

Medicinrådets anbefaling vedr.  
tegafur/gimeracil/oteracil til  
behandling af patienter med  
metastatisk tyk- og  
endetarmskræft, som har  
udviklet hånd-fod-syndrom  
eller kardiovaskulær toksicitet

**Anb**



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 23. oktober 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 23. oktober 2024

**Dokumentnummer** 205195

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Tegafur, gimeracil, oteracil (Teysono)

**Indikation** Til behandling af patienter med metastatisk kolorektalcancer (mCRC), for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiovaskulær toksicitet.

**Lægemiddelfirma** Nordic Drugs

**ATC-kode** L01BC53

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 11. december 2023

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 19. juni 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 13. september 2024

**Rådets anbefaling** 23. oktober 2024

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 18 uger (90 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende tyk- og endetarmskræft



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** tegafur/gimeracil/oteracil til behandling af patienter med metastatisk tyk- og endetarmskræft, som har udviklet hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet ved behandling med et andet fluoropyrimidin, og som derfor må ophøre med den nuværende behandling.

Medicinerådet vurderer, at tegafur/gimeracil/oteracil kan være lige så effektivt til at forlænge overlevelsen hos ovennævnte patienter, som de nuværende behandlinger, samtidig med at patienterne har mulighed for at fortsætte behandling. Behandling med tegafur/gimeracil/oteracil er ikke forbundet med yderligere bivirkninger.

Omkostningerne til behandling med tegafur/gimeracil/oteracil er på niveau med de nuværende behandlinger, og derfor vurderer Medicinerådet, at omkostningerne er rimelige i forhold til effekten.

©Medicinerådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 24. oktober 2024



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet tegafur/gimeracil/oteracil til behandling af patienter med metastatisk tyk- og endetarmskræft (kolorektal cancer, mCRC), for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiovaskulær toksicitet.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Nordic Drugs.

## **Metastatisk tyk- og endetarmskræft**

Incidensen af tyk- og endetarmskræft er ca. 4.250 patienter årligt. Cirka halvdelen af patienterne diagnosticeres med mCRC.

Ved mCRC tilbydes systemisk behandling, hvor kemoterapi med fluoropyrimidin (5-FU/capecitabin) er standardbehandling i 1. og 2. linje. Omkring 5 % udvikler kardiovaskulær toksicitet, og ca. 10 % udvikler HFS ved behandling med fluoropyrimidin. Det estimerede patientantal ligger på ca. 224 patienter årligt, om end der er usikkerhed om dels frekvensen af bivirkninger, dels hvor mange man vil give tegafur/gimeracil/oteracil.

## **Tegafur/gimeracil/oteracil**

Tegafur er også et fluoropyrimidin, men gives oralt. Kombinationen med gimeracil og oteracil gør, at tegafur kan være effektivt ved lavere doser og med færre bivirkninger ved blandt andet at hæmme dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Tegafur/gimeracil/oteracil er indiceret som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan samt med og uden bevacizumab til patienter med mCRC, som ikke kan fortsætte standardbehandling med fluoropyrimidin på grund af bivirkninger.

Den anbefalede dosis af tegafur er 30 mg/m<sup>2</sup> med mulighed for dosisreduktion til 25 mg/m<sup>2</sup> og derefter til 20 mg/m<sup>2</sup>. Hvis behandlingen gives sammen med oxaliplatin eller irinotecan, er den anbefalede startdosis 25 mg/m<sup>2</sup>. Behandlingen gives oralt i et 3-ugers forløb; to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause inden starten af det næste forløb.

## **Nuværende behandling i Danmark**

For patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet, vil nuværende standardbehandling typisk være behandlingsophør, fortsat behandling med samme fluoropyrimidin under kardiovaskulær profylakse med eller uden dosisreduktion. Dette afhænger af den lægelige vurdering af graden af den kardiovaskulære toksicitet.

For patienter, som udvikler HFS, vil standardbehandlingen være dosisreduktion af den igangværende behandling eller skift fra capecitabin til 5-FU i kombination med oxaliplatin, hvis patienten behandles med capecitabin.



### Effekt og sikkerhed

Der findes ingen kliniske studier, hvor effekt og sikkerhed af tegafur/gimeracil/oteracil er undersøgt hos patienter, som udvikler bivirkningerne kardiovaskulær toksicitet eller HFS ved behandling med fluoropyrimidin.

Vurderingen tager udgangspunkt i en meta-analyse fra 2022, som dannede grundlag for godkendelsen af tegafur/gimeracil/oteracil i EMA. Meta-analysen omfattede ti studier (n = 2.117), hvor effekten af tegafur/gimeracil/oteracil blev sammenlignet med øvrige fluoropyrimidin (5-FU eller capecitabin) til patienter med mCRC. På trods af at datagrundlaget i meta-analysen vedrører patienter med mCRC er indikationen alene målrettet patienter som i ikke kan fortsætte med eksisterende behandling på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiovaskulær toksicitet.

Meta-analysen indeholder 9 studier foretaget i Asien og 1 studie foretaget i Europa. Medicinrådets vurdering vil særligt fokusere på det europæiske studie (SALTO). SALTO er et randomiseret, ikke-blindet, fase 3-studie, hvor tegafur/gimeracil/oteracil (n=80) sammenlignes med capecitabin som 1. linje monobehandling (n=81) til patienter med mCRC. Studiet er designet til at undersøge forekomsten af HFS, mens progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) er sekundære effektmål.

Meta-analysen viste for PFS en hazard ratio (HR) på 0,95 (99 % CI 0,83; 1,08) for tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignet med 5-FU eller capecitabin. I SALTO viste resultaterne for PFS en absolut forskel på 0,2 måned mellem tegafur/gimeracil/oteracil og capecitabin og en relativ forskel på 1,02 (95 % CI 0,75; 1,40).

For effektmålet OS viste meta-analysen en HR på 0,93 (99 % CI 0,81; 1,07) for tegafur/gimeracil/oteracil overfor standardbehandling. I SALTO var den absolutte forskel 0,1 måned for OS og den relative effekt viste ingen signifikant forskel (HR 1,07 (95 % CI 0,76; 1,49)).

Samlet set vurderer Medicinrådet, at tegafur/gimeracil/oteracil ikke er dårligere end behandling med 5-FU eller capecitabin for effektmålene PFS og OS. Medicinrådet vurderer, at den estimerede effekt for PFS og OS vil være tilsvarende for patienter, som får kardiovaskulær toksicitet eller HFS, hvor behandlingen vil være behandlingsophør, dosisreduktion eller skift til anden 5-FU. Overførbareheden er dog forbundet med usikkerhed, da der ikke eksisterer data, som dokumenterer effekten af tegafur/gimeracil/oteracil for patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet eller HFS.

Der findes ingen kliniske studier, som undersøger sikkerheden tegafur/gimeracil/oteracil overfor relevant komparator for patienter, som udvikler disse bivirkninger. Vurderingen af sikkerhedsprofilen for tegafur/gimeracil/oteracil baserer sig dels på meta-analysen, dels en række studier, hvis formål har været at følge op på sikkerheden af behandlingen ved forekomsten af kardiovaskulær toksicitet eller HFS.



Samlet set vurderer Medicinrådet, at behandling med tegafur/gimeracil/oteracil er sikkert for patienter med mCRC, og at den eksisterende dokumentation understøtter, at tegafur/gimeracil/oteracil kan bruges til patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet og HFS, hvor behandling med 5-FU eller capecitabin ikke længere er muligt grundet bivirkninger.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsanalyse, hvori de inkrementelle omkostninger mellem tegafur/gimeracil/oteracil og reduceret dosis af 5-FU/capecitabin estimeres over en tidshorisont på 9 måneder, svarende til den gennemsnitlige behandlingsslængde.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a. ændring i tidshorisonten, fordelingen til de forskellige behandlingsregimer i komparatorarmen, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og patientomkostningerne, se Tabel 8.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tegafur/gimeracil/oteracil og reduceret dosis af 5-FU/capecitabin er ca. [REDACTED] DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel A. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. -24.000 DKK.

Det er usikkert, hvilken omkostninger der vil være forbundet med frakobling af infusionspumpe ifm. 5-FU behandling. Der er derfor udført en følsomhedsanalyse, hvori der ikke inkluderes administrationsomkostning og patienttid ifm. frakobling af 5-FU infusionspumpe. I denne analyse estimeres den inkrementelle omkostning til ca. [REDACTED] DKK.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, DKK, diskonterede tal**

|                            | Tegafur/gimeracil/oteracil | Reduceret dosis af 5-FU/capecitabin | Forskel    |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------|
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]                 | [REDACTED]                          | [REDACTED] |



# Indholdsfortegnelse

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Baggrund .....</b>  | <b>10</b> |
| 1.1       | Om vurderingen .....   | 10        |
| 1.2       | Metastatisk tyk- og endetarmskræft .....   | 10        |
| 1.3       | Tegafur/gimeracil/oteracil .....   | 11        |
| 1.4       | Nuværende behandling .....   | 12        |
| <b>2.</b> | <b>Effekt og sikkerhed .....</b>   | <b>12</b> |
| 2.1       | Litteratursøgning .....  | 12        |
| 2.2       | Kliniske studier .....   | 13        |
| 2.2.1     | Metaanalyse af Derksen et. al. [6] .....   | 13        |
| 2.3       | Population, intervention, komparator og effektmål .....                            | 15        |
| 2.3.1     | Population .....   | 15        |
| 2.3.2     | Intervention .....   | 16        |
| 2.3.3     | Komparator .....   | 16        |
| 2.3.4     | Effektmål .....  | 17        |
| 2.4       | Sammenligning af effekt .....  | 17        |
| 2.4.1     | Analysemetode for sammenligning af effekt .....                                    | 17        |
| 2.4.2     | Progressionsfri overlevelse .....  | 17        |
| 2.4.3     | Samlet overlevelse .....   | 19        |
| 2.5       | Sammenligning af sikkerhed .....   | 20        |
| 2.5.1     | Sikkerhed i metaanalyse .....  | 21        |
| 2.5.2     | Forekomst af HFS I SALTO-studiet .....   | 22        |
| 2.5.3     | Sikkerhedsprofil for patienter med HFS .....                                       | 22        |
| 2.5.4     | Sikkerhedsprofil for patienter med kardiovaskulær toksicitet .....                 | 23        |
| 2.6       | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....                | 23        |
| <b>3.</b> | <b>Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>   | <b>24</b> |
| 3.1       | Analyseperspektiv .....  | 24        |
| 3.2       | Model .....  | 24        |
| 3.3       | Omkostninger .....   | 24        |
| 3.4       | Lægemedielomkostninger .....   | 25        |
| 3.4.1     | Administrationsomkostninger .....  | 26        |
| 3.4.2     | Omkostninger til behandling af uønskede hændelser .....                            | 26        |
| 3.4.3     | Patientomkostninger .....  | 27        |
| 3.5       | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse ..... | 27        |
| 3.6       | Resultater .....   | 28        |
| 3.6.1     | Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....                                       | 28        |
| 3.6.2     | Medicinrådets følsomhedsanalyser .....   | 28        |
| <b>4.</b> | <b>Budgetkonsekvenser .....</b>  | <b>29</b> |
| 4.1       | Estimat af patientantal og markedsandel .....                                      | 29        |
| 4.2       | Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....   | 30        |



|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>5.</b> | <b>Referencer .....</b>                                       | <b>31</b> |
| <b>6.</b> | <b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>                        | <b>34</b> |
| <b>7.</b> | <b>Versionslog .....</b>                                      | <b>35</b> |
| <b>8.</b> | <b>Bilag .....</b>  | <b>36</b> |
| 8.1       | Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyse .....        | 36        |
| 8.2       | Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers analyse..... | 37        |





### 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. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. 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 overførbare 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 34.



# Begreber og forkortelser

- EMA:** Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)
- EPAR:** *European Public Assessment Report*
- HFS:** *Hand-foot-syndrome*
- PICO:** Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome*)
- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- AIP:** Apotekernes indkøbspris
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tegafur/gimeracil/oteracil til behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiovaskulær toksicitet.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Nordic Drugs, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2021.

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

## 1.2 Metastatisk tyk- og endetarmskræft

Kræft i tyk- og endetarm er den tredje hyppigste kræftsygdom i Danmark. I 2021 blev 4.270 diagnosticeret med tyk- og endetarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen, og de fleste tilfælde ses efter 60-årsalderen og sjældent før 40-årsalderen.

Årsagen til sygdommen er ofte ukendt. Symptomerne ved tyk- og endetarmskræft manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at sygdommen først opdages sent og ca. 20-30 % af patienterne har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler metastatisk sygdom inden for fem år.

5-års overlevelsen er for tyktarmskræft er 63 % for mænd og 65 % for kvinder og for endetarmskræft er den henholdsvis 66 % og 69 % for mænd og kvinder [1].

Standardbehandling med fluoropyrimidin kan give bivirkninger, herunder HFS og kardiovaskulær toksicitet.

Kardiovaskulær toksicitet er en potentielt dødelig komplikation med kliniske manifestationer, som spænder fra brystmerter og hypotension til myokardieinfarkt og død [2]. Bivirkningen vil typisk medføre behandlingsophør eller fortsat behandling med samme fluoropyrimidin under kardiovaskulær profylakse med eller uden dosisreduktion. [2,3].



Behandling med fluoropyrimidin kan også føre til HFS, som er en hudreaktion, der kan medføre betydeligt ubehag rødme, afskalninger vabler og/eller smerter, som påvirker både funktionsniveau og livskvaliteten, især hos ældre patienter [2]. Sværhedsgraden af HFS er varierende og den typiske behandling er dosisreduktion af den igangværende behandling eller skift fra capecitabin til 5-FU i kombination med oxaliplatin, hvis patienten behandles med capecitabin.

Studier viser store variationer i forekomsten af de to bivirkninger, men ansøger har estimeret, at 5 % af patienterne udvikler kardiovaskulær toksicitet og 10 % udvikler HFS som konsekvens af behandlingen med fluoropyrimidin. Dette svarer til, at der i Danmark vil være ca. 224 patienter årligt, som vil være kandidater til behandling med tegafur/gimeracil/oteracil.

Medicinrådet vurderer, at det estimerede patientantal kan være overestimeret, da der er usikkerhed om dels frekvensen af bivirkninger, dels hvor mange man vil give tegafur/gimeracil/oteracil i stedet for nuværende standardbehandling. På trods af disse usikkerheder vurderer Medicinrådet, at den estimerede forekomst af patienter er rimelig.

### 1.3 Tegafur/gimeracil/oteracil

Teysuno indeholder stofferne tegafur, gimeracil og oteracil.

Tegafur tilhører en gruppe kræftlægemidler, der kaldes fluoropyrimidiner. Tegafur er en oral fluoropyrimidin, og som et 5-FU prodrug udøver tegafur sin antitumoraktivitet ved at hæmme DNA- og RNA-syntese efter optagelse i kræftceller. De to andre aktive stoffer i Teysuno gør, at tegafur kan være effektivt ved lavere doser og med færre bivirkninger: gimeracil ved at hæmme dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD), enzymet der i høj grad er ansvarligt for nedbrydningen af 5-FU og oteracil ved at reducere aktiviteten af fluorouracil i normalt, godartet væv i tarmen.

Teysuno fås som kapsler, der indeholder 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil og 11,8 mg oteracil, og som kapsler, der indeholder 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil og 15,8 mg oteracil. Den anbefalede startdosis afhænger af patientens højde og vægt. Den anbefalede dosis er 30 mg/m<sup>2</sup> og kan dosisreduceret til 25 mg/m<sup>2</sup> og derefter til 20 mg/m<sup>2</sup>. Hvis behandlingen gives sammen med oxaliplatin eller irinotecan, er den anbefalede startdosis 25 mg/m<sup>2</sup> [4].

Behandlingen er en oral behandling, som giver i et 3-ugers forløb med indgivelse af kapsler 2 gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause inden starten af det næste forløb. Behandlingslængden varierer, hvor nogle patienter modtager et fastsat antal cyklusser, mens andre får behandlingen indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Den gennemsnitlige behandlingslængde vurderes af Medicinrådet at være 9 måneder.

*Indikationen er som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan med eller uden bevacizumab til behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC), for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet, der har udviklet sig under adjuverende eller metastatisk behandling.*



Behandlingen kan derfor ikke ligestilles med nuværende standardbehandling for alle patienter med mCRC.

EMA har også godkendt Teysuno til metastatisk mavekræft (ventrikelcancer). Teysuno har ikke tidligere været behandlet i Medicinrådet.

## 1.4 Nuværende behandling

Ved metastatisk tyk- og endetarmskræft tilbydes systemisk behandling, og kemoterapi er en grundsten i behandlingen. Behandlingsvalget afhænger af patientens symptomer, primær tumor lokalisation, tumor biology (RAS and BRAF-mutation status), MMR-status, komorbiditet, performance status, tidligere adjuverende behandling og patientpræferencer [1].

Patienter med mCRC gives kemoterapi i form af fluoropyrimidiner. Enten som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin og/eller irinotecan. Yderligere kan behandlingen suppleres med bevacizumab. Fluoropyrimidiner kan være fluorouracil (5-FU, 5-fluorouracil) eller capecitabin. I denne rapport beskrives behandling med fluorouracil som 5-FU [5].

Ved progression til 2. linje vil behandlingen fortsat være kemoterapi og vil afhænge af, hvad patienten fik i 1. linje. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i 1. linje, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i 2. linje og omvendt.

For patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet, vil nuværende standardbehandling typisk være behandlingsophør, fortsat behandling med samme fluoropyrimidin under kardiovaskulær profylakse med eller uden dosisreduktion. Dette afhænger af den lægelige vurdering af graden af den kardiovaskulære toksicitet.

For patienter, som udvikler HFS, vil standardbehandlingen være dosisreduktion af den igangværende behandling, eller skift fra capecitabin til 5-FU i kombination med oxaliplatin, hvis patienten behandles med capecitabin.

# 2. Effekt og sikkerhed

## 2.1 Litteratursøgning

Da der ikke findes kliniske forsøg, som undersøger effekten af tegafur/gimeracil/oteracil efter forekomsten af kardiovaskulær toksicitet eller HFS, har ansøger baseret deres ansøgning på studier, som undersøger effekt og sikkerhed af tegafur/gimeracil/oteracil overfor behandling med fluoropyrimidin til patienter med mCRC. Ansøger har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, men anvender den systematiske litteratursøgning, der blev udført i forbindelse med metaanalysen, som har dannet grundlag for godkendelsen i EMA.



Medicinrådet anvender metaanalysen som grundlag for vurderingen. Da den indeholder 9 studier foretaget i Asien og 1 studie foretaget i Europa, vil Medicinrådet anvende resultaterne fra det europæiske studie (SALTO) i tillæg til resultaterne fra metaanalysen, i vurderingen af tegafur/gimeracil/oteracil.

Vurderingen af sikkerhed er desuden baseret på en række studier, hvis formål har været at følge op på bivirkningerne kardiovaskulær toksicitet eller HFS.

## 2.2 Kliniske studier

### 2.2.1 Metaanalyse af Derksen et al. [6]

Metaanalysen omfattede ti studier (n = 2.117), hvor effekten af tegafur/gimeracil/oteracil (kaldt S-1 i artiklen) blev sammenlignet med effekten af enten 5-FU eller capecitabin som 1. eller 2. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalcancer (mCRC). Behandlinger i både interventions- og komparator-armene kunne være administreret som mono- eller kombinationsbehandlinger og kunne være givet med og uden bevacizumab.

De inkluderede studier opfyldte inklusionskriterierne: 1) patienter var over 18 år, 2) histologisk verificeret mCRC, 3) fase 2 eller 3 studie.

Fordelingen af blandt andet køn, alder og performance status kan ses i Tabel 1.

### SALTO af Kwakmann et al. [7]

SALTO er et randomiseret fase 3-studie, hvor tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignes med capecitabin som monoterapibehandling blandt europæiske patienter med mCRC. Studiet er primært designet til at undersøge forekomsten af HFS og dermed ikke effektmålene PFS og OS. De inkluderede patienter blev randomiseret til enten tegafur/gimeracil/oteracil i en dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt (n=80) eller capecitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup> for patienter < 70 år eller 1.000 mg/m<sup>2</sup> for patienter ≥ 70 år (n=80).

Forekomsten af HFS ved 1. linjebehandling var det primære effektmål. Sekundære effektmål var blandt andet grade 3 HFS, PFS og OS.



**Tabel 1. Individuelle studier inkluderet i Derksen et al. Det europæiske studie, SALTO, er fremhævet med fed skrift**

| Studie                                  | oprindelse    | Fase     | Linje           | Intervention og komparator   | Antal     | Køn<br>men (%) | Alder             | ECOG<br>PS ≤2 | Effektmål           |
|---|---------------|----------|-----------------|--|-----------|----------------|-------------------|---------------|---------------------|
| Kim et al. [8]<br>+ Hong et al.         | Asien         | 3        | 1. linje        | Capecitabin+ Oxaliplatin   | 172       | 59             | ≤ 65 år: 73 %     | 2 %           | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1+ Oxaliplatin   | 168       | 65             | ≤ 65 år: 72%      | 2 %           |                     |
| Baba et al.<br>2017[9]                  | Asien         | 3        | 1. linje        | mFOLFOX6 + Bevacizumab   | 255       | 62             | 63 (39-79)        | 0 %           | PFS, OS             |
|   |               |          |                 | S-1+ Oxaliplatin + bevacizumab   | 256       | 66             | 63 (33-79)        | 0 %           |                     |
| Yamada et al.<br>[10]                   | Asien         | 3        | 1. linje        | mFOLFOX6 + Bevacizumab eller   | 243       | 59             | 65 (29-85)        | 0 %           | PFS, OS             |
|   |               |          |                 | Capecitabin+ Oxaliplatin +<br>bevacizumab<br>S-1+ Irinotecan + bevacizumab | 241       | 63             | 64 (22-87)        | 0 %           |                     |
| <b>Kwakman et al.<br/>(SALTO) [7]</b>   | <b>Europa</b> | <b>3</b> | <b>1. linje</b> | <b>Capecitabin +/- Bevacizumab (n=81)</b>                                  | <b>81</b> | <b>69</b>      | <b>73 (66-78)</b> | <b>10 %</b>   | <b>HFS, PFS, OS</b> |
|   |               |          |                 | <b>S-1 +/- bevacizumab (n=80)</b>  | <b>80</b> | <b>56</b>      | <b>74 (68-79)</b> | <b>10 %</b>   |                     |
| Kim et al. [11]                         | Asien         | 2        | 1. linje        | Capecitabin+ Oxaliplatin   | 44        | 61             | 66 (29-76)        | 2,3 %         | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1+ Oxaliplatin   | 42        | 67             | 67 (46-83)        | 4,8 %         |                     |
| Yamazaki et al.<br>[12]                 | Asien         | 2        | 1. linje        | mFOLFOX6 + Bevacizumab   | 49        | 47 %           | 61.0 (27-76)      | 0 %           | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1+ Oxaliplatin + LV  | 56        | 59 %           | 60.5 (27e77)      | 0 %           |                     |
| Sadahiro et al.<br>[13]                 | Asien         | 2        | 1. linje        | FOLFIRA+bevacizumab  | 59        | 60 %           | 64 (38-83)        | 0 %           | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1 + Irinotecan + bevacizumab   | 61        | 65 %           | 65 (23-79)        | 0 %           |                     |
| Kato et al. [14]                        | Asien         | 2        | 1. linje        | FOLFIRA+ bevacizumab   | 30        | 60 %           | 62.5 (46-77)      | 0 %           | PFS, sikkerhed      |
|   |               |          |                 | S-1 + Irinotecan + bevacizumab   | 30        | 67 %           | 62 (31-73)        | 0 %           |                     |
| Yasui et al. [15] +<br>Muro et al. [16] | Asien         | 3        | 2. linje        | FOLFIRA  | 213       | 58 %           | 63 (32-75)        | 0 %           | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1+ Irinotecan + bevacizumab  | 213       | 56 %           | 61 (29-75)        | 0 %           |                     |
| Liu et al. [17]                         | Asien         | 2        | 2. linje        | Capecitabin+ Oxaliplatin   | 35        | 57 %           | 60 (37-70)        | 0 %           | PFS, OS, sikkerhed  |
|   |               |          |                 | S-1 + Oxaliplatin  | 35        | 54 %           | 60 (35-72)        | 0 %           |                     |

FOLFIRA: 5-FU + Calcium folinate + Irinotecan. mFOLFOX6: Fluorouracil + oxaliplatin + l-leucovorin. S-1: tegafur/gimeracil/oteracil. LV: Leucovorin.



## 2.3 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   |
|---------------------|--|---|
| <b>Population</b>   | Patienter med mCRC   | Populationerne i Derksen et al. adskiller sig fra danske patienter, som er kandidater til behandlingen, ved ikke at være målrettede patienter med kardiovaskulær toksicitet eller HFS. Yderligere er 9 ud af 10 populationer baseret på en asiatisk population. |
| <b>Intervention</b> | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>+/- Oxaliplatin, irinotecan og bevacizumab | I overensstemmelse med dansk klinisk praksis  |
| <b>Komparator</b>   | 5-FU eller capecitabin<br>+/- Oxaliplatin, irinotecan og bevacizumab     | Komparatorerne i Derksen et al. adskiller sig fra ift. dansk praksis, da der anvendes fuld dosis og ikke dosisreduktion, rechallenge eller behandlingsophør.  |
| <b>Effektmål</b>    | PFS, OS, ORR<br>Sikkerhed (herunder forekomsten af HFS)                  | Relevante effektmål<br>ORR er ikke medtaget i vurderingen.  |

### 2.3.1 Population

I Derksen et al. modtog 1.062 patienter tegafur/gimeracil/oteracil, og 1.055 patienter modtog 5-FU eller capecitabin [6]. Ni studier blev udført i Asien, og et studie i Europa. Studie- og baselinekarakteristika (køn, alder og performance status) kan ses i tabel 1.

#### Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at der ikke er nogle større forskelle i studie- og patientkarakteristika blandt de inkluderede studier i metaanalysen. Medicinrådet lægger vægt på SALTO-studiet, hvori populationen er en smule ældre, og hvori flere er i performance score 2 sammenlignet med de øvrige studier. Dette kan skyldes studie-designet, idet capecitabin oftest gives til ældre og mere svækkede patienter, men den ældre population i SALTO vurderes at være i overensstemmelse med patienterne i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet finder det vanskeligt at vurdere repræsentativiteten af patientpopulationerne i metaanalysen i forhold til danske patienter. For det første er populationerne i metaanalysen patienter med mCRC og ikke patienter med mCRC, som har udviklet kardiovaskulær toksicitet eller HFS. For det andet indgår primært asiatiske





patienter, hvor metabolisme og bivirkningstolerance er anderledes end for populationer med kaukasiske oprindelse. Medicinrådet anvender datagrundlaget, men er opmærksomme på disse forskelle ved tolkningen af resultaterne.

### 2.3.2 Intervention

I alle studierne i Derksen et al. modtager en gruppe af patienter tegafur/gimeracil/oteracil administreret som monoterapi eller i kombinationsbehandling. På tværs af studierne er der forskelle i dosis, hvilket afhænger af, hvad behandlingen gives i kombination med. I flere studier gives tegafur/gimeracil/oteracil i en dosis på 80 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt efterfulgt af 2 ugers pause, mens andre studier giver 40-60 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt efterfulgt af én uges pause. I SALTO gives en dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt efterfulgt af 1 uges pause [7].

#### Medicinrådets vurdering af intervention

Højere dosis af tegafur/gimeracil/oteracil er anvendt i de asiatiske populationer. Dette kan skyldes, at de asiatiske populationer kan tåle højere doser af denne behandling [6]. Det er ikke beskrevet, hvordan metabolismen adskiller sig mellem de 2 populationer. Dosering til vestlig population baserer sig på et fase 1-studie, hvor *maximum tolerated dose* var 30 mg/m<sup>2</sup> ved monobehandling[18,19]. Ligeledes afhænger dosis af, om behandlingen gives som mono- eller kombinationsbehandling.

I dansk klinisk praksis vil man behandle med den indicerede dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> ved monobehandling og 25 mg/m<sup>2</sup> ved kombinationsbehandling. Dette er i overensstemmelse med dosis givet i SALTO.

### 2.3.3 Komparator

Komparator består i metaanalysen af behandling med 5-FU eller capecitabin, administreret som monobehandling eller som kombinationsbehandling. Der er forskel på behandlingerne på tværs af studierne (se Tabel 1).

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator i metaanalysen er som udgangspunkt ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. For patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet, vil nuværende standardbehandling typisk være behandlingsophør, fortsat behandling med samme fluoropyrimidin under kardiovaskulær profylakse med eller uden dosisreduktion. For patienter, som udvikler HFS, vil standardbehandlingen være dosisreduktion af den igangværende behandling eller skift fra capecitabin til 5-FU i kombination med oxaliplatin, hvis patienten behandles med capecitabin. Medicinrådet finder det derfor vanskeligt at vurdere repræsentativiteten af komparator i metaanalysen i forhold til danske patienter og er opmærksomme på det i fortolkningen af resultaterne.

Medicinrådet er opmærksomme på, at i SALTO blev 66 % af patienterne i komparatorarmen med capecitabin dosisreduceret. Det betyder, at uoverensstemmelsen mellem komparator i studiet og dansk klinisk praksis er mindre og overførbareheden til danske patienter bedre.



### 2.3.4 Effektmål

I metaanalysen rapporterede seks ud af ti studier PFS- og OS-data. I alle studier rapporteres objektiv responsrate. Vurderingen af sikkerhed er baseret dels på metaanalysen af Derksen et al., og dels på en række mindre studier, hvis formål har været at følge op på sikkerheden af behandlingen ved forekomsten af kardiovaskulær toksicitet eller HFS.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet finder de rapporterede effektmål relevante for vurderingen af tegafur/gimeracil/oteracil.

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. objektiv responsrate i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende i evalueringen af effekt.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Som grundlag for metaanalysen anvendes *random-effect models* til at udregne samlede effektestimater på tværs af studierne. Analyserne tager udgangspunkt i ITT-populationerne i studierne. Formålet med metaanalysen var at undersøge, at effekten af tegafur/gimeracil/oteracil ikke var dårligere end behandling med 5-FU eller capecitabin, kaldet non-inferiority margin ( $\Delta$ NI). Her var  $\Delta$ NI fastsat til 1,25, hvilket betyder, at hvis den øvre del af 95 % i konfidensintervallet for den samlede HR ikke er over 1,25, vurderes behandlingen at være non-inferior [6].

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den indirekte sammenligning fra metaanalysen kan danne grundlag for vurderingen. Da metaanalysen indeholder 9 studier foretaget i Asien og 1 studie foretaget i Europa, vil Medicinrådet særligt fokusere på det europæiske studie i vurderingen af resultaterne.

### 2.4.2 Progressionsfri overlevelse

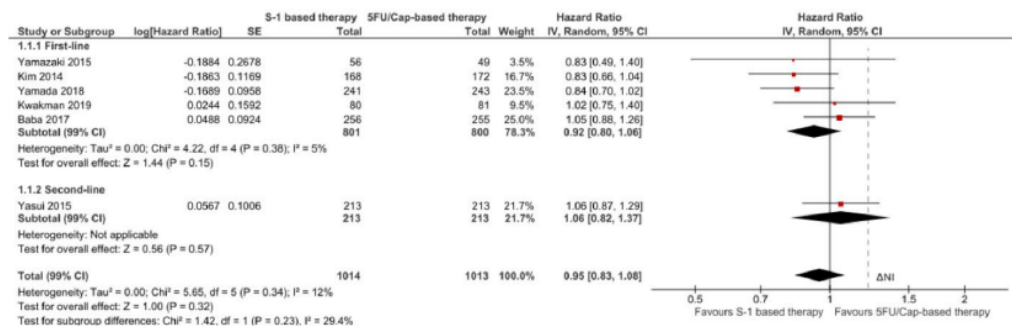
Metaanalysen viste en HR på 0,95 (95 % CI 0,83; 1,08) for tegafur/gimeracil/oteracil overfor 5-FU eller capecitabin for effektmålet PFS. Effektstørrelserne i 1. linjebehandling og 2. linjebehandling var på samme niveau (se forest plot i Figur 1).

En test for heterogenitet kunne ikke påvise heterogenitet mellem studierne ( $I^2 = 12\%$ ,  $P = 0,34$ ).

Det samlede estimat for PFS i metaanalysen baserer sig på 5 studier, som har undersøgt effekten i 1. linje og 1. studie vedrørende 2. linje. Median PFS for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil var mellem 5,8 og 12,2 måneder. I Tabel 3 ses median PFS og den absolutte forskel for alle studierne.



I SALTO var den absolutte forskel for PFS 0,2 måned mellem tegafur/gimeracil/oteracil og capecitabin, og den relative forskel var 1,02 (95 % CI: 0,75;1,40). Der skal tages forbehold for, at SALTO ikke var designet til at evaluere PFS.



S-1, oral anticancer drug composed of tegafur (FT), 5-chloro-2, 4-dihydropyridine (gimstat [CDHP]) and oteracil potassium (Oxo); 5FU, 5-fluorouracil; Cap, capecitabine; SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval; ΔNI, non-inferiority margin; PFS, progression-free survival.

Figur 1. Resultater fra metaanalysen af Derksen et al. for PFS [6]

Tabel 3. Resultater for PFS fra individuelle studie

| Studie                                | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>Median PFS | 5-FU/capecitabin<br>Median PFS | Absolut<br>forskell |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| Kim et al. 2014                       | 7,1 måneder                              | 6,3 måneder                    | 0,8 måned           |
| Kwakman et al, 2019                   | 8,4 måneder                              | 8,2 måneder                    | 0,2 måned           |
| Yamada et al, 2017                    | 10,8 måneder                             | 14,0 måneder                   | -3,2 måneder        |
| Baba et al, 2017                      | 12,2 måneder                             | 11,7 måneder                   | 0,5 måned           |
| Yamazaki et al, 2015                  | 9,6 måneder                              | 9,6 måneder                    | 0 måned             |
| Yasui et al, 2015*                    | 5,8 måneder                              | 5,1 måneder                    | 0,7 måned           |
| <b>Ikke inkluderet i meta-analyse</b> |  |                                |                     |
| Kim et al, 2015                       | 6,1 måneder                              | 7,4 måneder                    | -1,3 måned          |
| Sadahario et al. 2020                 | 10 måneder                               | 10,2 måneder                   | -0,2 måned          |
| Kato et al. 2012                      | 11,3 måneder                             | 10,6 måneder                   | 0,7 måned           |
| Liu et al. 2015*                      | 8,5 måneder                              | 8,2 måneder                    | 0,3 måned           |

\*Studier vedr. 2. linje



## Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Samlet set vurderer Medicinrådet, at tegafur/gimeracil/oteracil ikke er dårligere end behandling med 5-FU/capecitabin. Den estimerede effekt for PFS forventes at være tilsvarende for patienter, som får kardiovaskulær toksicitet eller HFS. Overførbareheden er dog forbundet med usikkerhed, da der ikke eksisterer data, som dokumenterer effekten af tegafur/gimeracil/oteracil for patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet eller HFS.

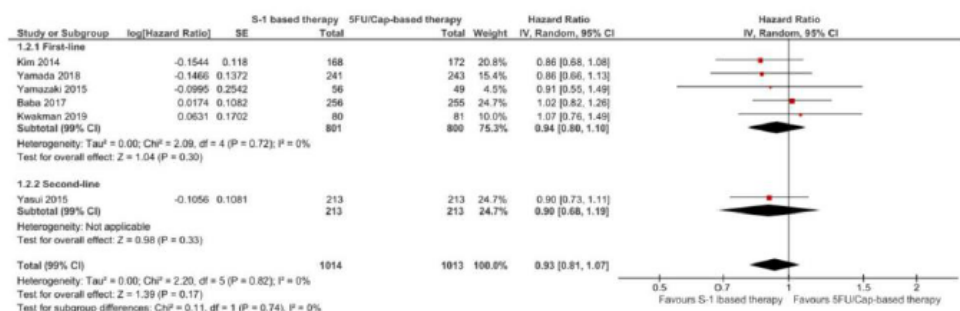
### 2.4.3 Samlet overlevelse

Metaanalysen viste en HR 0,93 (95 % CI: 0,81;1,07) for tegafur/gimeracil/oteracil overfor 5-FU/capecitabin for effektmålet OS. Effekttørrelserne i 1. linjebehandling og 2. linjebehandling var på samme niveau (se forest plot i Figur 2).

En test for heterogenitet kunne ikke påvise heterogenitet mellem studierne ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0,82$ ).

Det samlede estimat for OS i metaanalysen baserer sig på 5 studier, som har undersøgt effekten i 1. linje og 1. studie vedrørende 2. linje. Median OS for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil var mellem 17 og 35 måneder. For komparator-armen var median OS mellem 17 og 34 måneder. I Tabel 4 ses median OS for alle studierne, også for de studier, som ikke er inkluderet i metaanalysen, da de alene har rapporteret absolutte effektforskelle.

I SALTO var den absolutte forskel 0,1 måned for OS, og den relative effekt viste ingen signifikant forskel (HR 1,07, 95 % CI: 0,76;1,49). Som for effektmålet PFS, er SALTO ikke designet til at skulle evaluere OS.



S-1, oral anticancer drug composed of tegafur (FT), 5-chloro-2, 4-dihydropyridine (gimestat [CDHP]) and oteracil potassium (Oxo); 5FU, 5-fluorouracil; Cap, capecitabine; SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval; OS, overall survival.

Figur 2. Resultater fra metaanalysen af Derksen et al. for OS [6]



**Table 4. Resultater for OS fra individuelle studie**

| Studie                                 | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>Median OS | 5-FU/capecitabin<br>Median OS | Absolut<br>forskel |
|--|---|-------------------------------|--------------------|
| Kim et al. 2014                        | 19,0 måneder                            | 18,4 måneder                  | 0,6 måned          |
| Yamada et al 2028                      | 34,9 måneder                            | 33,6 måneder                  | 1,3 måned          |
| <b>Kwakman et al,<br/>2019</b>         | <b>17,0 måneder</b>                     | <b>17,1 måneder</b>           | <b>0,1 måned</b>   |
| Baba et al, 2017                       | 29,6 måneder                            | 29,7 måneder                  | -0,1 måned         |
| Yamazaki et al,<br>2015                | 29,9 måneder                            | 25,9 måneder                  | 4 måneder          |
| Yasui et al, 2015                      | 17,8 måneder                            | 17,4 måneder                  | 0,4 måned          |
| <b>Ikke inkluderet i meta-analysen</b> |   |                               |                    |
| Kim et al, 2015                        | 18,7 måneder                            | 20,1 måneder                  | -1,4 måned         |
| Sadhario et al. 2020                   | 29,7 måneder                            | 28,8 måneder                  | 0,9 måned          |
| Liu et al. 2015                        | 18,8 måneder                            | 19,2 måneder                  | 0,4                |
| Kato et al.                            | NA                                      | NA                            |                    |

#### **Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse**

Samlet set vurderer Medicinerådet, at tegafur/gimeracil/oteracil ikke er dårligere end behandling med 5-FU/capecitabin for effektmålet OS. Den estimerede effekt for OS forventes at være tilsvarende for patienter, som får kardiovaskulær toksicitet eller HFS. Overførbareheden er dog forbundet med usikkerhed, da der ikke eksisterer data, som dokumenterer effekten af tegafur/gimeracil/oteracil for patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet eller HFS.

## **2.5 Sammenligning af sikkerhed**

Vurderingen af sikkerhedsprofilen for tegafur/gimeracil/oteracil baserer sig dels på metaanalysen, dels en række studier, hvis formål har været at følge op på bivirkningerne kardiovaskulær toksicitet eller HFS. Disse data har også dannet grundlag for EMAs godkendelse af tegafur/gimeracil/oteracil til indikationen. Der findes ingen studier, som undersøger sikkerheden af tegafur/gimeracil/oteracil overfor en relevant komparator hos patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet eller HFS.



### 2.5.1 Sikkerhed i metaanalyse

I metaanalysen er data vedr. sikkerhed opgjort for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil i kombination med oxaliplatin (5 studier) og behandling med tegafur/gimeracil/oteracil i kombination med irinotecan (3 studier).

Ud fra dette opgøres signifikante forskelle mellem interventions- og komparator-arm (se Tabel 5).

Ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil samt oxaliplatin er hyppigere forekommende grad  $\geq 3$  bivirkninger anoreksi (RR: 2,5 (95 % CI: 1,33; 4,89)), diarré (RR: 2,41 (95 % CI: 1,45; 4,02)) og stomatitis/mucositis (RR: 5,30 (95 % CI: 1,16; 24,17)). HFS forekommer mindre hyppigst ved tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignet med behandling med 5-FU eller capecitabin (Tabel 5) [6].

Ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil samt irinotecan er grad  $\geq 3$  neutropeni mindre hyppigst forekommende sammenlignet med behandling med 5-FU/capecitabin (RR: 0,80 (95 % CI: 0,65; 0,98)) [6].

**Tabel 5. Resultater vedr. sikkerhed**

|   | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>N (%) | 5-FU/capecitabin<br>N (%) | Relativ forskel<br>RR (95 % CI) |
|---|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <b>Tegafur/gimeracil/oteracil + oxaliplatin</b> |                                     |                           |                                 |
| <b>Alle grader</b>                              |                                     |                           |                                 |
| Leukopeni                                       | 223 (40)                            | 265 (49)                  | 0,85 (0,76; 0,94)               |
| HFS   | 66 (13)                             | 112 (23)                  | 0,50 (0,27; 0,91)               |
| Diarré  | 271 (49)                            | 199 (37)                  | 1,25 (1,17; 1,55)               |
| <b>Grad <math>\geq 3</math></b>                 |                                     |                           |                                 |
| Anoreksi  | 33 (6)                              | 12 (2)                    | 2,55 (1,33; 4,89)               |
| Diarré  | 50 (9)                              | 20 (4)                    | 2,41 (1,45; 4,02)               |
| Stomatitis/mucositis                            | 10 (2)                              | 0 (0)                     | 5,30 (1,16; 24,17)              |
| <b>Tegafur/gimeracil/oteracil + Irinotecan</b>  |                                     |                           |                                 |
| <b>Alle grader</b>                              |                                     |                           |                                 |
| Neutropeni                                      | 184 (63)                            | 265 (49)                  | 0,80 (0,68; 0,94)               |
| Anæmi   | 66 (13)                             | 112 (23)                  | 1,26 (1,03; 1,54)               |



|                 | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>N (%) | 5-FU/capecitabin<br>N (%) | Relativ forskel<br>RR (95 % CI) |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <b>Grad ≥ 3</b> |                                     |                           |                                 |
| Neutropeni      | 102 (35)                            | 125 (44)                  | (0,65; 0,98)                    |

### 2.5.2 Forekomst af HFS i SALTO-studiet

SALTO var designet med det primære formål at undersøge forekomsten af HFS blandt patienter, som var randomiseret til enten tegafur/gimeracil/oteracil eller capecitabin.

HFS blev observeret hos 45 % af patienterne, som modtog tegafur/gimeracil/oteracil og 73 %, som modtog capecitabin. Patienter, som modtog capecitabin, havde signifikant højere forekomst af grad 3 HFS ( $p=0,003$ ) med 4 % i interventionsgruppen og 21 % i komparatorgruppen.

Resultaterne fra SALTO viste, at forekomsten af HFS er væsentligt mindre ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil. Den absolutte forekomst af HFS, som blev observeret i studiet, er dog høj sammenlignet med øvrige studier, hvilket kan skyldes studiets særlige formål vedr. HFS [20,21].

**Tabel 6. Forekomsten af HFS i SALTO-studiet**

|                 | Tegafur/gimeracil/oteracil<br>N (%) | 5-FU/capecitabine<br>N (%) | Relativ forskel<br>RR (95 % CI)  |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| HFS alle grader | 36 (45)                             | 58 (73)                    | 0,31 (0,16; 0,60,<br>$p=0,005$ ) |
| HFS grad 1      | 22 (28)                             | 17 (21)                    | NR, $p=0,37$                     |
| HFS grad 2      | 11 (14)                             | 24 (30)                    | NR, $p=0,02$                     |
| HFS grad 3      | 3 (4)                               | 17 (21)                    | NR, $p=0,003$                    |

### 2.5.3 Sikkerhedsprofil for patienter med HFS

I et retrospektivt studie undersøges sikkerheden for tegafur/gimeracil/oteracil for patienter, som har udviklet HFS og skifter behandling fra capecitabin til tegafur/gimeracil/oteracil. 52 hollandske og danske patienter blev inkluderet og fulgt op i forhold til udviklingen af HFS. 49 patienter (94 %) oplevede lavere grad af HFS efter skift til tegafur/gimeracil/oteracil, og 29 (56 %) oplevede komplet remission af HFS-relaterede symptomer [22]. Studiet bakker op om, at tegafur/gimeracil/oteracil kan reducere grad og forekomst af HFS. Studiet har dog ikke en kontrolgruppe, hvilket gør det vanskeligt



fuldt at vurdere, om tegafur/gimeracil/oteracil er bedre end dosisreduktion af 5-FU/capecitabin. Yderligere kendes ikke graden HFS, som medførte, at patienterne skiftede til tegafur/gimeracil/oteracil.

#### **2.5.4 Sikkerhedsprofil for patienter med kardiovaskulær toksicitet**

I et retrospektivt kohorte-studie med 200 patienter fra 13 centre i Finland, Sverige, Danmark, Irland og Holland kunne 92 % af patienter med mCRC, der udviklede kardiovaskulær toksicitet under behandling med 5-FU/capecitabin, skifte sikkert til tegafur/gimeracil/oteracil og fortsætte behandlingen. Tilbagevendende kardiovaskulær toksicitet (grad 1) blev observeret hos 8 % [23].

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Samlet set vurderer Medicinrådet, at behandling med tegafur/gimeracil/oteracil er sikkert for patienter med mCRC, og at den eksisterende dokumentation understøtter, at tegafur/gimeracil/oteracil kan bruges til patienter, som udvikler kardiovaskulær toksicitet og HFS. Dog findes ingen kliniske studier, som undersøger sikkerheden tegafur/gimeracil/oteracil overfor relevant komparator for patienter, som udvikler disse bivirkninger.

## **2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

De væsentligste usikkerheder ved vurderingen af tegafur/gimeracil/oteracil er:

- Den eksisterende evidens undersøger effekt og sikkerhed af tegafur/gimeracil/oteracil for patienter med mCRC og ikke specifikt patienter med mCRC, som har udviklet kardiovaskulær toksicitet eller HFS. Dette betyder, at patientpopulationen og komparator i de indirekte sammenligninger ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.
- Den eksisterende evidens bygger primært på studier udført i Asien. Metabolisme og bivirkningstolerance er anderledes mellem asiatiske populationer og populationer med kaukasiske oprindelse. Dette gør det vanskeligt at afgøre, om resultaterne kan overføres til patienter i dansk klinisk praksis.





## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignet med reduceret dosis af 5-FU/capecitabin til patienter med metastatisk tyktarmskræft, som ikke tåler fortsat behandling med fluoropyrimidin på grund af HFS eller karovaskulær toksicitet.

### 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt at anvende et begrænset samfundsperspektiv i analysen [24]. Modellen har en tidshorisont på 6 måneder, idet ansøger forventer at denne tidshorisont vil være lang nok til, at alle relevante forskelle i omkostninger vil blive inkluderet i analysen.

Omkostninger og effekter er ikke diskonteret, da tidshorisonten er under 1 år.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet vælger at ændre tidshorisonten i modellen til 9 måneder, da det på baggrund af klinisk erfaring er forventningen, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed af i hhv. interventions- og komparatorarmen vil være ca. 9 måneder. Herudover anvendes ansøgers valg og antagelser ang. analyseperspektivet.

### 3.2 Model

Analysen er en omkostningsanalyse, hvor alle omkostninger, der forventes at variere mellem behandling med tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignet med reduceret dosis af 5-FU/capecitabin, inkluderes. Analysevalget skyldes, at den kliniske effekt mellem de to behandlingsregimer overordnet er vurderet til at være ensartet, se afsnit 2.4.2 og 2.4.3.

#### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende model.

### 3.3 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i den sundhedsøkonomiske analyse vedrørende omkostningerne ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil sammenlignet med reduceret dosis af 5-FU/capecitabin.

I analysen inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger samt patient- og transportomkostninger. Omkostninger til monitorering- og behandling i efterfølgende linjer er ekskluderet fra analysen, da disse omkostninger forventes at være ens i de to behandlingsarme.



### 3.4 Lægemedielomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [24].

I analysen antager ansøger, at 50 % i interventionsarmen vil blive behandlet med tegafur/gimeracil/oteracil som monoterapi, mens 50 % vil blive behandlet med tegafur/gimeracil/oteracil som kombinationsterapi. For komparatorarmen antages det, at 33 % af patienterne vil blive behandlet med reduceret dosis af hhv. FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI, se Tabel 7.

Dosis for de forskellige lægemiddelregimer, som indgår i analysen, fremgår af Tabel 7. Dosering af lægemidlerne afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA). Ansøger estimerer på baggrund af den danske kønsfordeling [25], den gennemsnitlige højde og vægt på danske kvinder (71,4 kg og 166,7 cm) og mænd (86,4 kg og 180,2 cm) [26] samt du Bois formel, at den gennemsnitlige BSA pr. patient vil være 1,93 m<sup>2</sup>.

I analysen er der ikke inkluderet lægemiddelspild ifm. administration af lægemidlerne og der antages en relativ dosis intensitet (RDI) på 100 % for alle behandlingsregimerne.

**Tabel 7. Lægemedeloplysninger anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske model**

| Behandlingsregime (lægemidler) [Administrationsvej]                               | Dosis og frekvens   | Serie-længde        | Fordeling anvendt i analysen |
|---|---|---------------------|------------------------------|
| Interventionsarmen  |   |                     |                              |
| Teysuno [oral]  | 30 mg/m <sup>2</sup> teysuno to gange dagligt x 14 [4]  | 21 dage             | 50 %                         |
| Teysuno / oxaliplatin / irinotecan [oral/i.v./i.v.]                               | 25 mg/m <sup>2</sup> teysuno to gange dagligt x 14 / 130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin x 1 hver 14. dag / 200 mg/m <sup>2</sup> irinotecan x 1 hver 14. dag [4]           | 21 dage for Teysuno | 50 %                         |
| Komparatorarmen   |   |                     |                              |
| Dosis reduceret FOLFOX (5-FU / Calcium folinate / Oxaliplatin) [i.v./i.v./i.v.]   | 300 mg/m <sup>2</sup> x 1 + 1800 mg/m <sup>2</sup> 5-FU infusion over 48 timer* / 400 mg/m <sup>2</sup> calcium folinate x 1 / 64 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin x 1* [27] | 14 dage             | 33 %                         |
| Dosis reduceret CAPOX (Capecitabin / Capecitabin / Oxaliplatin) [oral/oral /i.v.] | 750 mg/m <sup>2</sup> capecitabin x 2* / 1500 mg/m <sup>2</sup> capecitabin x 13* / 130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin x 1 [28]  | 21 dage             | 33 %                         |
| Dosis reduceret FOLFIRI (5-FU / Calcium folinate / Irinotecan) [i.v./i.v./i.v.]   | 300 mg/m <sup>2</sup> x 1 + 1800 mg/m <sup>2</sup> 5-FU infusion over 48 timer* / 400 mg/m <sup>2</sup> calcium folinate x 1 / 135 mg/m <sup>2</sup> irinotecan x 1* [29] | 14 dage             | 33 %                         |

Teysuno = tegafur/gimeracil/oteracil; i.v.= Intravenøs; \*Dosis reduceret til 75 % af fuld dosis



### **Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

I dansk klinisk praksis ville man ved kardiovaskulære toksicitet eller HFS under behandling med nuværende standardbehandling enten stoppe behandlingen, dosisreducere eller skift fra capecitabin til 5-FU i kombination med oxaliplatin (se afsnit 1.4). Den efterfølgende behandling vil altid være baseret på en konkret lægefaglig vurdering. Det har ikke været muligt for Medicinrådet at estimere andelen der evt. ville stoppe behandlingen, blive dosisreduceres eller opleve at skulle skifte behandling. Det er dog Medicinrådet vurdering, at de fleste patienter, vil modtage behandling med dosisreduktion. På denne baggrund anvendes ansøgers tilgang til at estimere omkostningerne ifm. komparatorarmen.

Medicinrådet justerer dog ansøgers antagelser ang. fordelingen til de forskellige behandlingsregimer i komparatorarmen, så 35 % behandles med FOLFOX, 20 % behandles med CAPOX, 35 % behandles med FOLFIRI og 10 % behandles med FOLFOXIRI. Omkostningerne til behandling med FOLFOXIRI sættes i modellen lig omkostningerne til behandling med FOLFIRI, da der over en behandlingsvarighed på 9 måneder kun er en mindre forskel i omkostningerne mellem de to behandlingsregimer.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13 i bilag 8.1.

#### **3.4.1 Administrationsomkostninger**

Der er i analysen ikke inkluderet administrationsomkostninger for de lægemidler, der administreres oralt, hvorimod der er inkluderet omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der administreres intravenøst. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med et administrationsbesøg eller frakobling af infusionspumpe anvender ansøger den samme DRG-takst på 1.561 DKK (DRG 2024: 06MA98 [30]).

### **Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger**

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration, men udfører en følsomhedsanalyse, hvori der kun inkluderes ét besøg i forbindelse med administration af 5-FU, og dermed ikke tillægges én administrationsomkostning ifm. frakobling af infusionspumpen. Dette skyldes, at det i dansk klinisk praksis er forskel på, hvem der varetager denne opgave (patienten selv, hjemmesygeplejersken eller det lokale plejecenter).

#### **3.4.2 Omkostninger til behandling af uønskede hændelser**

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering/monitorering af uønskede hændelser jf. Tabel 14 i bilag 8.1.

### **Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandling af uønskede hændelser**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendte frekvenser for andelen af patienter i komparatorarmen, som oplever uønskede hændelser relateret til kardiovaskulær toksicitet, er overestimeret. Dette skyldes at andelen er estimeret på baggrund af data, hvor patienterne har modtaget fuld dosis af nuværende standardbehandling og ikke



kardiovaskulær profylakse og dosisreduktion, som man ofte vil anvende i dansk klinisk praksis, hvis patienterne har oplevet kardiovaskulær toksicitet ifm. nuværende standardbehandling. Omvendt er flere af de uønskede hændelser, som forventes vil forekomme ved behandling med tegafur/gimeracil/oteracil, ikke inkluderet.

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til behandling af uønskede hændelser fra analysen, da der ikke foreligger studiedata, der beskriver andelen, der oplever én eller flere uønskede hændelser og graden på disse efter skift/dosisreduktion pga. HFS eller kardiovaskulær toksicitet. Samtidig forventes det, at omkostninger til behandling af uønskede hændelser vil ligge på ca. samme niveau i begge behandlingsarme.

### 3.4.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger til transport til og fra hospitalet ifm. administration af intravenøs behandling og anvender jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger [31] en enhedsomkostning på 140 DKK pr. besøg.

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Patientomkostningerne i Medicinerådets analyse inkluderer, udover omkostninger til transport til og fra hospitalet ifm. administration, også omkostninger til transport ifm. afhentning af tabletbehandling, hvis denne behandling administreres som monoterapi. Herudover inkluderes der patienttid forbrugt på administration af lægemidlerne. Det antages i analysen, at administrationstiden er 60 min for oxaliplatin, irinotecan og calcium folinate, at det tager 30 min at afhente tabletter ifm. Monoterapibehandling, og at transporttiden er 90 minutter pr. besøg. Der anvendes en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger [31].

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 8.

**Tabel 8. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse**

| Antagelser  | Ansøger                                      | Medicinerådet                                | Henvi sning |
|---|--|--|-------------|
| Tidshorisont  | 6 måneder                                    | 9 måneder                                    | Afsnit 3.1  |
| Andel, der modtager de forskellige behandlingsregimer i komparatorarmen | FOLFOX: 33 %<br>CAPOX: 33 %<br>FOLFIRI: 33 % | FOLFOX: 35 %<br>CAPOX: 20 %<br>FOLFIRI: 45 % | Afsnit 3.4  |
| Omkostninger til uønskede hændelser                                     | Inkluderet                                   | Ekskluderet                                  | Afsnit 3.3  |



| Antagelser          | Ansøger   | Medicinrådet                                  | Henvisning   |
|---------------------|---|---|--------------|
| Patientomkostninger | Der er ikke inkluderet omkostninger til transport ifm. afhentning af tabletbehandling, som administreres som monoterapi, samt patienttid forbrugt på administration af lægemidlerne og transport. | De nævnte omkostninger inkluderes i analysen. | Afsnit 3.4.3 |

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem tegafur/gimeracil/oteracil og reduceret dosis af 5-FU/capecitabin er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. -24.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret i Tabel 9.

**Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, DKK, diskonterede tal**

|                             | Tegafur/gimeracil/oteracil | Reduceret dosis af 5-FU/capecitabin | Forskel    |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------|
| Lægemiddelomkostninger      | [REDACTED]                 | [REDACTED]                          | [REDACTED] |
| Administrationsomkostninger | 15.272                     | 52.943                              | -37.671    |
| Patientomkostninger         | 11.173                     | 20.689                              | -9.516     |
| <b>Totale omkostninger</b>  | [REDACTED]                 | [REDACTED]                          | [REDACTED] |

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Det er usikkert, hvilke omkostninger der vil være forbundet med frakobling af infusionspumpe ifm. 5-FU behandling. Der er derfor udført en følsomhedsanalyse, hvori der kun inkluderes ét besøg i forbindelse med administration af 5-FU, og dermed ikke inkluderes administrationsomkostning og patienttid ifm. frakobling af 5-FU infusionspumpe.



**Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

| Parameter   | Inkrementelle omkostninger (DKK) |
|---|----------------------------------|
| Resultatet af hovedanalysen                             | ■                                |
| Kun ét administrationsbesøg ifm. administration af 5-FU | ■                                |

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 244 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med tegafur/gimeracil/oteracil.

Ved en anbefaling antager ansøger, at tegafur/gimeracil/oteracil vil have et markedsoptag på 10 % i år 1, 50 % i år 2, 80 % i år 3, 90 % i år 4 og 100 % i år 5.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers estimerede patientantal. Medicinrådet vurderer, at patientantal kan være overestimeret, da der er usikkerhed om frekvensen af bivirkninger, og hvor mange der vil modtage behandling med tegafur/gimeracil/oteracil fremfor nuværende standardbehandling (se afsnit 1.2).

Det er vanskeligt at estimere det forventede markedsoptag over de næste 5 år, da hvert enkelt lægemiddelskift vil afhænge af en konkret lægefaglig vurdering og erfaringerne med brug af tegafur/gimeracil/oteracil i dansk klinisk praksis. Da behandlingsvarigheden pr. patient forventes at være 9 måneder, vælger Medicinrådet i Tabel 11 at præsentere det estimerede antal nye patienter pr. år ved forskellige antagelser ang. markedsoptaget.

**Tabel 11. Medicinrådets estimat af antal nye patienter ved forskellige antagelser ang. markedsoptaget**

|                                     | 10 % | 25 % | 50 % | 75 % | 90 % |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|
| <b>Anbefales</b>                    |      |      |      |      |      |
| Tegafur/gimeracil/oteracil          | 22   | 56   | 112  | 168  | 202  |
| Reduceret dosis af 5-FU/capecitabin | 202  | 168  | 112  | 56   | 22   |
| <b>Anbefales ikke</b>               |      |      |      |      |      |
| Tegafur/gimeracil/oteracil          | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |



|                                     | 10 % | 25 % | 50 % | 75 % | 90 % |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Reduceret dosis af 5-FU/capecitabin | 224  | 224  | 224  | 224  | 224  |

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Da der er usikkerhed ang. markedsoptaget og behandlingsvarigheden forventes at være under et år, præsenteres resultatet af budgetkonsekvenserne i Tabel 12, som de årlige budgetkonsekvenser ved anvendelse af tegafur/gimeracil/oteracil ved forskellige markedsoptag.

**Tabel 12. Medicinrådets analyse af årlige budgetkonsekvenser ved forskellige markedsoptag, DKK, ikke-diskonterede tal**

|                           | 10 % | 25 % | 50 % | 75 % | 90 % |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                 | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Årlige budgetkonsekvenser | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |



## 5. Referencer

1. Danish\_Colorectal\_Cancer\_Group. National årsrapport 2022. 2023.
2. Punt CJA, Heinemann V, Maughan T, Cremolini C, Van Cutsem E, McDermott R, et al. Fluoropyrimidine-induced hand-foot syndrome and cardiotoxicity: recommendations for the use of the oral fluoropyrimidine S-1 in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023;8(2):101199.
3. Dansk\_colorektal\_cancer\_gruppe. Kliniske retningslinjer - Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2023;
4. European Medicines Agency. Produktresumé Teysuno [internet]. [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teysuno>
5. Dansk\_colorektal\_cancer\_gruppe. Kliniske retningslinjer - Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2023;
6. Derksen JWG, Smit KC, May AM, Punt CJA. Systematic review and non-inferiority meta-analysis of randomised phase II/III trials on S-1-based therapy versus 5-fluorouracil- or capecitabine-based therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Bd. 166, European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2022. s. 73–86.
7. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1288–93.
8. Kim TT, Hong SS, Lim YY, Lee J, Kim WW, Kim KP, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a phase 3 trial. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
9. Baba H, Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Yoshida K, Nakamura M, et al. S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival analyses of the open-label, non-inferiority, randomised phase III: SOFT study. *ESMO Open*. 2017;2(1).
10. Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):624–31.
11. Kim TT, Hong SS, Lim YY, Lee J, Kim WW, Kim KP, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with





- metastatic colorectal cancer: Updated results from a phase 3 trial. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
12. Yamazaki K, Kuwano H, Ojima H, Otsuji T, Kato T, Shimada K, et al. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(3):569–77.
  13. Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G, Miyakita H, Ogimi T, et al. Oral S-1 with 24-h Infusion of Irinotecan plus Bevacizumab versus FOLFIRI plus Bevacizumab as First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: An Open-Label Randomized Phase II Trial. *Oncology*. 2020;98(9):637–42.
  14. Kato S, Andoh H, Gamoh M, Yamaguchi T, Murakawa Y, Shimodaira H, et al. Safety Verification Trials of mFOLFIRI and Sequential IRIS + Bevacizumab as First- or Second-Line Therapies for Metastatic Colorectal Cancer in Japanese Patients. *Oncology*. 2012;83(2):101–7.
  15. Yasui H, Muro K, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, et al. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/I-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(1):153–60.
  16. Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*. 2010;11(9):853–60.
  17. Liu H, Wang Y, Li G, Song W, Wang R. Clinical study of tegafur-gimeracil-oteracil potassium capsule (s-1) and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(2):331–5.
  18. Zhu AX, Clark JW, Ryan DP, Meyerhardt JA, Enzinger PC, Earle CC, et al. Phase I and pharmacokinetic study of S-1 administered for 14 days in a 21-day cycle in patients with advanced upper gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;59(3):285–93.
  19. Kwakman JJM, Punt CJA. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(10):1351–61.
  20. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1288–93.
  21. Kwakman JJM, van Werkhoven E, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw YAJ, Tije AJ ten, et al. Updated Survival Analysis of the Randomized Phase III Trial of S-1 Versus Capecitabine in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal



- Cancer by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(2):e229–30.
22. Kwakman JJM, Baars A, Boot H, Pruijt JFM, Winther SB, Pfeiffer P, et al. Tolerability of the oral fluoropyrimidine S-1 after hand-foot syndrome-related discontinuation of capecitabine in western cancer patients. *Bd. 56, Acta Oncologica*. Taylor and Francis Ltd; 2017. s. 1023–6.
  23. Osterlund PJ, Kinos S, Halonen P, Soveri L-M, Kwakman JJ, Salminen T, et al. Feasibility of switching to S-1 after other fluoropyrimidine-related cardiotoxicity during chemotherapy for solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2020;38(15\_suppl):7037–7037. Tilgængelig fra: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.7037](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7037)
  24. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021\\_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf)
  25. Statistics Denmark. BEFOLK2: Population 1. January by sex and age. [internet]. [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.statbank.dk/statbank5a/default.asp?w=1920>.
  26. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;
  27. Regionala cancercentrum i samverkan. Kunskapsbanken - FOLFOX [internet]. [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/tjock--och-andtarmscancer/folfox/>
  28. Regionala cancercentrum i samverkan. Kunskapsbanken - CAPOX. [internet]. [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/tjock--och-andtarmscancer/capox/>
  29. Regionala cancercentrum i samverkan. Kunskapsbanken - FOLFIRI. [citeret 16. august 2024]; Tilgængelig fra: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/tjock--och-andtarmscancer/folfiri/>
  30. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2023. [sundhedsdatastyrelsen.dk](https://sundhedsdatastyrelsen.dk).
  31. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger (version 1.8) [internet]. 2024 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/lemjycrd/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-1-8.pdf>



## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

| Forperson | Indstillet af |
|-----------|---------------|
|-----------|---------------|

|  |   |
|--|---|
| Jakob Hagen Vasehus Schou<br><i>Overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for<br>Klinisk Onkologi |
|--|---|

| Medlemmer | Udpeget af |
|-----------|------------|
|-----------|------------|

|  |                    |
|--|--------------------|
| René Krøjgaard Olesen (næstforperson)<br><i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
|--|--------------------|

|   |                    |
|---|--------------------|
| Anders Kindberg Boysen<br><i>Ledende overlæge</i> | Region Midtjylland |
|---|--------------------|

|   |                   |
|---|-------------------|
| Torben Frøstrup Hansen<br><i>Ledende overlæge</i> | Region Syddanmark |
|---|-------------------|

|   |                 |
|---|-----------------|
| Joanna Szpejewska<br><i>Afdelingslæge</i> | Region Sjælland |
|---|-----------------|

|  |                    |
|--|--------------------|
| Lone Nørgård Petersen<br><i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
|--|--------------------|

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Philip Højrizi<br><i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
|------------------------------------|---|

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| David Peick Sonne<br><i>Afdelingslæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
|---|---------------------------------------|

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Line Schmidt Tarpgaard<br><i>Afdelingslæge</i> | Dansk Colorectal Cancer Gruppe |
|--|--------------------------------|

|   |                  |
|---|------------------|
| Anita Grant<br><i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
|---|------------------|



## 7. Versionslog

| Version | Dato             | Ændring                   |
|---------|------------------|---------------------------|
| 1.0     | 23. oktober 2024 | Godkendt af Medicinrådet. |



## 8. Bilag

### 8.1 Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyse

Tabel 13. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. Kilde: Amgros (juni, 2024)

| Lægemiddel                 | Styrke                      | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|------------|
| Tegafur/gimeracil/oteracil | 15,0 mg / 4.35 mg / 11.8 mg | 42 stk.           | ■          |
|                            | 15,0 mg / 4.35 mg / 11.8 mg | 126 stk.          | ■          |
|                            | 20,0 mg / 5.8 mg / 15.8 mg  | 42 stk.           | ■          |
|                            | 20,0 mg / 5.8 mg / 15.8 mg  | 84 stk.           | ■          |
| Oxaliplatin                | 5,0 mg/ml                   | 10 ml.            | ■          |
|                            | 5,0 mg/ml                   | 20 ml.            | ■          |
|                            | 5,0 mg/ml                   | 40 ml.            | ■          |
| Irinotecan                 | 20,0 mg/ml                  | 5 ml.             | ■          |
|                            | 20,0 mg/ml                  | 25 ml.            | ■          |
|                            | 1,5 mg/ml                   | 180 ml.           | ■          |
|                            | 1,5 mg/ml                   | 200 ml.           | ■          |
|                            | 1,5 mg/ml                   | 220 ml.           | ■          |
| Calcium folinat            | 10,0 mg/ml                  | 100 ml.           | ■          |
|                            | 10,0 mg/ml                  | 350 ml.           | ■          |
|                            | 10,0 mg/ml                  | 1000 ml.          | ■          |
| 5-FU                       | 50,0 mg/ml                  | 50 ml.            | ■          |
|                            | 50,0 mg/ml                  | 100 ml.           | ■          |
| Capecitabin                | 150 mg                      | 60 stk.           | ■          |
|                            | 500 mg                      | 120 stk.          | ■          |



## 8.2 Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers analyse

Tabel 14. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

| Uønsket hændelse  | Tegafur/gimeracil/<br>oteracil [%] | 5-<br>FU/capecitabin<br>[%] | Enheds-<br>omkostning<br>[DKK] | Kilde<br>(DRG -<br>2024) |
|---|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Brystsmerter (kardiologisk undersøgelse, udvidet)   | 3 %                                | 63 %                        | 2.026                          | 05PR04                   |
| Akut koronarsyndrom / myokardieinfarkt (akut myokardieinfarkt med ST-segment elevation)             | -                                  | 34 %                        | 22.387                         | 05MA01                   |
| Atrieflimren, takykardier eller bradykardier (Andre hjertesygdomme)                                 | 2 %                                | 8 %                         | 2.167                          | 05MA08                   |
| Hjertestop eller hjertesvigt/kardiomyopati (Hjertesvigt og chok)                                    | -                                  | 6 %                         | 39.083                         | 05MA04                   |
| Arytmi (hjerterytmi og synkope)   | -                                  | 2 %                         | 19.623                         | 05MA07                   |
| Forlænget QT (Kardiologisk undersøgelse, kompliceret)   | -                                  | 1 %                         | 3.543                          | 05PR03                   |
| Forhøjet blodtryk (hypertension)  | -                                  | 1 %                         | 18.261                         | 05MA11                   |
| Hånd-fod syndrom (dermatologisk procedure)  | 12 %                               | 33 %                        | 7.212                          | 09PR08                   |
| Ekstra monitorering pga. øget risiko for bivirkninger (Observation for sygdom i kredsløbsorganerne) | 100 %                              | 200 %                       | 4.494                          | 05MA15                   |
| Evalueret af kardiotoxicitet (Sammedagspakke: Stor Kardiologisk sammedagsudredningspakke)           | 100 %                              | 100 %                       | 10.608,00                      | 05SP03                   |

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)