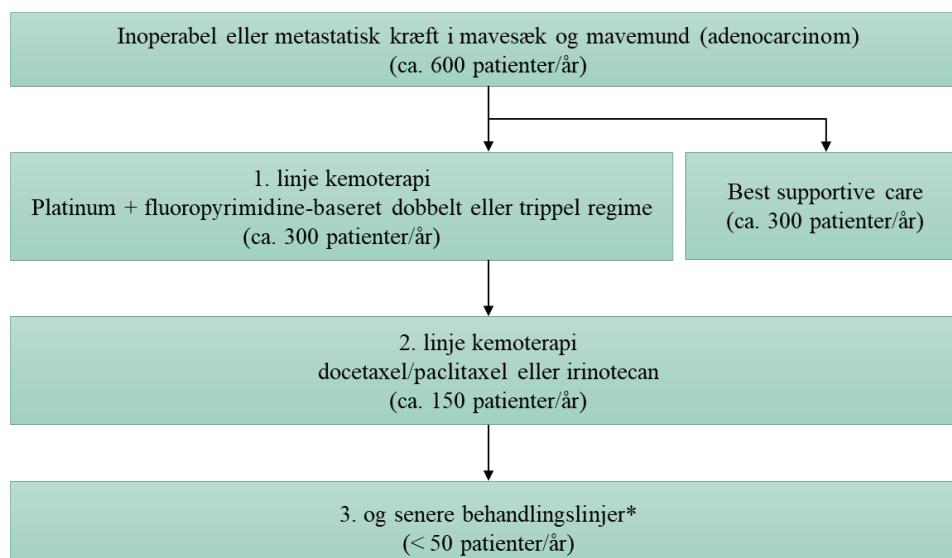


kandidater til 3.linje systemisk behandling. Samlet anslår fagudvalget, at under 50 patienter årligt vil være kandidater til trifluridin/tipiracil.

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 fungere, 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 performancestatus 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.

## **3.3 Trifluridin/tipiracil**

Trifluridin/tipiracil består af en antineoplastisk thymidinbaseret nukleosidanalogue; trifluridin og en thymidinphosphorylase (TPase)-hæmmer. Efter optagelse i kræftcellerne fosforyleres trifluridin af thymidinkinase og metaboliseres yderligere 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/m<sup>2</sup>/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 vurdering omhandler trifluridin/tipiracil med den EMA-godkendte 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.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) som monoterapi til behandling af patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) efter mindst to tidligere systemiske behandlinger for fremskreden sygdom beskriver sammen med Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Ansøgningen baserer sig i overensstemmelse med protokollen på det kliniske forsøg (TAGS).

TAGS er et klinisk randomiseret, placebo-kontrolleret forsøg som havde til formål at evaluere effekt og sikkerhed ved behandling med trifluridin/tipiracil, sammenlignet med placebo, til tidligere behandlede patienter med metastatisk mavekræft. Alle patienter blev behandlet med *best supportive care* (BSC) i tillæg til henholdsvis trifluridin/tipiracil og placebo. Der er ikke en standard godkendt behandling til 3. linje, og BSC er normalt



fokuseret på symptomlindring. Data blev indsamlet på 110 lokationer fordelt på 17 lande i perioden februar 2016 til januar 2018.

Resultater fra TAGS er rapporteret i tre publikationer, som er angivet i tabel 1.

**Tabel 1. Oversigt over publikationer og kliniske forsøg**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Median opfølgningstid
<i>Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.</i> Shitara K et al. The Lancet Oncology. 2018;19(11):1437-48.			10,7 måneder
<i>Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS.</i> Tabernero et al. Gastric Cancer. 2020;23: 689–698.	TAGS (TAS-102 Gastric Study)	NCT02500043	Data cut-off efter henholdsvis 6 og 3 serier a 28 dage for trifluridine tipiracil- og placebo-grupperne
<i>Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study.</i> Tabernero et al. ESMO open. 2021 Aug 1;6(4):100200.			Post-hoc subgruppeanalyse, 10,7 måneder

Populationen i TAGS var patienter, som havde histologisk bekræftet ikke-resektabel, metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, og tidligere havde fået mindst to behandlingsregimer indeholdende fluoropyrimidin, platin og enten taxan og/eller irinotecan.

Baselinekarakteristika for patientpopulationen fremgår af tabel 2. Af EMAs EPAR fremgår det, at 63 % og 62 % i henholdsvis trifluridin/tipiracil og placebo-grupperne tidligere har fået tre eller flere systemiske behandlinger. Dermed har knapt 40 % af patienterne fået to tidligere behandlinger, som det fremgår af tabel 2.

De tidligere behandlinger inkluderede blandt andet ramucirumab (34% i trifluridin/tipiracil-arm og 32% i placebo), men det er ikke et muligt behandlingsalternativ i dansk praksis. Patienterne i studiepopulationen i performance status 0-1, hvilket også gælder de patienter, der er i en dansk kontekst potentielt, vil blive tilbudt behandlingen med trifluridin/tipiracil.

Fagudvalget vurderer, at populationen i TAGS overordnet set er tilsvarende de danske patienter, som vil være kandidater til trifluridin/tipiracil, hvad angår køn, alder, performance status og patologi. Dog adskiller den danske patientpopulation sig fra TAGS studiet ved, at hovedparten typisk kun har fået to behandlinger tidligere. Fagudvalget vurderer, at det har betydning for overførbareheden af resultaterne til den danske patientpopulation, som må forventes at have en lidt bedre prognose.



**Tabel 2. Baselinekarakteristika**

	Trifluridin/tipiracil (n = 337)	Placebo (n = 170)
Alder, median (IQR)	64 år (56-70)	63 år (56-69)
Køn, mænd (%)	252 (75)	117 (69)
Etnicitet (%)		
Kaukasisk	244 (72)	113 (66)
Asiatisk	51 (15)	29 (17)
Andet	4 (1)	4 (2)
Ikke oplyst	38 (11)	24 (14)
Region (%)		
USA	21 (6)	5 (3)
Europa	270 (80)	138 (81)
Japan	46 (14)	27 (16)
ECOG performance status (%)		
0	123 (36)	68 (40)
1	214 (64)	102 (60)
Primær tumorlokation (%)		
Mave	239 (71)	121 (71)
Mavemund	98 (29)	47 (28)
Begge	0	2 (1)
Målbar sygdom (%)	306 (91)	150 (88)
Histologi (%)		
Diffus	53 (16)	21 (12)
Intestinal	103 (31)	52 (31)
Blandet	14 (4)	8 (5)
Ukendt	132 (39)	69 (41)
Ikke oplyst	35 (10)	20 (12)
HER2 status (%)		
Positive	67 (20)	27 (16)
Negative	207 (61)	106 (62)
Ikke oplyst	63 (19)	37 (22)
Antal metastaselokationer		
1-2	155 (46)	72 (42)
≥ 3	182 (54)	98 (58)
Metastaser i bughinden (%)	87 (26)	53 (31)
Tidligere hel el. delvis fjernelse af mavesækken (%)	147 (44)	74 (44)
Antal tidligere kemoterapier (%)		
2	126 (37)	64 (38)
3	134 (40)	60 (35)
≥4	77 (23)	46 (27)



	Trifluridin/tipiracil (n = 337)	Placebo (n = 170)
Tidligere kemoterapier (%)		
Platin	337 (100)	170 (100)
Fluoropyrimidin	336 (>99)	170 (100)
Taxan*	311 (92)	148 (87)
Irinotecan*	183 (54)	98 (58)
Ramucirumab	114 (34)	55 (32)
Anti-HER2 terapi	60 (18)	24 (14)
Immunterapi (anti-PD-1, anti-PD-L1)	25 (7)	7 (4)
Øvrige	77 (23)	41 (24)

IQR: interquartile range

\*alle patienter havde fået taxan, irinotecan eller begge dele.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

#### Samlet overlevelse

Ansøger har indsendt estimater for medianoverlevelse samt andel, der fortsat er i live efter 6 måneder, jf. protokollen.

Usikkerheden ved Kaplan-Meier-kurverne er lille, da overlevelsedata er modne, baseret på at 72,4 % og 82,4 % er døde i henholdsvis trifluridin/tipiracil- og placebo-gruppen.

Ansøger har indsendt en eksplorativ post-hoc subgruppeanalyse for den gruppe patienter, der tidligere har gennemgået to systemiske behandlinger fra et abstract [14]. Studiet er siden blevet publiceret [15]. Denne finder fagudvalget relevant at inddrage som supplerende oplysning i vurderingen, da det formodes at afspejle størstedelen af de patienter, som potentielt vil blive tilbudt trifluridin/tipiracil i dansk praksis.

I tillæg har ansøger indsendt data efter 12 måneder fra TAGS studiet [8], og fagudvalget har valgt at inddrage disse data fra det senere opfølgningstidspunkt.

#### Uønskede hændelser

I TAGS-studiet blev uønskede hændelser registreret og klassificeret efter gældende standarder for kliniske forsøg med kræftlægemidler for patienter, som modtog behandling (trifluridin/tipiracil: 335 ud af 337, placebo: 168 ud af 170).

Ansøger har ikke udregnet den relative effektforskel for den andel, der oplever uønskede hændelser grad 3-5. Derfor har Medicinrådet udregnet disse effektforskelle, baseret på data ekstraheret fra TAGS-studiet.

#### Livskvalitet

I protokollen blev defineret følgende måleenheder for livskvalitet: EORTC-QOL-C30 og EORTC-QOL-STO22 (mindste klinisk relevante forskel på 10 point) og median tid til forværring i performance status, defineret som PS  $\geq$  2 (mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder).

Ansøger har indsendt data for median tid til forværring i performance status, jf. protokollen. For EORTC-QOL-C30 er der ligeledes indsendt data for tid til forværring



(defineret som forskel på mindst 5 point). For EORTC-QOL-STO22 er der ikke indsendt data for effektforskel.

Fagudvalget vurderer, at disse data kan anvendes i vurderingen. Som mindste klinisk relevante forskel anvendes de 3 måneder, der blev defineret for median tid til forværring i performance status.

#### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

Ansøger har indsendt estimer for median PFS samt andel, der fortsat er uden progression efter 6 måneder, jf. protokollen.

Ansøger har indsendt en post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse for patienter, der tidligere har fået to systemiske behandlinger fra et abstract [14]. Studiet er siden blevet publiceret [15]. Denne finder fagudvalget relevant at inddrage som supplerende oplysning i vurderingen.

#### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat eller høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Medicinerådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias er lav for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet (forbehold). I evalueringen af livskvalitet er der forskel på, hvor stor en andel EORTC-QOL-C30 data der er tilgængeligt for interventionsarmen sammenlignet med placebo med op til 22 %. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier (TAGS) og fra to artikler Shitara et al 2018 [8] og Tabernero et al 2020 [16] fremgår af bilag 1.

#### **5.1.4 Effektestimer og kategorier**

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse (3 måneder)	Kritisk	2,1 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR 0,69 [0,56; 0,85]	Moderat merværdi	Lille merværdi
	Andel der fortsat er i live efter 6 måneder (5 %-point)		14 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Uønskede hændelser	Andel af patienter der oplever grad 3-5 uønskede hændelser (10 %-point)	Kritisk	22 %-point*	Kan ikke kategoriseres	RR 1,39 [1,21; 1,60]*	Negativ værdi	Negativ værdi
	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger og uønskede hændelser		Se tekst				
Livskvalitet	Median tid til forværring i EORTC-QOL-C30 (5-point)	Vigtigt	0,3 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR 1,27 [0,85; 1,87]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Median tid til forværring i EORTC-QOL-STO22 (3 måneder)		Ikke beregnet af ansøger				
	Median tid til forværring i performance status (PS $\geq$ 2) (3 måneder)		2 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR 0,69 [0,56; 0,85]	Moderat merværdi	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Vigtigt	0,2 måned	Kan ikke kategoriseres	HR 0,57 [0,47; 0,70]	Stor merværdi	Lille merværdi
	Andel der fortsat er i PFS efter 6 måneder (5 %-point)		9 %-point	Kan ikke kategoriseres			
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Lille merværdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.

\* Beregnet af Medicinrådet ud fra data fra TAGS-studiet.



### Samlet overlevelse

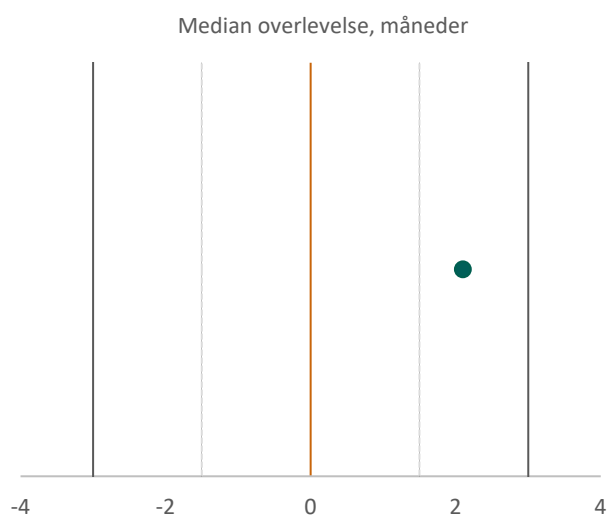
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Samlet overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi kræft i mavesæk og mavemund er en livstruende sygdom, og forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Fagudvalget ønskede samlet overlevelse opgjort som medianoverlevelse samt overlevelseshastighed efter 6 måneder.

### Median overlevelse

Den mediane overlevelse i interventionsarmen var 5,7 måneder [95 % CI 4,8; 6,2], mens den i komparatorarmen var 3,6 måneder [95 % CI 3,1; 4,1]. Den absolutte forskel er dermed 2,1 måneder, hvilket ikke lever op til den prædefinerede mindste klinisk relevante effektforskel (MKRF), som det fremgår i figur 2. Den foreløbige værdi for den absolutte forskel kan ikke kategoriseres, da der ikke kan beregnes et konfidensinterval omkring forskellen.

I den post-hoc eksplorative subgruppeanalyse for patienter, der tidligere har fået to systemiske behandlinger, var den mediane overlevelse i interventionsarmen 6,8 måneder, mens den i komparatorarmen var 3,2 måneder. Den absolutte forskel er dermed 3,6 måneder (HR=0,67 [95 % CI 0,47;0,97], p=0,0318), hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel. Fagudvalget lægger vægt på subgruppeanalysen, da det er den subgruppe, der i dansk kontekst er kandidat til trifluridin/tipiracil behandlingen.



**Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for mediane overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

### Overlevelseshastighed ved 6 måneder

Efter 6 måneder var der fortsat 46,7 % [95 % CI 41,1; 52,2], der var i live i interventionsarmen, hvilket var tilfældet for 33,1 % [95 % CI 25,9; 40,3] i





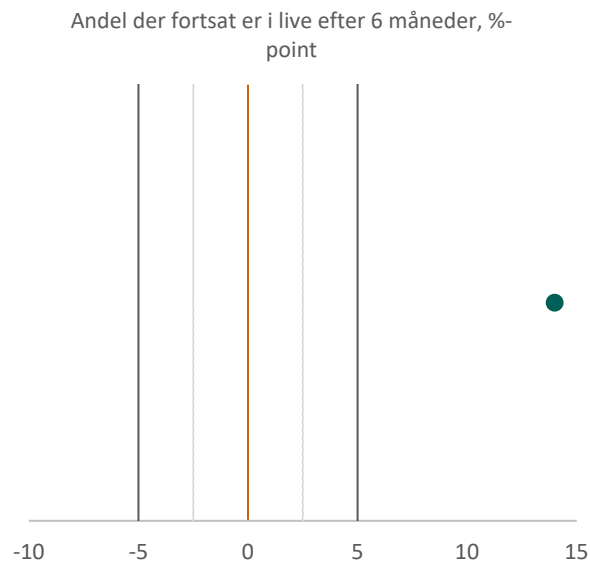
komparatorarmen. Punktestimatet for den absolutte forskel er dermed 14 %-point, hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel, som det fremgår i figur 3.

I en opdateret analyse var der efter 12 måneder fortsat 21,2 % og 13,0 % i live i henholdsvis interventions- og komparatorarmen.

Baseret på den relative effektforskel (HR 0,69 [0,56; 0,85]), som fremgår af tabel 3, har trifluridin/tipiracil foreløbigt en moderat merværdi vedr. overlevelse.

### Samlet vurdering vedr. effektmålet overlevelse

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil aggregeret har en lille merværdi vedrørende samlet overlevelse. Trifluridin/tipiracil resulterer i median forøget overlevelse på 2,1 måneder, hvilket er mindre end MKRF, som er defineret til 3 måneder. Fagudvalget lægger i vurderingen dog vægt på den relative effektforskel, der giver en HR på 0,69 [95% CI 0,56; 0,85], og at der er 14 %-point flere, der fortsat er i live efter 6 måneder, som det fremgår af figur 3. Efter 12 måneder er der fortsat 8,2 %-point flere i live.



**Figur 3. Punktestimat for den absolutte forskel for trifluridin/tipiracil i %-vis andel af patienterne, der fortsat er i live efter 6 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

### Uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi uønskede hændelser 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 uønskede hændelser i deres resterende levetid.



Fagudvalget ønskede en fyldestgørende oversigt over uønskede hændelser med det formål at foretage en kvalitativ gennemgang af disse. Herunder en opgørelse af andel af patienter, der oplevede grad 3-5 uønskede hændelser.

#### Andel af patienter der oplevede grad 3-5 uønskede hændelser

I interventionsarmen var der 80 % (267/335), der oplevede grad 3-5 uønskede hændelser, hvilket var tilfældet i 58 % (97/168) i komparatorarmen. Den absolutte forskel er dermed 22 %-point, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,39 [1,21; 1,60]), som fremgår af tabel 3, har trifluridin/tipiracil foreløbigt en negativ værdi vedr. den andel, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser.

#### Kvalitativ gennemgang af rapporterede uønskede hændelser

Tabel 4 viser en oversigt over uønskede hændelser rapporteret i TAGS.

**Tabel 4. Uønskede hændelser rapporteret i TAGS**

	Trifluridin/tipiracil (n=335)			Placebo (n=168)		
	Grad 3 Antal patienter (%)	Grad 4 Antal patienter (%)	Grad 5 Antal patienter (%)	Grad 3 Antal patienter (%)	Grad 4 Antal patienter (%)	Grad 5 Antal patienter (%)
Alle uønskede hændelser uanset årsag	172 (51)	51 (15)	44 (13)	64 (38)	14 (8)	14 (8)
Alle uønskede hændelser relateret til behandlingen	136 (41)	39 (12)	1 (<1)†	21 (13)	0	1 (1)‡
<b>Mest almindelige uønskede hændelser</b>						
Svimmelhed	10 (3)	0	0	5 (3)	0	0
Anæmi eller nedsat hæmoglobinkoncentration	63 (19)	1 (<1)	0	12 (7)	1 (1)	0
Nedsat appetit	28 (8)	1 (<1)	0	9 (5)	2 (1)	0
Opkast	10 (3)	2 (1)	0	3 (2)	0	0
Diarré	8 (2)	1 (<1)	0	3 (2)	0	0
Udmattethed	23 (7)	0	0	10 (6)	0	0
Neutropeni eller nedsat antal neutrofile celler	85 (25)	29 (9)	0	0	0	0
Asteni (fysisk og psykisk træthed/kraftsløshed)	14 (4)	2 (1)	0	11 (7)	0	0
Trombocytopeni eller nedsat antal blodplader	7 (2)	4 (1)	0	0	0	0



Leukopeni eller nedsat antal hvide blodlegemer	28 (8)	3 (1)	0	0	0	0
Mavesmerter	14 (4)	0	0	15 (9)	0	0
Forstoppelse	3 (1)	1 (<1)	0	4 (2)	0	0
Rygsmarter	2 (1)	0	0	4 (2)	0	0
Øget ALP koncentration i blodet	9 (3)	0	0	5 (3)	0	0
Åndenød	6 (2)	0	0	4 (2)	2 (1)	0
Synkebesvær	6 (2)	1 (<1)	0	4 (2)	0	0
Væske i bughulen	12 (4)	0	0	10 (6)	0	1 (1)
Generel forværring af fysisk helbred	4 (1)	1 (<1)	17 (5)	3 (2)	1 (1)	11 (7)
Lavt niveau af sodium i blodet	4 (1)	0	0	7 (4)	0	0
Øget $\gamma$ -glutamyltransferase koncentration	2 (1)	1 (<1)	0	4 (2)	1 (1)	0

Data er angivet som antal (%) og baseret på alle patienter, som modtog behandling. Uønskede hændelser blev defineret ud fra Common Terminology Criteria for Adverse Events.

ALP: alkaline phosphatase (enzym til nedbrydning af proteiner).

† Årsag: hjertestop. ‡ Årsag: toksisk leverbetændelse.

Trifluridin/tipiracil har en højere andel af uønskede hændelser sammenlignet med placebobehandling. De uønskede hændelser er primært hæmatologiske, som er velkendte og let kan behandles. Hændelserne kan dog føre til pausering/dosisreduktion af behandlingen og dermed have konsekvenser for patientens behandlingsforløb. En af de hæmatologiske hændelser er neutropeni. Da der ikke er tale om febril neutropeni, er det ikke bekymrende. Det kan dog betyde, at patienten skal i profylaktisk behandling med granulocytkoloni stimulerende vækstfaktor (G-CSF) ved næste behandling. I TAGS var der 16 %, der fik G-CSF.

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil aggregeret har en negativ værdi vedr. uønskede hændelser, fordi der er flere uønskede hændelser sammenlignet med komparator. Dette er dog forventeligt, da komparator er placebo.

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil generelt er en veltolereret behandling. En del af de rapporterede uønskede hændelser er symptomer relateret til grundsygdommen, og som derfor vil afhjælpes ved effektiv behandling. Derfor betragter fagudvalget ikke disse som uønskede hændelser, hvilket understreges af, at der ikke er en overhyppighed ift. placebo.

### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi 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.

Fagudvalget ønskede livskvalitet opgjort som ændring fra baseline til 1 måned efter afsluttet behandling ved brug af 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 er den mediane tid til forværring i performancestatus (PS), defineret som  $PS \geq 2$  anvendt. 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.

### EORTC-QOL-C30

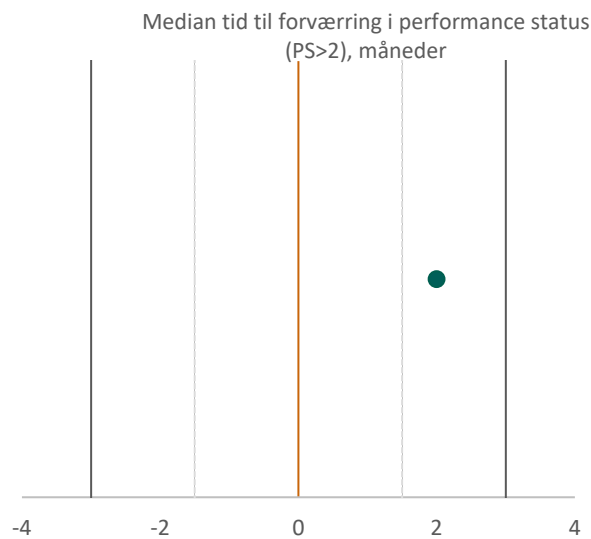
Som anført i afsnit 5.1.2 har ansøger indsendt data for tid til forværring i livskvalitet, defineret som  $\geq 5$  point på EORTC-QOL-C30. For interventionsgruppen var den mediane tid til forværring 2,6 måneder [95 % CI 2,3; 3,3] og for komparatorgruppen 2,3 måneder [95 % CI 1,4; ikke estimerbar], den absolutte effektforskel var 0,3 måneder. Baseret på den relative effektforskel (HR var 1,27 [0,85; 1,87]) var der ikke signifikant forskel i tid til forværring, men værdien kan ikke kategoriseres, fordi estimatet er for usikkert [16].

### Median tid til forværring i performance status ( $PS \geq 2$ )

For interventionsgruppen var den mediane tid til forværring 4,3 måneder [95 % CI 3,7; 4,7] og for komparatorgruppen 2,3 måneder [95 % CI 2,0; 2,8]. Den absolutte effektforskel var dermed 2 måneder, hvilket ikke afspejler en relevant forskel ifølge den nuværende grænse for MKRF, som er 3 måneder, hvilket fremgår af figur 3. Fagudvalget bemærker dog, at 2 måneder også er af stor betydning for denne type patienter med en dårlig prognose. Dette er understøttet af andre studier, hvor en udskydelse af progression, forværring af livskvalitet eller død på 2 måneder bliver af rapporteret som klinisk relevant [17–19].

Den relative effektforskel i PS (HR 0,69 [0,56; 0,85]), som fremgår af tabel 3, indikerer dog, at trifluridin/tipiracil har en moderat merværdi vedr. tid til forværring.

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil aggregeret ingen dokumenteret værdi har vedrørende livskvalitet.



**Figur 3. Punktestimat for den absolutte forskel for trifluridin/tipiracil** De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Progressionsfri overlevelse* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det afspejler byrden af symptomer samt varigheden af den periode, hvor patienterne har det bedre, under 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 kan dermed anses som et surrogatmål for respons, men med inddragelse af tidsaspektet.

Fagudvalget ønskede PFS opgjort som median i antal måneder samt PFS-rate efter 6 måneder.

Den mediane PFS i interventionsarmen var 2 måneder [95 % CI 1,9; 2,3], mens den i komparatorarmen var 1,8 måneder [95 % CI 1,7; 1,9]. Den absolutte forskel er dermed 0,2 måneder, hvilket ikke afspejler en klinisk relevant effektforskel. I den eksplorative post-hoc subgruppeanalyse for patienter, der tidligere har fået to systemiske behandlinger, var den mediane PFS i interventionsarmen var 3,1 måneder, mens den i komparatorarmen var 1,9 måneder, hvilket ikke lever op til den prædefinerede MKRF (på 3 måneder), HR=0,54 [95 % CI 0,38;0,77], p=0,0004.

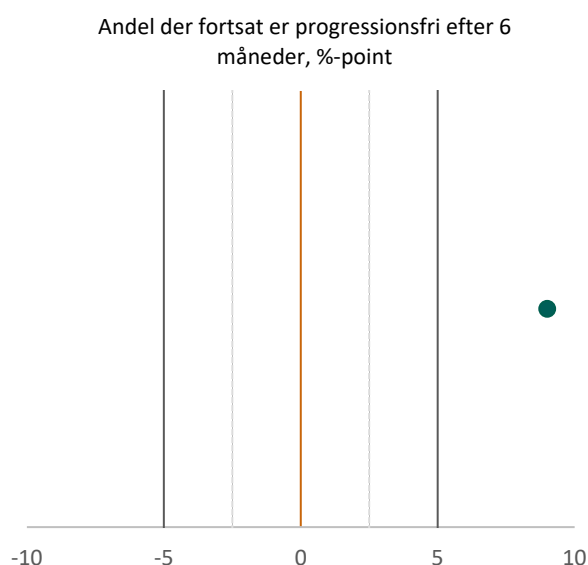
Efter 6 måneder var der fortsat 15 %, der var progressionsfri i interventionsarmen, hvilket var tilfældet for 6 % i komparatorarmen.

Baseret på den relative effektforskel (HR 0,57 [0,47; 0,70]), som fremgår af tabel 3, har trifluridin/tipiracil foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.



Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil aggregeret har en lille merværdi for PFS. Vurderingen er baseret på, at den absolutte median gevinst for PFS med trifluridin/tipiracil behandlingen begrænser sig til 0,2 måneder og lever dermed ikke op til MKRF. Dog lægger FU i vurderingen vægt på, at der er 9 %-point flere, som fortsat er progressionsfri efter 6 måneder sammenlignet med placebo, som det fremgår af figur 4. Estimatet er dog usikkert, da det er baseret på få patienter.

Fagudvalget bemærker, at en subpopulation af trifluridin/tipiracil interventionsarmen har markant forbedret PFS sammenlignet med placebo. Desværre er det ikke muligt på forhånd at identificere, hvilke patienter der har udsigt til en markant forbedret PFS som følge af trifluridin/tipiracil behandlingen.



**Figur 4. Punktestimat for den absolutte forskel for trifluridin/tipiracil. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil som monoterapi til patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) efter mindst to tidligere systemiske behandlinger for fremskreden sygdom samlet giver en lille merværdi sammenlignet med dansk standardbehandling, som er *best supportive care*.

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning i et randomiseret klinisk studie. Opfølgningstiden var lang nok til, at forskellen i median overlevelse og overlevelsesserater op til 6 og 12 måneder kunne vurderes.

I den samlede vurdering vægter fagudvalget effekten på det kritiske effektmål samlet overlevelse højt. Især effekten på andelen af overlevende efter henholdsvis 6 og 12 måneder med en forøgelse på hhv. 14 % og 8,2 %, da denne oversteg MKRF (5 %) samt den relative effektforskel, som indikerede en moderat merværdi. Den samlede median



overlevelse oversteg dog ikke MKRF på 3 måneder. Derfor vurderer fagudvalget, at trifluridin/tipiracil samlet har en lille merværdi for overlevelse.

Fagudvalget vurderer at trifluridin/tipiracil har lille merværdi for det kritiske effektmål PFS. I vurderingen lægges der vægt på, at 9 %-point flere patienter i behandlingsarmen fortsat er progressionsfri efter 6 måneder, men den mediane PFS lever ikke op til kriterierne for MKRF.

Fagudvalget vurderer, at trifluridin/tipiracil ingen dokumenteret merværdi har for livskvalitet, da tid til forværing i EORTC-QOL-C30 og PS ikke lever op til MKRF.

For det kritiske effektmål uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at trifluridin/tipiracil aggregeret har en negativ værdi, fordi der er flere uønskede hændelser sammenlignet med komparator. Fagudvalget bemærker, at denne forskel er forventelig, da komparator er placebo. Generelt vurderer fagudvalget, at trifluridin/tipiracil ser ud til at være en veltolereret behandling, hvor patienternes livskvalitet ikke forværres under behandlingen, og tiden til funktionstab udsættes.

## 6. Andre overvejelser

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

Ansøger beskriver, at der er udført subgruppeanalyser og multivariate analyser, som ikke kunne underbygge, at der er forskel i effekt afhængigt af tidligere behandling (irinotecan eller taxan).

Fagudvalget efterspurgte i protokollen, at ansøger indsendte opdaterede overlevelsesdata (baseret på et senere data cut-off i det identificerede studie), hvis det var muligt. Ansøger indsendte overlevelsesdata efter 12 måneder, men det var også publiceret i studie [8] og i EPAR.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 8. 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, Fristrup 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 cancer treatment in advanced gastric cancer: A





- meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850–4.
14. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil outcomes in third- or later lines versus placebo in metastatic gastric cancer treatment: An exploratory subgroup analyses from the TAGS study. *J Clin Oncol.* 2021;39(3\_suppl):229.
  15. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open.* 2021;6(4):100200.
  16. Tabernero J, Alsina M, Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer.* 2020;23(4):689–98.
  17. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V25 study group. *J Clin Oncol.* 2006;
  18. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Quality of Life With Docetaxel Plus Cisplatin and Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil From a Phase III Trial for Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3210–6.
  19. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E, Al-Batran S-E. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013/01/15. 2013;108(3):519–26.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund	
Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Mette Karen Nytoft Yilmaz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Helle Anita Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kenneth Hofland <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Natalia Marta Luczak <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Zandra Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29.09.2021	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## 11.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Tabel 5. Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Shitara 2018 og Tabernerio 2020, TAGS NCT02500043

<u>Outcome</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
OS							Low risk
Bivirkninger/uønskede hændelser							Some concerns
Livskvalitet							High risk
PFS							

- D1 Risiko for bias i randomiserings-processen
- D2 Effekt af tildeling til intervention
- D3 Manglende data for effektmål
- D4 Risiko for bias ved indsamlingen af data
- D5 Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav for alle	<i>"Patients were randomised (2:1) to trifluridine/tipiracil plus best supportive care or placebo plus best supportive care via a dynamic allocation method (biased coin) with an interactive-voice web-response system (IXRS). Almac (Craigavon, UK) operated the IXRS and created the algorithm that generated the individual patient allocation when the study site accessed the system"</i> Shitara et al.
Effekt af tildeling til intervention	Lav for alle	<i>"The IXRS randomly assigned study medication (trifluridine/tipiracil Or placebo) by assigning a kit number to that patient. Randomisation was stratified by region (Japan vs rest of world), ECOG performance status (0 vs 1), and previous treatment with ramucirumab (yes vs no). Patients, investigators and study-site personnel, those assessing outcomes, and those analysing the data were masked to treatment assignment."</i> Shitara et al.
Manglende data for effektmål	Forbehold for Livskvalitet og lav for alle andre effektmål	Data er afrapporteret for hovedparten af patienterne for alle effektmålene med undtagelse af EORTC.QOL-C30 hvor data foreligger for mellem 47.2-98% procent afhængigt af behandlingsgruppe og tidspunkt for evaluering. Der er forskel på hvor stor en andel EORTC-QOL-C30 data der er tilgængeligt for interventionsarmen sammenlignet med placebo med op til 22% difference.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav for alle	<i>"Patients, investigators and study-site personnel, those assessing outcomes, and those analysing the data were masked to treatment assignment"</i> Shitara et al.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav for alle	Forud for studiet blev der lavet en plan for de de udførte statistiske analyser, denne er tilgængelig i det udgivne appendix og indeholder alle de nødvendige detaljer, sammen med protokollen. Alle effektmål fra protokollen og fra det kliniske studie var rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold for Livskvalitet og lav for alle andre effektmål	Studiet er et randomiseret og dobbeltblændet phase III studie. Data er indsamlet og analyseret efter en på forhånd angivet udførlig protokol og det vurderes således at den samlede risiko for bias er lav for alle andre effektmål end livskvalitet.



## 11.2 Bilag 2. GRADE

**Tabel 6. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1: trifluridin/tipiracil sammenlignet med placebo til behandling af <population>**

Antal studier	Studie-design	Sikkerhedsvurdering					Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
		Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	trifluridin/tipiracil	placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Medianoverlevelse, 6 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	337	170	HR 0,69 [0,56; 0,85]	2,1 måneder	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Andel der fortsat er i live efter 6 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen				13.6%	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Bivirkninger, 3-5 uønskede hændelser												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	337	170	1,39 [1,21-1,60]	22% (12% - 34%)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet, Median tid til forværring i performance status (PS ≥ 2)												
1	RCT	Alvorlig <sup>c</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	264	145	HR 0,69 [0,56; 0,85]	2 måneder	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet, median tid til forværring i EORTC-QOL-C30 ≥5 points												
1	RCT	Alvorlig <sup>c</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	327	162	1,27 [0,85-1,87]	0,3 måneder	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Median Progressionsfri overlevelse, 6 måneder												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	trifluridin/tipiracil	placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	337	170	HR 0,57 [0,47; 0,70]	0,2 måned	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Andel der fortsat er uden progression efter 6 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	337	170		9%	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG

**Kvalitet af den samlede evidens** LAV<sup>e</sup>

a Der er nedgraderet to niveauer, da der kun var ét studie og effekt var uner MKRF.

b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

c Der er nedgraderet to niveauer, da var nogle forbehold i vurderingen af risiko for biaskonfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

d Der er nedgraderet to niveauer, da der kun var ét studie og konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner (under MKRF).

e Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.