

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
10 april 2012

Uw kenmerk  
Farma-3112166

Datum  
25 oktober 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012115745

Behandeld door  
P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10-04-2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Aanleiding hiervan is een verzoek van de registratiehouder voor een opname van Teysuno® in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling van dit middel inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u het middel tegafur/gimeracil/oteracil niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Teysuno® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### Achtergrond

Teysuno® harde capsules zijn beschikbaar in twee sterktes. Teysuno® 15/4,35/11,8 mg bevat 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracil per capsule. Teysuno® 20/5,8/15,8 mg bevat 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracil per capsule. Dit middel is sinds maart 2011 toegelaten tot de markt voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom bij volwassenen als combinatiebehandeling met cisplatine.

De fabrikant claimt dat Teysuno® in combinatie met cisplatine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met 5-fluoropyrimidine in combinatie met cisplatine en stelt voor om Teysuno® te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Plaatsing op bijlage 1A en clustering met het middel UFT® behoort voor de fabrikant ook tot de mogelijkheden. In dat geval pleit de fabrikant ervoor dat de standaarddosis voor beide producten zodanig wordt vastgesteld dat een reële vergoedingsslimiet kan worden gerealiseerd.

#### Uitkomsten CFH beoordeling

Bij de eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie heeft tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde met 5-fluoropyrimidine in combinatie met cisplatine. Beide behandelingen zijn even effectief en de ongunstige effecten verschillen niet significant. Ten opzichte van de drievoudige standaardbehandeling (epirubicine, een platinumverbinding en een fluoropyrimidine) heeft tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische minderwaarde. Het is aangetoond dat de drievoudige standaardbehandeling een significant overlevingsvoordeel heeft boven een tweevoudig schema zonder epirubicine.

#### Reacties belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. De schriftelijk inbreng van de Nederlandse Vereniging van MDL-artsen, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties en de registratiehouder Nordic Pharma is besproken in de CFH-vergadering. Alle ontvangen reacties zijn betrokken bij het uiteindelijke advies.

#### Overwegingen CVZ

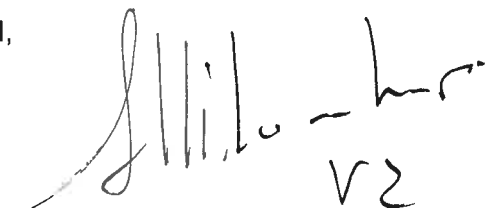
De CFH heeft geoordeeld dat tegafur/gimeracil/oteracil voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling. Ook de beroepsgroep NVMO zal naar verwachting binnenkort een rapport uitbrengen dat in lijn is met het CFH oordeel.

Een middel waarvan de therapeutische waarde niet bewezen is minstens gelijkwaardig te zijn met de standaardbehandeling, kan niet in het pakket worden opgenomen.

Daarom adviseert het CVZ u tegafur/gimeracil/oteracil niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur



Bijlage: farmacotherapeutisch rapport tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono®)

## Farmacotherapeutisch rapport tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®) bij de indicatie 'gevorderd maagcarcinoom'.

**Geneesmiddel.** Teysuno® harde capsules zijn beschikbaar in 2 sterktes. Per capsule bevat 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracil, of per capsule bevat 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracil.

**Geregistreerde indicatie.** Voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom bij volwassenen als combinatiebehandeling met cisplatine.

**Dosering.** 25 mg (uitgedrukt als tegafurgehalte) per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, twee maal per dag per os gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen rust (= 1 behandelingscyclus). Deze behandelingscyclus wordt om de 4 weken herhaald tot ziekteprogressie optreedt of indien onverdraagbare toxiciteit wordt waargenomen. Lichaamsoppervlak opnieuw bepalen als het gewicht met ≥10% is veranderd. Comedicatie: cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> via intraveneuze infusie, eens in de vier weken tot maximaal 6 cycli.

**Werkingsmechanisme.** De belangrijkste werkzame stof in Teysuno® is tegafur, een cytotoxisch geneesmiddel. Tegafur is een prodrug van 5-fluorouracil (5-FU). Na orale toediening wordt tegafur in vivo geleidelijk omgezet in 5-FU, hoofdzakelijk door CYP2A6-enzymactiviteit in de lever. 5-FU wordt gemetaboliseerd door het leverenzym DPD en in de cellen geactiveerd door fosforylering waarbij de actieve metaboliet 5-fluorodesoxy-uridinemonofosfaat (FdUMP) ontstaat. FdUMP en gereduceerd folaat binden aan thymidylaatsynthase met als gevolg vorming van een ternair complex dat de DNA-synthese remt.

De andere stoffen in Teysuno® zorgen ervoor dat tegafur werkzaam is in een lagere dosis met minder bijwerkingen: gimeracil (een DPD-remmer) remt de metabolisering van 5-FU door het lichaam en oteracil (een OPRT-remmer) vermindert de activiteit van 5-FU in normale gastro-intestinale mucosa en verlaagt hiermee de toxiciteit. Deze stoffen hebben zelf geen antitumor werking.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Bij de eerstelijns palliatieve behandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie is de combinatietherapie met epirubicine, een platinumderivaat en een fluoropyrimidine de standaardbehandeling. Het is aangetoond dat het drievoudige schema een significant overlevingsvoordeel heeft boven een tweevoudig schema zonder epirubicine. Er is geen studie beschikbaar waarbij tegafur/gimeracil/oteracil (als onderdeel van de behandeling) direct is vergeleken met de standaardbehandeling. Op basis van een indirecte vergelijking is tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine minder effectief dan de standaardbehandeling. In een direct vergelijkend onderzoek is tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine even effectief gebleken als 5-fluorouracil in combinatie met cisplatine bij volwassen patiënten die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld. In een indirecte vergelijking lijkt tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine even effectief te zijn als capecitabine in combinatie met cisplatine.

**Ongunstige effecten.** De gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruiken van tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine zijn bijwerkingen die ook bekend zijn bij andere fluoropyrimidines in de combinatie met cisplatine. Het gaat hierbij met name om myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit. Het bijwerkingenprofiel tussen de tegafur/gimeracil/oteracil en 5-fluorouracil is niet wezenlijk verschillend.

**Ervaring.** De ervaring met tegafur bij maagcarcinoom is beperkt. De ervaring met epirubicine, cisplatine en 5-fluorouracil bij deze indicatie is ruim en met capecitabine voldoende.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van tegafur/gimeracil/oteracil bij maagcarcinoom is vergelijkbaar met andere oncolytica voor deze indicatie. Bij mensen met een ernstige nierfunctiestoornis wordt dit middel niet aanbevolen en bij mensen met matige nierfunctiestoornis dient de dosering te worden verlaagd.

**Gebruiksgemak.** De meeste middelen worden per intraveneuze infusie toegediend. Tegafur/gimeracil/oteracil en capecitabine hebben het voordeel van orale toediening. Hierdoor is het mogelijk om de behandeling, na de infusie van cisplatine, thuis voort te zetten.

**Eindconclusie.** Bij de eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie heeft de tweevoudige behandeling van tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Het is aangetoond dat de drievoudige standaardbehandeling een significant overlevingsvoordeel heeft boven een tweevoudig schema zonder epirubicine. Er zijn geen direct vergelijkend onderzoeken beschikbaar die de effectiviteit van tegafur/gimeracil/oteracil ten opzichte van de standaardbehandeling aantonen.

Ten opzichte van de andere fluoropyrimidines, *i.e.* 5-fluorouracil en capecitabine, heeft tegafur/gimeracil/oteracil een gelijke therapeutische waarde indien deze middelen in combinatie met cisplatine worden gebruikt. Een behandeling met tegafur/gimeracil/oteracil is even effectief als die van 5-fluorouracil en capecitabine lijkt even effectief te zijn als tegafur/gimeracil/oteracil. Er zijn geen significante verschillen in het overlevingsvoordeel tussen deze fluoropyrimidines, ook de bijwerkingenprofielen verschillen niet significant. Tegafur en capecitabine hebben een voordeel in gebruiksgemak, deze middelen worden oraal ingenomen.

## 1. Aandoening

**Symptomen.** Bij het stellen van de diagnose maagcarcinoom hebben patiënten meestal aspecifieke klachten zoals gewichtsverlies, pijn in de bovenbuik, misselijkheid, verminderde eetlust, en minder vaak slik- of passageklachten, een vol gevoel na de maaltijd en bloedverlies.<sup>1</sup> Mede doordat dyspeptische klachten ook voorkomen bij bijvoorbeeld een maagzweer wordt de diagnose maagcarcinoom vaak pas laat gesteld.

**Ontstaanswijze.** 95% van de tumoren in de maag zijn adenocarcinomen, die zijn ontstaan vanuit klierachtige cellen in de maagmucosa. Adenocarcinomen van het zogenaamd intestinale type vormen klierbuisachtige structuren die lijken op het slijmvlies van de dikke darm. Daarnaast bestaan er diffuse en gemengde typen adenocarcinomen.<sup>2</sup> Ongeveer 5% van de maagtumoren gaat uit van ander weefsel (lymfomen, leiomyomen en leiomyosarcomen). Zelden is sprake van uitzaaiing vanuit een primaire tumor elders.

### **Incidentie/prevalentie.**

In Nederland krijgt ruim 3% van alle mannen die kanker krijgen maagkanker. Voor vrouwen is dat percentage lager, ongeveer 2%. Bij mannen komt maagcarcinoom het meest voor tussen de 60-75 jaar. De meeste vrouwen met maagcarcinoom zijn 75 jaar en ouder.

De incidentie vertoont sinds enkele decennia een daling. Volgens gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)<sup>3</sup> is in 2010 bij 1449 mensen (851 mannen en 598 vrouwen) kanker van de maag vastgesteld. De 10-jaarsprevalentie (alle nog in leven zijnde patiënten bij wie maagkanker werd vastgesteld in de 10 jaar die hieraan vooraf zijn gegaan) was 3557 patiënten (2047 mannen en 1510 vrouwen) in het jaar 2011.

**Ernst.** In 2010 overleden 1450 patiënten (926 mannen en 524 vrouwen) door maagkanker.<sup>3,4</sup> De relatieve overleving voor de periode 1989-2008 waarin de diagnose maagkanker werd vastgesteld was na 1 jaar 43% en na 5 jaar 20%.

Het klinische ziektestadium wordt ingedeeld volgens de TNM indeling (T=lokalisatie en grootte van de tumor, N=aangedane lymfklieren, M=metastasering).<sup>5</sup> Stadium I houdt in: tumor beperkt tot de oppervlakkige lagen van de maagwand en 0-6 positieve lymfklieren; stadium 2: tumor infiltreert dieper in de maagwand en/of maximaal 15 lymfkliermetastasen; stadium III: doorgroei van de tumor door maagwand en/of omringende organen en/of maximaal 15 lymfkliermetastasen; stadium IV: uitzaaiingen op afstand, lokale uitbreiding tumor en/of meer dan 15 lymfkliermetastasen. Het accuraat kunnen vaststellen van het TNM-stadium is belangrijk voor het behandelplan. Tevens is het één van de sterkste voorspellers voor recidief en overleving. Hierbij is het belangrijkste om een locoregionaal carcinoom (M0 stadium) te onderscheiden van een carcinoom met afstandsmetastasen (M1-stadium). Bij aanwezigheid van metastasen op afstand kan geen curatief beleid worden gevolgd.<sup>6,7</sup>

**Behandeling.** De Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) heeft in 2009 een richtlijn ontwikkeld voor het beleid bij maagcarcinoom.<sup>7</sup>

Chirurgie is de belangrijkste behandelingsmethode om maagcarcinoom curatief te behandelen. Ook palliatieve chirurgie neemt een belangrijke plaats in. De richtlijn raadt aan om bij een geselecteerde groep patiënten, bij wie een curatief beleid niet mogelijk is, zo mogelijk een partiële palliatieve maagsectie te verrichten omdat er aanwijzingen zijn dat dit de overleving en de kwaliteit van leven van deze patiënten verbetert. Het gaat hierbij om patiënten jonger dan 70 jaar met slechts 1 parameter van incurabiliteit (peritoneale metastasen, levermetastasen, lymfkliermetastasen op afstand of een T4-tumor).

Indien wordt besloten tot chemotherapeutische behandeling, dan geeft de richtlijn<sup>7</sup> de volgende aanbeveling: Een regime met epirubicine, een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine) en een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine) kan als eerstelijns palliatieve behandeling bij patiënten in een goede conditie met een gemetastaseerd maagcarcinoom worden gezien. Als alternatief kunnen combinatieschema's met irinotecan of docetaxel<sup>1</sup> overwogen worden.

---

<sup>1</sup> In de laatste jaren wordt docetaxel in toenemende mate ingezet bij de behandeling van maagcarcinoom, ook als onderdeel in de eerstelijnsbehandeling. Er zijn registratiegegevens beschikbaar die de werkzaamheid aantonen. Sluitend bewijs over de therapeutische plaats van docetaxel ten opzichte van de standaardbehandeling ontbreekt echter.

Bij contra-indicaties voor combinatie chemotherapie kan monotherapie met capecitabine overwogen worden. Volgens de richtlijn is het aannemelijk dat capecitabine even effectief is en vergelijkbare bijwerkingen heeft als 5-FU, en dat oxaliplatine even effectief is als cisplatine.<sup>7 8</sup>

De toepasbaarheid van de aanbevolen behandeling wordt echter beperkt omdat intraveneuze infusie van 5-fluorouracil kan leiden tot infecties en trombose, en omdat cisplatine langdurige intraveneuze hydratatie vereist aangezien het nefrotoxisch is.

In de praktijk heeft capecitabine (Xeloda®) als fluoropyrimidine vaak de voorkeur, in Nederland zijn schema's met ECX (epirubicine, cisplatine en capecitabine) of met EOX (epirubicine, oxaliplatine en capecitabine) het meest gebruikelijk. Capecitabine kan oraal worden ingenomen en het wordt in het algemeen beter verdragen dan 5-FU. In geval van slikproblemen, iets wat regelmatig voorkomt bij patiënten met maagcarcinoom, kan intraveneus 5-FU worden gebruikt.

Ook de Europese richtlijn<sup>9</sup> raadt palliatieve chemotherapie aan. Volgens de ESMO is de combinatie epirubicine, cisplatine en 5-FU het meest actieve en goed verdragen regime. Als alternatief zouden schema's met irinotecan, met docetaxel of met capecitabine kunnen dienen.

### **Bijzonderheden**

Er zijn genetische verschillen met betrekking tot de metabolisatie van tegafur. Onderzoek naar plasmaconcentraties toonde aan dat de farmacokinetiek van dit middel wezenlijk verschillend is tussen de Aziatische populatie en de Kaukasische, blanke populatie.<sup>10</sup> In de Kaukasische patiëntengroep wordt tegafur sneller omgezet naar de actief werkzame stof 5-FU door een hogere CYP2A6 activiteit. Maar 5-FU wordt vervolgens, door een hogere DPD activiteit, ook sneller geklaard tot de metaboliet F-β-alanine (FBAL). FBAL wordt geassocieerd met de cardiotoxiciteit en neurotoxiciteit (waaronder hand-voetsyndroom) van 5-FU. De hogere FBAL bloedspiegel in de Kaukasische patiënt heeft tot gevolg dat de dosering tegafur die door een Kaukasische patiënt wordt verdragen lager is dan die van een Aziatische patiënt. Om die reden zijn de studieresultaten verkregen in de Aziatische populatie niet zonder meer extrapoleerbaar naar de Kaukasische populatie.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Bij de beoordeling van Teysuno®<sup>11</sup> bij gevorderd maagcarcinoom wordt dit middel vergeleken met andere palliatieve chemotherapieën. Op basis van de aanbeveling in de richtlijn wordt de combinatie van epirubicine, een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine) en een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine) als vergelijkende behandeling beschouwd.

Omdat tegafur een prodrug is van 5-fluorouracil wordt dit middel, ter ondersteuning van de vergelijking met de standaardbehandeling, ook vergeleken met andere fluoropyrimidines (5-FU en capecitabine).

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de *European Public Assessment Report* (EPAR) en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 05-06-2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: (tegafur OR teysuno OR S-1<sup>11</sup> or UFT), (capecitabine), (fluorouracil), (gastric cancer OR gastroesophageal cancer), NOT (Japan OR Korea).

Door de hierboven beschreven genetische verschillen (o.a. polymorfisme van CYP2A6) met de Kaukasische bevolking worden studies verricht met Aziatische patiënten buiten beschouwing gelaten. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Er is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarbij tegafur/gimeracil/oteracil direct wordt vergeleken met de standaardbehandeling van epirubicine, een platinumderivaat en een fluoropyrimidine.

---

<sup>11</sup> In de literatuur wordt tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®) ook wel aangeduid als S-1.

Er is wel een klinische studie gepubliceerd waarbij tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine direct wordt vergeleken met 5-FU/cisplatine (FLAGS trial; Ajani 2010).<sup>11</sup> Er is geen direct vergelijkende studie tussen tegafur/gimeracil/oteracil enerzijds en capecitabine anderzijds. Capecitabine is wel onderzocht in een directe vergelijking met 5-FU (Kang 2009).<sup>12</sup> Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) stat. analyse (ITT/PP)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Ajani 2010 [11] (FLAGS trial)	Open label, multicenter, fase 3 RCT  De opzet van superioriteit is post-hoc veranderd naar non-inferioriteit met een marge van 1,10. (B) PP	1053	Chemotherapie naïeve patiënten met niet-reseceerbare, lokaal gevorderd of gemetastaseerd maag/ maag-oesofageaal adenocarcinoom. ECOG 0-1, 71% man, 86% blanken; gemiddelde leeftijd 59 jaar (range: 18-85 jaar).	Tegafur/gimeracil/oteracil <sup>a</sup> + cisplatine versus 5-FU <sup>b</sup> + cisplatine	Mediane follow-up: 18,3 maanden (range: 12,1-31,8). Mediane behandelduur: 4 cycli (ca 18 weken) voor beide groepen.	Primair: OS Secundair: PFS, ORR, TTF, veiligheid	Ja, open label
Kang 2009 [12]	Open label, fase 3 RCT  Marge voor non-inferioriteit: 1,25. (B) PP	316	Chemotherapie naïeve patiënten (18-75 jaar) met gevorderd maag carcinoom	capecitabine+ cisplatine versus 5-FU+ cisplatine <sup>c</sup>	Mediane follow-up: 21,5 maanden (range: 13-34). Mediane behandelduur: 5 cycli (ca 15 weken) voor beide groepen.	Primair: PFS Secundair: OS	Ja, 66% van de patiënten zijn van Aziatische afkomst. Open label.

OS= overall survival; PFS= Progression Free survival; ORR= overall response rate; TTF= time to treatment failure.

- 25 mg/m<sup>2</sup> tegafur 2 keer per dag per os gedurende 21 dagen, dan 7 dagen rust. Doorbehandelen tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare bijwerkingen. Cisplatine in de interventie groep (registratie dosering): 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. eens in de 4 weken. Maximaal 6 cycli.
- 5-fluorouracil (5-FU): 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 uur als een continue intraveneuze infusie op dag 1 t/m 5, elke 4 weken herhalen. Doorbehandelen tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare bijwerkingen. Cisplatine in de controle arm: 100 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1, elke 4 weken herhalen. Maximaal 6 cycli.
- Capecitabine: 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 maal per dag per os op dag 1-14. Cisplatine: 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1. 5-FU: 800 mg/m<sup>2</sup>/dag continue infusie op dag 1-5. Kuur elke 3 weken herhalen.

**Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevende instantie
Public Assessment Report (EPAR) Teysuno®, 2011 [13]	European Commission, 19-12-2010
SmPC Teysuno® [14]	European Commission, 14-03-2011
Landelijke richtlijn Maagcancer. Versie 1.0 [7]	Landelijke werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. De Vereniging van Integrale Kankercentra
Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [9]	ESMO Guidelines Working Group, 2010
Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab bij HER-2 positief gemetastaseerd maagcancer [15]	Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ, 2011
Chemotherapy for advanced gastric cancer (review) [16]	The Cochrane collaboration, 2010

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van tegafur/gimeracil/oteracil is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

##### Uitkomstmaten

In de belangrijkste klinische studie (FLAGS-trial; Ajani 2010) is de algehele overleving (OS) gekozen als primaire eindpunt en progressievrije overleving (PFS) als secundaire eindpunt. OS is hierbij gedefinieerd als de tijdsduur tussen randomisatie en sterfte door welke oorzaak dan ook.<sup>11</sup>

De keuze van uitkomstmaten komt overeen met de CHMP/EMA richtlijn 'Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.'<sup>17</sup> De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) is het eens met de keuze van de uitkomstmaten.

##### Evidentie

Er zijn geen klinische studies waarbij tegafur/gimeracil/oteracil direct wordt vergeleken met de standaardbehandeling. Conform de richtlijn bestaat de standaardbehandeling uit epirubicine, een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine) en een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine). Hierbij zijn verschillende combinaties in het triplet mogelijk. De gunstige effecten van verschillende triplets bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom zijn reeds in 2008 door Cunningham et al. (REAL-2 studie) in een directe vergelijking onderzocht.<sup>18</sup> Deze studie was een non-inferioriteitsstudie met vier onderzoeksarmen ('twee-bij-twee-ontwerp') met de combinaties epirubicine/cisplatine/fluorouracil (ECF), epirubicine/cisplatine/capecitabine (ECX), epirubicine/oxaliplatine/fluorouracil (EOF) en epirubicine/oxaliplatine/capecitabine (EOX). Er werden 1002 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde maagcarcinomen betrokken. De resultaten van de REAL-2 studie zijn te vinden in tabel 3.

**Tabel 3. Gunstige effecten van verschillende chemotherapieën bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom.**<sup>18</sup>

<i>REAL-2 studie</i>	<i>ECF</i> (n=263)	<i>ECX</i> (n=250)	<i>EOF</i> (n=245)	<i>EOX</i> (n=244)
Algehele overlevingsduur (mediaan in maanden)	9,9	9,9	9,3	11,2
Progressievrije overlevingsduur (mediaan in maanden)	6,2	6,7	6,5	7,0
Tumorrespons (%)	40,7	46,4	42,4	47,9

ECF: epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> bolus 1x/3 weken+cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> met hydratatie+fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>/dag.

ECX: epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> bolus 1x/3 weken+cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> met hydratatie+capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> 2x/dag.

EOF: epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> bolus 1x/3 weken+oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>+fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>/dag.

EOX: epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> bolus 1x/3 weken+oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>+capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> 2x/dag.

Tegafur/gimeracil/oteracil is wel als onderdeel van een doublet (in combinatie met cisplatine) onderzocht in een directe vergelijking. Als de vergelijkende behandeling wordt 5-fluorouracil, eveneens in de combinatie met cisplatine, gebruikt. De resultaten hiervan zijn in tabel 4 weergegeven.

**Tabel 4. Gunstige effecten van tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine in de directe vergelijking met 5-fluorouracil (5-FU) in combinatie met cisplatine, bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom, na 18 weken (4 cycli) behandeling (FLAGS-studie).**<sup>11</sup>

	<i>tegafur/gimeracil/oteracil</i> <i>+ cisplatine*</i> (n= 527)	<i>#5-FU +cisplatine</i> (n =526)	<i>Hazard Ratio</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
OS (maanden)	8,6	7,9	0,92; 95% BI:0,80-1,05
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
PFS (maanden)	4,8; 95% BI: 4,0-5,5	5,5; 95% BI: 4,4-5,8	0,99; 95% BI:0,86-1,14

\* tegafur/gimeracil/oteracil+cisplatine: tegafur 25 mg/m<sup>2</sup> 2x/dag 21 dagen + cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1X/4 weken. Maximaal 6 cycli.

# 5-FU+cisplatine: 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/dag; op dag 1 t/m 5 in de kuur van 4 weken + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1X/4 weken. Maximaal 6 cycli.

OS= overall survival; PFS= progression free survival; Marge voor non-inferioriteit: 1,10.



Er is geen klinische studie beschikbaar waarbij tegafur/gimeracil/oteracil direct wordt vergeleken met capecitabine bij Kaukasische patiënten met gevorderd maagcarcinoom. In de studie van Kang et al. wordt 5-FU in combinatie met cisplatine wel direct vergeleken met capecitabine in combinatie met cisplatine. Via de effecten van 5-FU kan een indirecte vergelijking worden gemaakt tussen capecitabine en tegafur/gimeracil/oteracil.

**Tabel 5. Gunstige effecten van capecitabine in combinatie met cisplatine in de directe vergelijking met 5-fluorouracil (5-FU) in combinatie met cisplatine, bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom, na 15 weken (5 cycli) behandeling.**<sup>12</sup>

	<i>capectiabine+cisplatine</i> (n = 139)	<i>5-FU+cisplatine</i> (n = 137)	<i>HR</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
PFS (maanden)	5,6	5,0	0,81; 95%BI:0,63-1,04
<i>secundaire uitkomstmaat</i>			
OS (maanden)	10,5	9,3	0,85; 95%BI:0,64-1,13

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1; 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dag continue infusie op dag 1-5; capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 maal per dag per os op dag 1-14. Behandeling elke 3 weken herhalen.

Marge voor non-inferioriteit: 1,25.

## Discussie

### Triplet vergelijking

De standaardbehandeling van gevorderd maagcarcinoom is een drievoudige combinatiebehandeling en omvat epirubicine, een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine) en een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine).

Tegafur/gimeracil/oteracil is niet in een directe vergelijking onderzocht met de (drievoudige) standaardbehandeling. Dit middel is ook niet als onderdeel van een triplet onderzocht, het is alleen als doublet in combinatie met cisplatine onderzocht ten opzichte van een ander doublet, namelijk 5-FU in combinatie met cisplatine. Eventuele effecten van een antracycline (zoals epirubicine) op de combinatie van tegafur/gimeracil/oteracil+cisplatine is niet bekend.

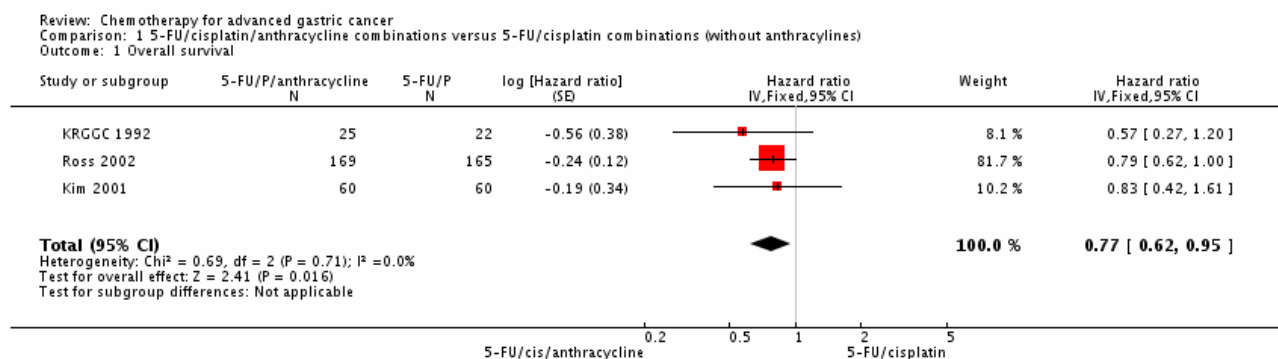
De effectiviteit van chemotherapieën die in de praktijk zijn gebruikt (monotherapie, doublet en triplet regime) is onderzocht in diverse klinische studies. In de publicatie van Wagner et al<sup>19</sup> zijn de auteurs, op basis van een meta-analyse met 3 RCT's en 501 patiënten, tot de volgende conclusies gekomen:

- Analyse van chemotherapie versus best ondersteunende zorg (HR 0,39; 95% BI: 0,28-0,52) en combinatietherapie versus monotherapie, vooral fluorouracil (FU)-gebaseerde chemotherapie, (HR 0,83; 95% BI: 0,74-0,93) toonden een significante verlenging van de algehele overleving van de onderzochte patiënten in het voordeel van chemotherapie respectievelijk combinatie chemotherapie.
- Vergelijkingen van 5-FU/cisplatine-bevattende regimes met en zonder antracycline (HR 0,77; 95% BI: 0,62-0,95) en 5-FU/antracycline-bevattende combinaties met en zonder cisplatine (HR 0,83; 95% BI: 0,76-0,91) toonden een significant overlevingsvoordeel voor de drievoudige combinatie.

Mede op basis van deze resultaten raadt de richtlijn een drievoudige behandeling aan met epirubicine, een platinumderivaat en een fluoropyrimidine als eerstelijns palliatieve behandeling bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom.

In de Cochrane review<sup>16</sup> zijn de effecten van antracycline (zoals epirubicine) nader onderzocht. Bij de vergelijking van 5-FU/cisplatine/antracycline versus 5-FU/cisplatine zijn de onderzoekers tot de conclusie gekomen dat de drievoudige behandeling met antracycline een significant overlevingsvoordeel heeft ten opzichte van de tweevoudige behandeling zonder antracycline (zie tabel 6).

**Tabel 6. Vergelijking van de combinatiebehandeling met 5-FU/cisplatine/antracycline versus 5-FU/cisplatine (zonder antracycline) op algehele overleving. Analyse 1.1 van de Cochrane review van Wagner et al.<sup>16</sup>**



In de REAL-2 studie is aangetoond dat na een behandeling met ECF of met ECX een mediane algehele overlevingsduur van 9,9 maanden wordt bereikt (zie tabel 3). Dit overlevingsvoordeel is groter dan de resultaten zoals die in de FLAGS studie zijn waargenomen, namelijk 7,6 maanden na het doublet cisplatine/5-FU en 8,6 maanden na het doublet cisplatine+ tegafur/gimeracil/oteracil (zie tabel 4).

Op basis van het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom de drievoudige standaardbehandeling effectiever is dan een behandeling tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine.

#### Vergelijking met 5-FU als doublet

In een direct vergelijkend onderzoek<sup>11</sup> is tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine non-inferieur gebleken in vergelijking met 5-fluorouracil in combinatie met cisplatine, bij volwassen patiënten met niet-reseceerbaar gemetastaseerd maagcarcinoom die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld. De behandeling met tegafur/gimeracil/oteracil per os was even effectief gebleken als de behandeling met intraveneus toegediende 5-FU. Patiënten uit de interventie groep bleven gemiddeld 8,6 maanden in leven, terwijl de controle groep gemiddeld een overleving heeft van 7,9 maanden. Het verschil is niet significant. Er is ook geen verschil gemeten in de progressievrije overleving tussen beide groepen.

De klinische studie van Ajani et al (FLAGS-studie)<sup>11</sup> is post-hoc van een superioriteitsstudie veranderd naar een non-inferioriteitsstudie (met een non-inferioriteitsmarge van 1,10). Op basis van de onderzoeksresultaten kon de verwachte superioriteit van tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatine ten opzichte van 5-FU+cisplatine namelijk niet worden aangetoond. Met andere woorden: met deze studie is aangetoond dat tegafur/gimeracil/oteracil in de combinatie met cisplatine niet effectiever is dan 5-FU+cisplatine als eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerd maagcarcinoom. Er is een non-inferioriteit aangetoond.

De onderzochte patiëntenpopulatie in de FLAGS studie<sup>11</sup> bestaat voor meer dan 95% uit patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom, met een goede conditie, die bovendien niet operabel zijn. Minder dan 5% van de patiënten heeft een lokaal gevorderde ziekte. Het is de vraag in hoeverre de verkregen behandelresultaten ook van toepassing zijn bij minder fitte, niet-gemetastaseerde patiënten en bij patiënten bij wie een (palliatieve) operatie wel tot de mogelijkheden behoort. De (neo-)adjuvante toepassing van tegafur/gimeracil/oteracil bij de behandeling van maagkanker is namelijk niet onderzocht.

Verder is de onderzoekspopulatie chemotherapie naïef: deze patiënten zijn niet eerder behandeld met enig oncolyticum voor deze aandoening. De effectiviteit van tegafur/gimeracil/oteracil als tweedelijns- en verderelijnsbehandeling bij maagkanker is niet bekend.

Deze FLAGS studie heeft een open label opzet. Zowel bij de patiënt als bij de behandelaar is bekend wat de samenstelling is van de behandeling. Eventuele bias, met name bij subjectieve parameters als *patient reported outcomes*, is niet uit te sluiten.

### Vergelijking met capecitabine als doublet

Tegafur is, net als capecitabine, een prodrug van 5-fluorouracil. Alle drie de geneesmiddelen behoren tot de groep van fluoropyrimidines.

Tegafur is niet in een direct vergelijkend onderzoek vergeleken met capecitabine. In de non-inferioriteitsstudie van Kang et al<sup>12</sup> is onderzocht of capecitabine/cisplatine niet inferieur is aan 5-FU/cisplatine. In deze studie is aangetoond dat capecitabine/cisplatine even effectief is als 5-FU/cisplatine bij de behandeling van gevorderd maagcarcinoom. Zowel op de primaire uitkomstmaat (progressievrije overleving) als de secundaire uitkomstmaat (algehele overleving) is non-inferioriteit aangetoond. Een belangrijke kanttekening hierbij is de beperkte extrapoleerbaarheid van de studie. In de studie van Kang is de meerderheid van de onderzochte populatie van Aziatische afkomst (66%), slechts 19% van de patiënten is Kaukasisch.

Omdat tegafur/gimeracil/oteracil +cisplatine niet inferieur is aan 5-FU/cisplatine kan via een indirecte vergelijking gesteld worden dat het aannemelijk is dat tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatine ook niet inferieur is aan capecitabine+cisplatine bij de behandeling van gevorderd maagcarcinoom. In de richtlijn is ook vermeld dat het aannemelijk is dat capecitabine even effectief is en vergelijkbare bijwerkingen heeft als 5-FU bij de behandeling van maagcarcinoom.<sup>7</sup>

### **Conclusie**

Bij de eerstelijns palliatieve behandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie is de combinatietherapie met epirubicine, een platinumderivaat en een fluoropyrimidine de standaardbehandeling. Het is aangetoond dat het drievoudige schema een significant overlevingsvoordeel heeft boven een tweevoudig schema zonder epirubicine.

Er is geen studie beschikbaar waarbij tegafur/gimeracil/oteracil (als onderdeel van de behandeling) direct is vergeleken met de standaardbehandeling. Op basis van een indirecte vergelijking is tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine minder effectief dan de standaardbehandeling.

In een direct vergelijkend onderzoek is tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine even effectief gebleken als 5-fluorouracil in combinatie met cisplatine bij volwassen patiënten die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld. In een indirecte vergelijking lijkt tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine even effectief te zijn als capecitabine in combinatie met cisplatine.

### **3b Ongunstige effecten**

Bij de bespreking van de ongunstige effecten van tegafur/gimeracil/oteracil is gebruik gemaakt van de informatie uit de EPAR van Teysuno<sup>®</sup>.<sup>13</sup> Deze bevat veiligheidsgegevens van in totaal meer dan 3500 mensen (uit meerdere studies) die dit middel hebben gebruikt.

**Tabel 7. Bijwerkingen van tegafur/gimeracil/oteracil en de vergeleken behandelingen 5-fluorouracil, capecitabine, cisplatine en epirubicine.**<sup>13,15</sup>

	<i>tegafur/gimeracil/ oteracil</i>	<i>5-fluorouracil</i>	<i>capecitabine</i>	<i>cisplatine</i>	<i>epirubicine</i>
meest frequent	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, anorexia, diarree, braken, misselijkheid, obstipatie, vermoeidheid/asthenie Hand-voetsyndroom.	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, anemie, stomatitis, mucositis, anorexie, misselijkheid, braken, diarree, ecg-afwijkingen, vermoeidheid, asthenie.	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, anorexie, diarree, braken, misselijkheid, stomatitis, buikpijn, hand-voetsyndroom, vermoeidheid, asthenie.	Afwijkingen van bloedbeeld/ beenmergremming, misselijkheid, braken stomatitis, mucositis, diarree, lever- en nierschade, ototoxiciteit, neurotoxiciteit, hartritme stoornissen.	Beenmerg depressie, cardiotoxiciteit, ecg-veranderingen, aritmieën, kaalheid, maag-darmstoornissen, hyperurikemie, mucositis, stomatitis, weefselnecrose na extravasatie.

Vervolg tabel 7:

	<i>tegafur/gimeracil/oteracil</i>	<i>5-fluorouracil</i>	<i>capecitabine</i>	<i>cisplatine</i>	<i>epirubicine</i>
ernstig	Neutropenie, anemie, leukopenie, braken, misselijkheid, stomatitis, mucositis, vermoeidheid, angineuze klachten.	Beenmerg depressie, cerebellum disfunctie (ataxie), mucositis, anafylactische shock, bloedingen o.a. in de maag-darmtractus, soms myocardinfarct, zelden hand-voetsyndroom.	Beenmerg depressie, diarree en braken, hand-voetsyndroom, stomatitis, dehydratie, angineuze klachten	misselijkheid, braken, afwijkingen van bloedbeeld/ beenmergremming, gehoorschade, stomatitis, mucositis, neurologische afwijkingen, lever- en nierfunctiestoornis, steriliteit, toevallen, geheugenverlies, CVA.	cardiomyopathie, beenmerg remming, leverfunctiestoornis, soms verwarring en depressie, zelden oesofagitis, allergische reacties.

### Evidentie

Bijna iedere patiënt heeft 1 of meer bijwerkingen gemeld. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen bij tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine zijn gastro-intestinaal van aard. De meest gemelde bijwerkingen (zoals anemie, neutropenie, misselijkheid, diarree) zijn bekende bijwerkingen bij fluoropyrimidines en/of cisplatine. In totaal is de incidentie van bijwerkingen in de interventie groep (tegafur/gimeracil/oteracil +cisplatine) 5% lager dan de controle groep (5-FU/cisplatine). Dit verschil is niet significant.

Bij een groot deel van de patiënten worden ernstige bijwerkingen gemeld (49,3% in de interventie arm en 48,8% in de controle arm). 20,5% respectievelijk 29,7% is gerelateerd aan de behandeling. De meest gemelde ernstige bijwerkingen zijn myelosuppressie (anemie, neutropenie, trombocytopenie, febriële neutropenie), stomatitis, misselijkheid, braken en dehydratie. Er is een significant verschil waargenomen in de melding van behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen bij: neutropenie (interventie groep: 1,5%, controle groep: 6,1%), febriële neutropenie (interventie groep: 1,5%, controle groep: 6,1%) en stomatitis (interventie groep: 0,6%; controle groep: 4,5%). Ook zijn er minder bijwerking van graad  $\geq 3$  gemeld in de tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatine groep ten opzichte van de controle groep, de incidentie is 53,2% in de interventie arm versus 75,0% in de controle arm. Het grootste deel van deze bijwerkingen vermindert of verdwijnt na verloop van tijd. Opgemerkt dient te worden dat de dosering van cisplatine in de controle groep hoger is dan in de interventie groep. Dit kan leiden tot de hogere incidentie van bijwerkingen in de controle groep. Ook een verschil in kuurlengte tussen de verschillende studies kan van invloed zijn op de uitkomsten.

Tegafur/gimeracil/oteracil bij de behandeling van maagcarcinoom is onderzocht in combinatie met cisplatine als onderdeel van een doublet. De gebruikte dosering van cisplatine in de controle arm (100 mg/m<sup>2</sup> cisplatine in combinatie met 5-FU) is hoger dan die in de interventie arm (75 mg/m<sup>2</sup> cisplatine in combinatie met tegafur/gimeracil/oteracil). Een hogere dosering van cisplatine leidt tot meer toxiciteit zoals myelosuppressie, met als gevolg meer bijwerkingen, toename in sterfte of staken van de behandeling. In de FLAGS studie zijn 0,8% van de sterfgevallen in de interventie groep versus 2,8% in de controle groep geassocieerd met myelosuppressie (RR 0,28; 95% BI: 0,09-0,84; p<0,05). In een aanvullende sensitiviteitsanalyse heeft de registratieautoriteit de gevallen met myelosuppressie nader onderzocht. Hoewel de tijd tot staken van de therapie in de interventie arm (met een lager dosering van cisplatine) over het algemeen langer is, is het verschil klein te noemen. De CHMP acht het onwaarschijnlijk dat een kortere tijd tot myelosuppressie in de controle groep een wezenlijk effect heeft gehad op de einduitkomsten.

Volgens de EPAR kan de hogere incidentie van de renale bijwerkingen (zoals afwijkingen in creatinine gehaltes en verminderde klaring door de nieren) in de controle arm wel een gevolg zijn van de hogere dosering van cisplatine in die groep. Dit geldt overigens ook voor de hogere incidentie voor ototoxiciteit, perifere neuropathie en alopecia in de controle arm.

Hyperbilirubinemie, palmar-plantar erythrodysaesthesia (hand-voetsyndroom) en toegenomen tranenvloed zijn bijwerkingen die vaak worden geassocieerd met het gebruik van

tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine. Hand-voetsyndroom wordt ook als bijwerking gezien bij 5-FU en capecitabine. Het gebruiken van 5-FU wordt vaker geassocieerd met ernstig hand-voetsyndroom.

In de FLAGS studie is de incidentie op overlijden vergelijkbaar in beide groepen: 443 mensen in de interventie groep (85%) en 445 mensen (87,6%) uit de controle groep zijn op het evaluatiemoment overleden. Ziekteprogressie en myelosuppressie door chemotherapeutica zijn de belangrijkste redenen hiervoor.

Bij patiënten ouder dan 70 jaar is de incidentie van bijwerkingen graad  $\geq 3$  iets hoger dan bij patiënten jonger dan 70 jaar. Dit geldt voor beide onderzoekarmen. Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, diarree, asthenie, hypokaliëmie en hyponatriëmie, ziekteprogressie en dehydratie worden iets vaker gezien.

**Tabel 8. Bijwerkingen die leiden tot het staken van de behandeling, op volgorde van incidentie.**<sup>13</sup>

	tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatine		5-FU + cisplatine*	
Staken van de studiemedicatie door enig bijwerking	56/521	10,7%	73/508	14,4%
Staken van de therapie door behandeling gerelateerde bijwerkingen	31/521	6,1%	51/508	10,0%
Meest frequente bijwerkingen die tot staken van de therapie leiden	Neutropenie (4/521) Nierfalen (4/521) Trombocytopenie (3/521)		Acute nierfalen (6/508) Septische shock (5/508) Vermoeidheid (4/508) Febriële neutropenie (3/508) Stomatitis (3/508) Perifere neuropathie# (3/508)	
Ernstige bijwerkingen	257/251	49,3%	248/508	48,8%
Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling	107/521	20,5%	151/508	29,7%
Meest frequente, behandeling gerelateerde, ernstige bijwerkingen	Anemie 3,5% Braken 2,9% Dehydratie 2,9% Misselijkheid 2,7%		Febriële neutropenie 6,1% Neutropenie 6,1% Dehydratie 4,9% Anemie 4,7% Stomatitis 4,5% Trombocytopenie 3,3% Braken 3,0%	

\*: de dosering van cisplatine in de controle arm (met 5-FU) is hoger dan in de interventie arm (met tegafur/gimeracil/oteracil): respectievelijk 100 mg/m<sup>2</sup> en 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatine.

# Perifere neuropathie is mogelijk gerelateerd aan het gebruik van cisplatine.

### Conclusie

De gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruiken van tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine zijn bijwerkingen die ook bekend zijn bij andere fluoropyrimidines in de combinatie met cisplatine. Het gaat hierbij met name om myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit zoals diarree en dehydratie. Het bijwerkingenprofiel tussen de tegafur/gimeracil/oteracil en 5-fluorouracil is niet wezenlijk verschillend.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 9. Ervaring met tegafur en de vergeleken behandelingen\***

	Tegafur/gimeracil/oteracil	epirubicine, cisplatine en 5-FU	capecitabine
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		
<i>voldoende</i> : $\geq 3$ jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

Tegafur (in een ander product, namelijk UFT®) voor de toepassing bij colorectaal kanker is sinds 2001 op de markt. De dosering die daarbij wordt gebruikt (300 mg/m<sup>2</sup>/dag) is zes maal hoger dan de dosering bij maagkanker (50 mg/m<sup>2</sup>/dag). Tegafur (in Teysuno®) is sinds maart 2011 op de markt. De ervaring met tegafur bij de behandeling van maagcarcinoom is daarom beperkt. Epirubicine, cisplatine en 5-FU zijn alle langer dan 10 jaar op de markt. Capecitabine is sinds 2001 geregistreerd voor de behandeling van colorectaal carcinoom en mamma carcinoom. In 2007 is de geregistreerde indicatie van capecitabine uitgebreid met de toepassing bij maagcarcinoom.

### Conclusie.

De ervaring met tegafur bij maagcarcinoom is beperkt. De ervaring met epirubicine, cisplatine en 5-fluorouracil bij deze indicatie is ruim en met capecitabine voldoende.

### 3c2 Toepasbaarheid

#### Contra-indicaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van ernstige onverwachte reacties op fluoropyrimidine therapie.
- Bekende dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) deficiëntie.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige beenmergdepressie (ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie).
- Patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk is.
- Een gelijktijdige toediening van andere fluoropyrimidines.
- Gebruik van DPD-remmers binnen 4 weken na start van de behandeling.

#### Specifieke groepen:

Kinderen:	De veiligheid en werkzaamheid van tegafur/gimeracil/oteracil is niet aangetoond bij mensen ≤ 18 jaar.
Ouderen:	Er wordt geen dosisaanpassing geadviseerd bij patiënten ≥ 70 jaar.
Patiënten met nierfunctiestoornis	Bij matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-50 ml/min): dosering verlagen Doseringsverlaging van 25 mg/m <sup>2</sup> 2X/dag naar 20 mg/m <sup>2</sup> 2X/dag (uitgedrukt als tegafur gehalte). Bij ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30ml/min) wordt dit middel niet aanbevolen.
zwangeren	Tegafur/gimeracil/oteracil is gecontra-indiceerd bij zwangeren. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit (embryosterfte, teratogeniciteit) gebleken.

#### Interacties:

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. In het algemeen geldt:

CYP2A6-remmers:	CYP2A6 is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor de conversie van tegafur naar 5-FU. Gelijktijdige toediening van CYP2A6-remmers (zoals amiodaron, ketoconazol, methoxsaleen, tranylcypromine) zal leiden tot een lagere plasmaspiegel en werkzaamheid van tegafur/gimeracil/oteracil.
Folinaat/foliumzuur:	Verhoogt de cytotoxiciteit van 5-FU.
Nitro-imidazolen, cimetidine:	Deze middelen verlagen de klaring van 5-FU en verhogen hiermee de plasmaconcentratie van 5-FU.
Methotrexaat, clozapine:	Beide middelen verhogen de cytotoxiciteit van 5-FU.
Cumarine derivaten, fenytoïne:	Tegafur/gimeracil/oteracil kan de plasmaconcentratie van deze middelen verhogen waardoor de kans op ongewenste effecten (bloeding cq toxiciteit) toeneemt.

### Conclusie

De toepasbaarheid van tegafur/gimeracil/oteracil bij maagcarcinoom is vergelijkbaar met andere oncolytica voor deze indicatie. Bij mensen met een ernstige nierfunctiestoornis wordt dit middel niet aanbevolen en bij mensen met matige nierfunctiestoornis dient de dosering te worden verlaagd.

### 3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van tegafur/gimeracil/oteracil en vergeleken behandelingen.

	<i>tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatine</i>	<i>5-FU + cisplatine</i>	<i>epirubicine + 5-FU + cisplatine</i>	<i>capecitabine + cisplatine</i>
toedieningswijze	tegafur/gimeracil/oteracil: oraal  cisplatine: via i.v. infusie	5-FU: continue intraveneuze (i.v.) infusie  cisplatine: via i.v. infusie	alle drie: intraveneuze infusies*	Capecitabine: oraal  cisplatine: via i.v. infusie
Toedienings frequentie#	tegafur/gimeracil/oteracil: 2X/dag, 21 dagen  cisplatine: i.v. op dag 1	5-FU: continue i.v. infusie gedurende 5 dagen.  cisplatine: i.v. op dag 1	epirubicine bolus 1x/3 weken  cisplatine: i.v. op dag 1 5-FU: continue gedurende 5 dagen	capecitabine 2X/dag, 14 dagen  cisplatine: i.v. op dag 1
Kuur herhalen per	4 weken	3 weken	3 weken	3 weken

\* cisplatine met hydratatie gedurende 2 uur.

# de dosering en doseerfrequentie zijn bij oncologische indicaties sterk individueel bepaald en aan wijzigingen onderhevig. Algemene condities van de patiënt en bloedbeeld kunnen aanleiding geven tot aanpassingen.

**Conclusie.** De meeste middelen worden per intraveneuze infusie toegediend. Tegafur/gimeracil/oteracil en capecitabine hebben het voordeel van orale toediening. Hierdoor is het mogelijk om de behandeling, na de infusie van cisplatine, thuis voort te zetten.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie heeft de tweevoudige behandeling van tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Het is aangetoond dat de drievoudige standaardbehandeling een significant overlevingsvoordeel heeft boven een tweevoudig schema zonder epirubicine. Er zijn geen direct vergelijkend onderzoeken beschikbaar die de effectiviteit van tegafur/gimeracil/oteracil ten opzichte van de standaardbehandeling aantonen.

Ten opzichte van de andere fluoropyrimidines, i.e. 5-fluorouracil en capecitabine, heeft tegafur/gimeracil/oteracil een therapeutisch gelijke waarde indien deze middelen in combinatie met cisplatine worden gebruikt. Een behandeling met tegafur/gimeracil/oteracil is even effectief als die van 5-fluorouracil en capecitabine lijkt even effectief te zijn als tegafur/gimeracil/oteracil. Er zijn geen significante verschillen in het overlevingsvoordeel tussen deze fluoropyrimidines, ook de bijwerkingenprofielen verschillen niet significant. Tegafur en capecitabine hebben een voordeel in gebruiksgemak, deze middelen worden oraal ingenomen.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

Uit een direct vergelijkende studie blijkt dat behandeling met Teysuno®/cisplatine(75 mg/m<sup>2</sup>) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met 5-FU/cisplatine(100 mg/m<sup>2</sup>). Dit vanwege een aangetoonde niet-inferieure effectiviteit, significant minder bijwerkingen en een beter gebruikersgemak door de orale toedieningsvorm.

Op basis van een indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat behandeling met Teysuno®+cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) een gelijke therapeutische waarde heeft als behandeling met capecitabine+cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>). Dit vanwege een aangetoonde niet-inferieure effectiviteit. Een significant verschil in de bijwerkingen kan niet worden aangetoond.

#### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang bij patiënten in een goede conditie heeft tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde met 5-FU in combinatie met cisplatine. Beide behandelingen zijn even effectief en de ongunstige effecten verschillen niet significant.

Ten opzichte van de drievoudige standaardbehandeling heeft tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine een therapeutische minderwaarde.

### 5. Literatuur

- <sup>1</sup> Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
- <sup>2</sup> Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Current Diag Pathol* 1997; 4: 51-9.
- <sup>3</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker. Geraadpleegd in juni 2012 via [http://cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img4fc76e0940679](http://cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img4fc76e0940679)
- <sup>4</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek. Kanker: lager risico, meer sterftegevallen. Via <http://www.cbs.nl/nl-nl/menu/themas/bevolking/publicaties/artikelen/archief/2011/2011-3310-wm.htm>
- <sup>5</sup> Sobin LH, Wittekind CH, editors. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th revised edition. New York: John Wiley&Sons Ltd., 2002.
- <sup>6</sup> Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2395-2403
- <sup>7</sup> Landelijke werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Maagcarcinoom Landelijke Richtlijn Versie 1.0, 2009. Geraadpleegd in juni 2012 via <http://www.oncoline.nl/maagcarcinoom>
- <sup>8</sup> Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin. a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442.
- <sup>9</sup> Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v50-4. PubMed PMID: 20555102. Geraadpleegd via <http://oncologypro.esmo.org/guidelines/clinical-practice-guidelines/gastric-cancer.aspx>
- <sup>10</sup> Chuah B, Goh B-C, Lee S-C et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients. *Cancer Sci* 2011;102:478-483.
- <sup>11</sup> Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1547-53. Epub 2010 Feb 16. PubMed PMID: 20159816.
- <sup>12</sup> Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):666-73. Epub 2009 Jan 19. PubMed PMID: 19153121.
- <sup>13</sup> European Medicine Agency. EPAR Teysuno®. London, 16 december 2010. Via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001242/WC500104417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001242/WC500104417.pdf)
- <sup>14</sup> European Medicine Agency. SmPC Teysuno®. London, 14 maart 2011. Via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001242/WC500104415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf)
- <sup>15</sup> CVZ. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie 'HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom'. Diemen 2010. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>16</sup> Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064. Review. PubMed PMID: 20238327.
- <sup>17</sup> European Medicine Agency. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (14-12-2006). London, EMEA/CHMP, 2006. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. London, December 2005. Via



---

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf)

- <sup>18</sup> Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46.
- <sup>19</sup> Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2903-9. Review. PubMed PMID: 16782930.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2012.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17A van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Bijlage voor het Farmacotherapeutisch Kompas**

### **CFH-advies**

Bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die niet operabel zijn kan palliatieve chemotherapie worden toegepast. De standaardbehandeling bestaat uit een drievoudig combinatieschema met epirubicine, een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine) en een fluoropyrimidine. Als fluoropyrimidine hebben 5-fluorouracil of capecitabine de voorkeur omdat deze in de drievoudige combinatie zijn onderzocht.

De fluoropyrimidine tegafur, in combinatie met gimeracil en oteracil, is uitsluitend in een doublet samen met cisplatine onderzocht. De effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van de drie fluoropyrimidines in een tweevoudig combinatieschema verschillen onderling niet significant. Capecitabine en tegafur hebben het gebruiksgemak van orale inname.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: tegafur/gimeracil/oteracil

Aanvraag: 14 Maart 2012

Besproken op: 25 juni en 24 september 2012

*tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono®; 1B) CFH 185/201136994*

### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van tegafur/gimeracil/oteracil voor gevorderd maagcarcinoom.

### Discussie

#### *FT-rapport*

De Commissie vindt een indirecte vergelijking onvoldoende bewijs voor de conclusie van een gelijke waarde tussen tegafur/gimeracil/oteracil en capecitabine. Zowel de lengte van de kuur als de dosering van cisplatine verschilt in de onderzochte behandelingschema's, dat zou een verklaring kunnen zijn voor de gevonden resultaten. De indirecte vergelijking en het verschil in behandelingschema zullen beter verwoord worden in het rapport. Een lid van de Commissie meldt dat er in de literatuur wel ondersteunend bewijs is voor een gelijke waarde tussen 5-FU en capecitabine, bijvoorbeeld bij colorectaal carcinoom. Dit kan als additioneel bewijs hiervoor worden gebruikt. Verder vraagt de Commissie zich af wat de plaats is van een doublet in de behandeling en stelt voor dit voor te leggen aan de beroepsgroep.

Bij bijwerkingen zal polyneuropathie worden verwijderd, omdat dit waarschijnlijk toe te schrijven is aan cisplatine. Het hand-voetsyndroom moet in de tabel met bijwerkingen worden toegevoegd, evenals het optreden van angineuze klachten.

De betrouwbaarheidsintervallen van de HR in de tabel met gunstige effecten gaan over de 1 en de Commissie vraagt zich af of deze getallen kloppen. Het CVZ kijkt dit na (actiepunt 3).

Het werkingsmechanisme zal worden uitgebreid met het belangrijkste farmacologische effect, namelijk dat de actieve metabooliet FdUMP het thymidylaat synthase remt.

De Commissie merkt op dat tegenwoordig meestal de ECC-kuur gegeven wordt (met oraal capecitabine) in plaats van de ECF-kuur (met intraveneus 5-FU).

#### *CFH-advies*

De Commissie stelt voor om de eerste zin te verwijderen, omdat dit geen advies is maar ingaat op bijwerkingen en beperkte overleving.

#### *CFH-rapport*

Waar nodig wordt het rapport aangepast conform de discussie zoals deze gevoerd is over het FT-rapport.

### Besluit

De Commissie besluit in concept dat tegafur/gimeracil/oteracil voor gevorderd maagcarcinoom een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, de ECF-kuur (drievoudige combinatie van epirubicine, cisplatine en fluoropyrimidine).

De Commissie besluit in concept dat tegafur/gimeracil/oteracil voor gevorderd maagcarcinoom een gelijke therapeutische waarde heeft als andere fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine).

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie/commissie BOM, de patiëntenvereniging Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.

*tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono®; 1B) CFH 188/201136994*

### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van tegafur/gimeracil/oteracil voor gevorderd maagcarcinoom. Er zijn reacties van externe partijen ontvangen. De CieBOM heeft zeer recent vergaderd, van hen is nog geen reactie ontvangen.

### Discussie

### *FT-rapport*

Omdat vergeleken is met een doublet is de beroepsgroep gevraagd naar de plaats hiervan in de behandeling. De beroepsgroep bevestigt dat de standaardbehandeling een triplet van epirubicine, een platinumderivaat en een fluoropyrimidine is.

De Commissie merkt op dat de term 'ECF' in het rapport onjuist is, omdat de 'c' staat voor cisplatine, dit terwijl er ook sprake kan zijn van oxaliplatine. Het CVZ past dit aan, ook in de brieven.

In de samenvatting zal de term 'hulpstoffen' worden aangepast, omdat gimeracil en oteracil geen hulpstoffen zijn.

### *CFH-advies*

De Commissie vindt het advies te lang en de toevoegingen teveel een verdediging. Het CVZ past het advies aan en zal deze langs enkele CFH-leden sturen voor commentaar (actiepunt 1).

### *Brief aan de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen*

Bij het bedanken voor de bijdrage, zal het woord 'uitvoerige' worden toegevoegd. De zin 'de commissie is verheugd dat' zal worden geobjectiveerd. Datzelfde zal gedaan worden met de zin over het niet relevant zijn van gebruik van de doublet in het buitenland.

### Besluit

De Commissie stelt voor om de reactie van de CieBOM af te wachten en afhankelijk van de inhoud van die reactie het rapport direct af te handelen of terug te laten komen in een CFH-vergadering.

De Commissie besluit definitief dat tegafur/gimeracil/oteracil in combinatie met cisplatine voor gevorderd maagcarcinoom een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, de drievoudige combinatie van epirubicine, cisplatine en fluoropyrimidine.

De Commissie besluit definitief dat tegafur/gimeracil/oteracil voor gevorderd maagcarcinoom een gelijke therapeutische waarde heeft als andere fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine).