

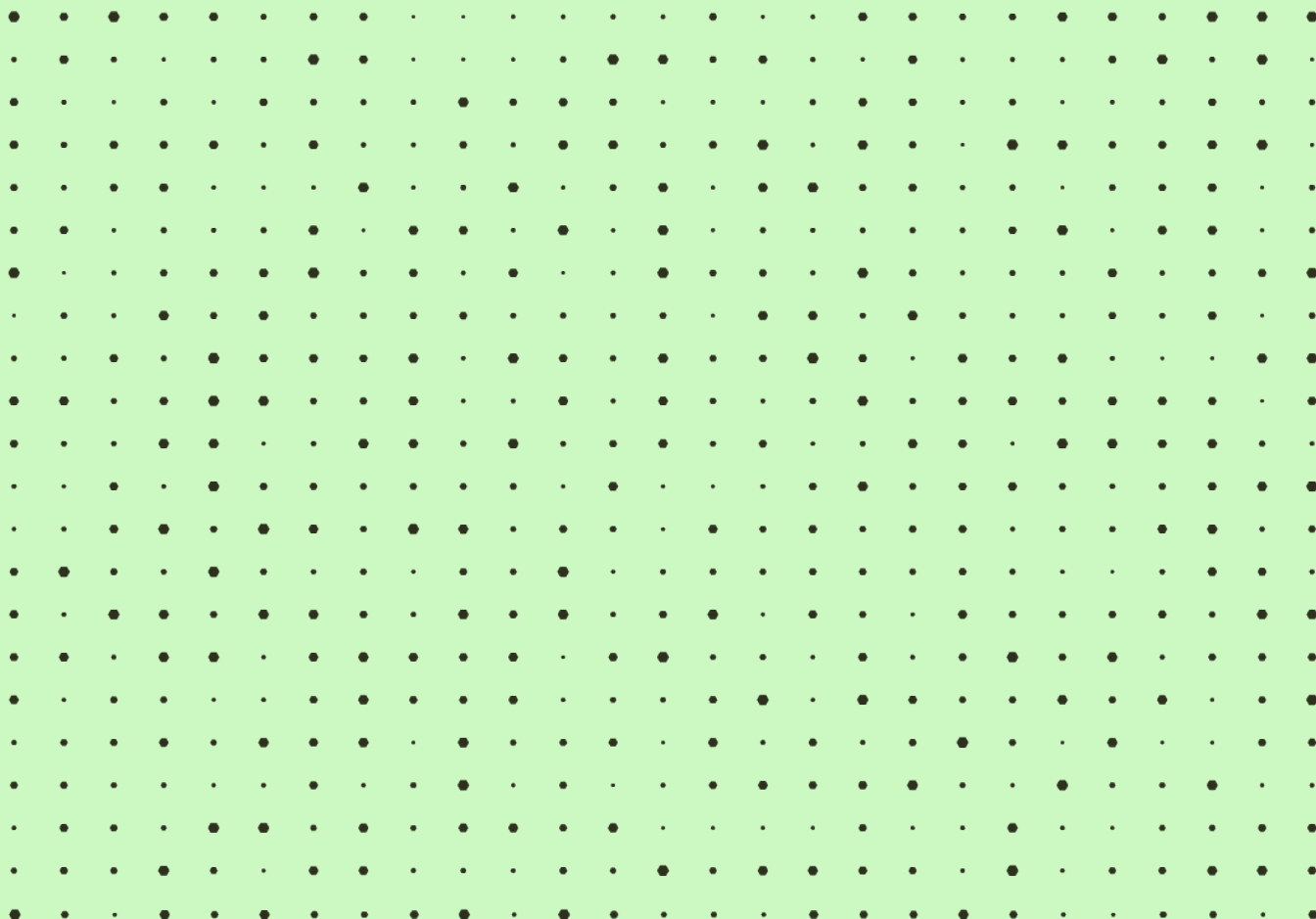
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Tegafur/gimeracil/oteracil (Tegsuno)

Monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan, med eller uten bevacizumab, til behandling av voksne med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin pga. hånd-fot-syndrom eller kardiovaskulær toksisitet som ble utviklet i adjuvant eller metastatisk setting.

ID2021_011

30.09.2024



Innhold

Innhold	1
Metodevurdering av ID2021_011	2
Metode	2
Bakgrunn	3
Klinisk dokumentasjon.....	5
Forbruksstatistikk.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet.....	8
Referanser	10
Appendiks 1: Logg	11
Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?	12
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent.....	13

Metodevurdering av ID2021_011

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av Teysuno, som er et legemiddel sammensatt av de tre virkestoffene tegafur, gimeracil og oteracil (forkortet S-1). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av S-1 ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at S-1 har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Nordic Group BV, samt en søknad om gruppeunntak fra kreftavdelingen ved Haukeland universitetssjukehus.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_011: En kort beskrivelse av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) som monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan, med eller uten bevacizumab, til behandling av voksne med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin pga. hånd-fot-syndrom eller kardiovaskulær toksisitet som ble utviklet i adjuvant eller metastatisk setting.
Legemiddelfirma	Nordic Group BV
Preparat	Teysono
Virkestoff	Tegafur / gimeracil / oteracilmonokalium
ATC-kode	L01BC53
Aktuell indikasjon	Teysono som monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan, med eller uten bevacizumab, til behandling av voksne med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin pga. hånd-fot-syndrom eller kardiovaskulær toksisitet som ble utviklet i adjuvant eller metastatisk setting.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin. Legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT) med denne indikasjonen 14.03.2011 og er ikke metodevurdert eller meldt inn i systemet for Nye metoder.
Virkningsmekanisme	Tegafur er et prodrug som omdannes i kroppen til 5-FU. Gimeracil er en dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-hemmer som forhindrer metabolismen av 5-FU i kroppen. Oteracil er en orotatfosforibosyltransferase (OPRT)-hemmer som reduserer aktiviteten av 5-FU i normal gastrointestinal slimhinne for å minimere toksisitet. Kombinasjonen opprettholder 5-FU-eksponering og dermed antitumoraktivitet samtidig som toksisiteten forbundet med 5-FU reduseres (1).
Dosering	Anbefalt dosering ved behandling av mCRC i henhold til preparatomtale er 30 mg/m ² 2 ganger daglig ved monoterapi (±7,5 mg/kg bevacizumab på dag 1) og 25 mg/m ² for kombinasjonsterapi med oksaliplatin eller irinotekan. Doseringen

	er uttrykt som tegafurinnhold. Legemidlet gis i 21 dagers-sykluser med administrering av legemidlet på dag 1-14 etterfulgt av 1 ukes pause. Administrasjonsmåte: kapsler, per oralt. Ifølge en søknad om gruppeunntak fra kreftavdelingen ved Haukeland universitetssjukehus er forventet behandlingsvarighet 6-9 måneder.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	Kreftavdelingen ved Haukeland universitetssjukehus søkte om et gruppeunntak for tegafur/gimeracil/oteracil 14. mai 2024. Søknaden om gruppeunntak gjelder følgende bruk: «Teysono til behandling av voksne pasienter med kolorektalkreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin grunnet kardiale årsaker.»

Bakgrunn

Sykdom

Kolorektal kreft (tykk- og endetarmskreft) er den tredje vanligste krefttypen i verden. I Norge er det den nest hyppigste kreftdiagnosen blant både kvinner og menn. Forekomsten av kolorektal kreft øker etter 55-års alder. Median alder ved diagnose er 74 år for tykktarmskreft, og 70 år for endetarmskreft (2, 3).

Metastatisk tykktarms- og endetarmskreft (mCRC) er en kompleks sykdom med variasjoner i lokasjonen for primær sykdommen og metastaser, sykdomsstadium, mutasjonsstatus og pasientens generelle tilstand (2, 4). Prognosen for mCRC er dårlig og 5-års overlevelsesraten er mindre enn 20 % (2).

S-1 er indisert når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin, dvs. standard behandling i adjuvant eller metastatisk setting, pga. hånd-fot-syndrom eller kardiovaskulær toksisitet. Kardiotoksitet er en vanlig og potensielt dødelig komplikasjon ved fluoropyrimidin-behandling. Bivirkningen oppstår vanligvis innen få dager etter behandlingsstart. Symptomer kan omfatte angina, hjerteinfarkt, arytmier, hjertesvikt og EKG-endringer (5). Det er utfordrende å fortsette behandlingen med fluoropyrimidiner dersom kardiotoksitet oppstår. Selv med dosejusteringen og profylaktisk behandling, vil gjenadministrering av medisinen føre til tilbakefall av kardiotoksitet hos 44–90 % av pasientene (6-10). Hånd-fot-syndrom (HFS) er en annen bivirkning av fluoropyrimidiner. HFS forårsaker erytem, dysestesi og ødem i håndflater, fingre og fotsåler. I avansert stadium kan det oppstå avskalling, ulcerasjon og blemmer. Tilstanden forårsaker betydelig ubehag og funksjonsnedsettelse, og reduserer dermed pasientenes livskvalitet (11).

Pasientanslag

Totalt ble det rapportert om 4 830 nye tilfeller av tykk- og endetarmskreft i Norge i 2023 (3). Ca. 20% har metastatisk sykdom ved diagnosetidspunkt (2).

Nasjonalt Handlingsprogram angir at 10-17 % av pasientene må stoppe med standard fluoropyrimidinbehandling på grunn av hånd-fot-syndrom, mens 3-4 % av pasientene må stoppe behandling på grunn av kardiovaskulær toksisitet (2). Dersom disse andelene legges til grunn, kan det anslås at opptil 200 pasienter årlig kan være aktuelle for S-1 i henhold til godkjent indikasjon. Dette estimatet er usikkert og svært forenklet. Ikke alle pasienter diagnostisert med metastatisk kolorektalkreft vil motta fluoropyrimidinbehandling, noe som vil trekke pasientanslaget ned. Samtidig vil det også være et tilfang av pasienter som utvikler metastatisk kreft senere enn diagnoseåret.

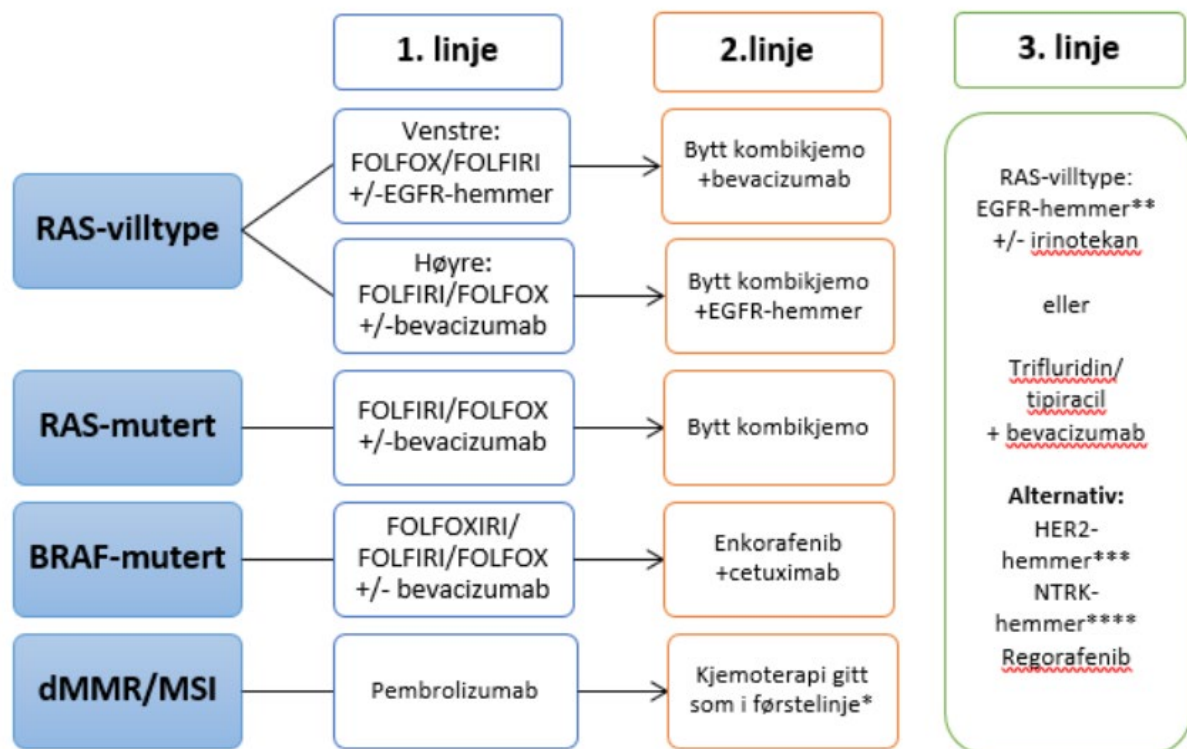
Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft estimerer at 13,5 % av pasientene utvikler metastaser innen 5 år etter operasjonen av primærsvulst av tykktarmskreft, mens tilsvarende tall er 17,9 % for endetarmskreft, basert på tall fra 2019-2020 (3).

I søknaden om gruppeunntak for S-1, estimerer klinikere ved Haukeland universitetssjukehus at antall pasienter med aktuell diagnose og indikasjon for behandling grunnet kardiotoksisitet vil være ca. 90 pasienter årlig, fordelt på 40 etter utløst kardiotoksisitet (i henhold til godkjent indikasjon for S-1) og 50 før oppstart av behandlingen pga. alvorlig koronar sykdom. Pasienter med indikasjon for S-1 grunnet hånd-fot-syndrom vil komme i tillegg til disse.

Dagens behandling

Ved medikamentell behandling av ikke-operabel mCRC er målene for behandlingen både livsforlengende og palliative. Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft, sist faglig oppdatert i desember 2023 (2). I henhold til disse retningslinjene er valg av behandlingsregime for mCRC basert på behandlingsmål, RAS- og BRAF-mutasjonsstatus, MSI-status, primærsvulstens lokasjon (venstre- eller høyresidig) samt pasientens generelle tilstand og ønsker.

Generelt anbefales førstelinjebehandling med fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi, som for eksempel FOLFOX (fluorouracil (5-FU), oksaliplatin og kalsiumfolinat) eller FOLFIRI (fluorouracil (5-FU), irinotekan og kalsiumfolinat) (2). Andre- og tredjelinjebehandling av mCRC er illustrert i figur 1.



Figur 1. Oversikt over medikamentell behandling ved metastatisk kolorektal kreft (2).

Plassering av tegafur/gimeracil/oteracil i behandlingsalgoritmen

En eventuell innføring av S-1 vil ikke erstatte dagens behandling ved mCRC kreft, men utgjøre et behandlingsalternativ til standard fluoropyrimidin-behandling for enkelte pasienter som ikke kan fullføre slik behandling.

Både nasjonalt handlingsprogram og gruppeunntakssøknaden fra kreftavdelingen ved Haukeland universitetssjukehus angir at S-1 kan være et alternativ for pasienter som ikke kan *starte eller fortsette* standard behandling med fluoropyrimidiner grunnet hjertetoksisitet eller kjent kardiell komorbiditet (2).

Dette er en noe videre pasientpopulasjon (relatert til kardiovaskulære årsaker) enn den definert av godkjent indikasjon for S-1.

I søknaden om gruppeunntak trekkes det også frem at klinkere som bruker fluoropyrimidinbasert behandling ved andre kreftformer opplever de samme problemene knyttet til bivirkningsprofilen av slik behandling. Bruk av S-1 ved andre kreftformer enn kolorektal kreft, er utenfor indikasjonen som denne metodevurderingen omhandler.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at S-1 har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for S-1 som monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan, med eller uten bevacizumab, til behandling av pasienter med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin på grunn av hånd-fot-syndrom eller kardiovaskulær toksisitet som ble utviklet i adjuvant eller metastatisk setting.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er en metaanalyse av effekt i fase 2 og 3 studier av S-1-baserte behandlingsregimer sammenlignet med standard fluoropyrimidin-behandlingsregimer med 5-FU eller kapecitabin. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport

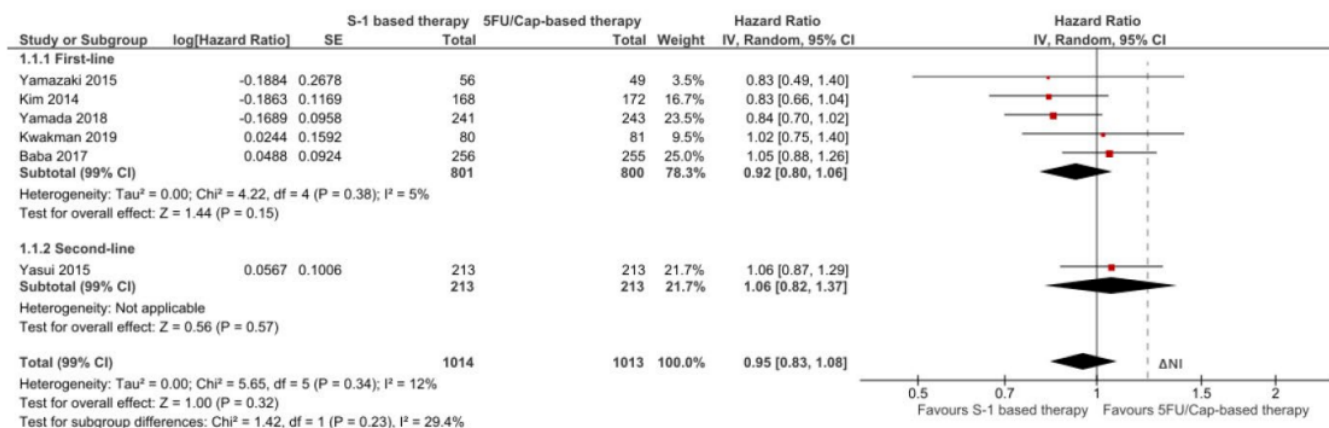
Oversikt over <i>Systematic review and non-inferiority meta-analysis of randomised phase II/III trials on S-1-based therapy versus 5-fluorouracil- or capecitabine-based therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer</i>	
Studiedesign	Non-inferiority metaanalyse av randomiserte fase II- og III-kliniske studier
Pasientpopulasjon	Inklusjonskriterier: 1. Pasienter > 18 år 2. Histologisk påvist metastatisk kolorektal kreft (mCRC) 3. Palliativ (S-1) basert (mono eller kombinasjon) terapi, sammenlignet med 5-fluorouracil (5-FU)- eller kapecitabin-basert (mono eller kombinasjon) terapi 4. Prospektive fase II- eller fase III-randomiserte kliniske studier n = 2117
Intervensjon	Tegafur/gimeracil/oteracil basert behandling (monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan)
Komparator	5-fluorouracil (5-FU)- eller kapecitabin-basert behandling (monoterapi eller kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan)
Utfallsmål	Primært utfall: progresjonsfri overlevelse (PFS, måneder), Sekundære utfall: totaloverlevelse (OS, måneder), objektiv responsrate (ORR), bivirkninger.
Sikkerhet	Data om behandlingsrelaterte toksisiteter er hentet ut fra fem studier som undersøkte S-1 kombinasjonsbehandling med oksaliplatin og tre studier som undersøkte S-1 kombinasjonsbehandling med irinotekan.

Resultater – effekt

Ti studier oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i metaanalysen. Ni studier ble gjennomført i Asia, og én studie ble gjennomført i Europa. Ifølge studieforfatteren var det ingen store forskjeller i studie- og pasientkarakteristikker blant de 10 inkluderte studiene. Primært utfallsmål var PFS, og sekundære utfallsmål var OS og ORR.

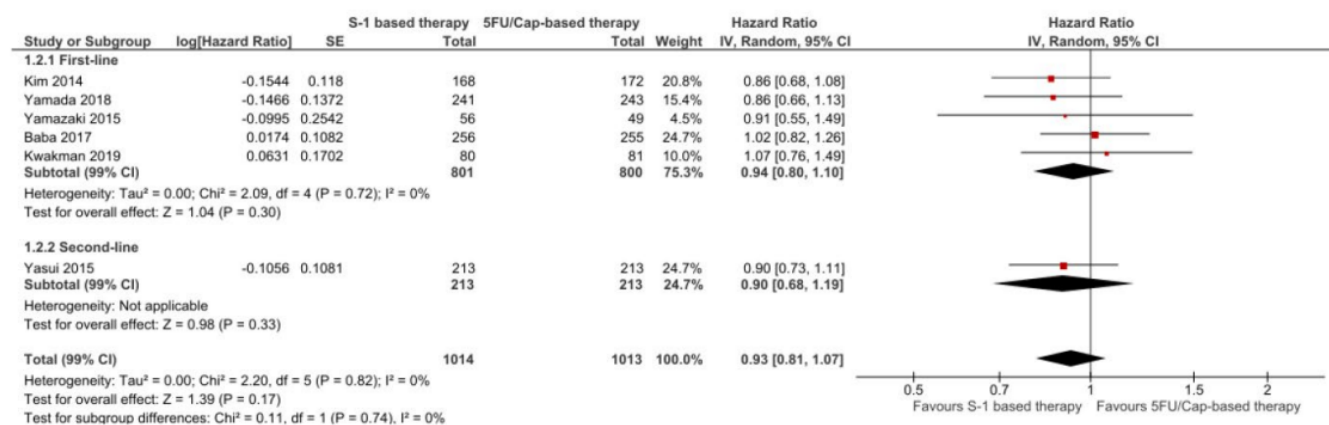
Seks av studiene rapporterte PFS- og OS-data, og alle ti studier rapporterte ORR-data. Hazard ratioer (HR) og 95 % konfidensintervaller (KI) for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelser (OS) ble hentet ut fra de individuelle studiene. For PFS ble en forhåndsdefinert ikke-inferioritetsmargin (Δ NI) på 1,25 valgt basert på studien med den mest konservative ikke-inferioritetsmarginen. Median overlevelse og tid til progresjon med tilhørende p-verdier ble hentet ut for å støtte metaanalysen. Valget av toksisiteter for metaanalysen var basert på to kriterier: en forekomst på $\geq 5\%$ og rapportert av flertallet av studiene (12).

1062 pasienter fikk S-1-basert terapi og 1055 pasienter fikk 5-FU/kapecitabin-basert terapi. Ifølge EMAs utredningsrapport, viser metaanalysen at S-1-basert terapi ikke er dårligere enn 5-FU- eller kapecitabin-basert terapi når det gjelder PFS (HR_{total} 0,95, 99 % KI 0,83-1,08), OS (HR_{total} 0,93, 99 % KI 0,81-1,07) og ORR (RR_{total} 1,06, 99 % KI 0,90-1,24) (12).



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; Δ NI, non-inferiority margin; PFS, progression-free survival.

Figur 2: Forest-plot for sammenligningen mellom S-1-basert terapi og 5-FU/ Kapecitabin-basert terapi, utfall PFS (12).



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 3: Forest-plot for sammenligningen mellom S-1-basert terapi og 5-FU/ Kapecitabin-basert terapi, utfall OS (12).

Resultater, sikkerhet

S-1 kombinasjonsbehandling med oksaliplatin

Signifikante forskjeller i toksisitet av alle grader mellom S-1-basert behandling og 5-FU/kapecitabin-basert behandling inkluderer leukopeni (RR 0,85, 95 % KI 0,76-0,94), HFS (RR 0,50, 95 % KI 0,27-0,91) og diaré (RR 1,35, 95 % KI 1,17-1,55). Signifikante forskjeller i toksisiteter grad 3 eller høyere inkluderer anoreksi (RR 2,55, 95 % KI 1,33-4,89), diaré (RR 2,41, 95 % KI 1,45-4,02) og stomatitt/mukositt (RR 5,30, 95 % KI 1,16-24,17).

S-1 kombinasjonsbehandling med irinotekan

Signifikante forskjeller i toksisitet av alle grader mellom S-1-basert behandling og 5-FU/kapecitabin-basert behandling inkluderer nøytropeni (RR 0,80, 95 % KI 0,68-0,94) og anemi (RR 1,26, 95 % KI 1,03-1,54).

Toksisiteter grad 3 eller høyere var kun signifikante for nøytropeni (RR 0,80, 95 % KI 0,65-0,98). HFS ble ikke evaluert i noen av disse studiene.

Monoterapi

Kun en studie sammenlignet kapecitabin monoterapi behandling med S-1. Studien viste betydelig mindre toksisitet av HFS (alle grader og ≥ 3 grad), og mer toksisitet av anoreksi (grad ≥ 3) og diare (alle grader) hos pasienter som fikk S-1 behandling.

Forbruksstatistikk

Omsetning

Teysono fikk markedsføringstillatelse 14.03.2011 for behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin, og har vært markedsført i Norge siden 2012. Legemidlet fikk innvilget indikasjonsutvidelse den 24.01.2022 for behandling av mCRC som vurderes i denne rapporten. Legemidlet er ikke tidligere vurdert i Nye metoder, men noe bruk er registrert, se Tabell 4.

Tabell 4: Forbruk av Teysono de siste 5 årene (13)

År	Antall individer ¹	DDD ²	Antall pakninger ³	Maksimalprisomsetning ⁴
2019	5	25	22	49 972
2020	11	68	71	138 878
2021	20	109	99	215 763
2022	37	163	187	377 560
2023	44	210	297	492 154

¹Antall individer registrert med minst en utlevering i apotek av Teysono per år (Kilde: Legemiddelregisteret)

²Antall utleverte definerte døgndoser (DDD) av Teysono per år (Kilde: Legemiddelregisteret)

³Antall pakninger av Teysono solgt per år (Kilde: Farmalogg)

⁴Maksimalprisomsetning = maksimal AUP (apotekenes utsalgspris, inkludert mva.) x antall pakninger

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

S-1 fikk markedsføringstillatelse i Europa for aktuell indikasjon på bakgrunn av en «non-inferiority»-metaanalyse der effekten av S-1 sammenlignet med kapecitabin og 5-FU ble undersøkt. Resultatene av metaanalysen viser at S-1 ikke er dårligere enn kapecitabin eller 5-FU i behandling av metastatisk kolorektal kreft (12).

I sin utredningsrapport konkluderte EMA med at nytte-/ risikoforholdet til S-1 er ansett som positivt. Effekt- og sikkerhetsdata for europeiske pasienter som byttet til S-1 etter toksisitet på et annet fluoropyrimidin anses som etablert av EMA basert på de oppgitte dataene, og bytte til S-1 etter toksisitet på en annen fluoropyrimidin er vurdert som trygt. Uten muligheten til å fortsette en effektiv behandling med fluoropyrimidiner på grunn av toksisitet, er det en potensiell risiko for redusert total overlevelse (14).

I søknaden om gruppeunntak for S-1 har medisinske fageksperter ved kreftavdelingen ved Haukeland Universitetssjukehus gitt innspill om at metoden er et viktig behandlingsalternativ for pasienter som ikke kan behandles med standard fluoropyrimidiner. Bivirkningsprofilen til S-1 viser en mindre risiko for kardiotoksisitet og HFS. Kardiotoksiske hendelser vil i dag føre til permanent seponering av fluoropyrimidiner. Ifølge unntakssøknaden inntreffer slike hendelser ofte tidlig i behandlingen, noe som medfører at pasienten ikke har hatt tilstrekkelig tid til å ha nytte av behandling.

Innføring av metoden vil ikke erstatte standardbehandlingen ved kolorektal kreft, men vil være tilgjengelig som et behandlingsalternativ for enkelte pasienter som må avbryte standard fluoropyrimidin-behandling på grunn av kardiotoksisitet eller HFS.

Ressursbruk

En oppsummering av legemiddelkostnader ved bruk av S-1 til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

I søknaden om gruppeunntak fremkommer det at medisinske fageksperter ikke forventer behov for ekstra personellressurser i tilknytning til behandlingen med S-1.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

5-års overlevelseshastighet for metastatisk tykktarms- og endetarmskreft generelt er på rundt 20 % (2). Dagens standardbehandling med fluoropyrimidiner er for noen pasienter forbundet med bivirkninger i form av kardiotoksisitet eller HFS som kan føre til at man må avbryte førstelinjebehandling før pasienten har hatt tilstrekkelig nytte av den. Symptomer på kardiotoksisitet omfatter angina, hjerteinfarkt, arytmier, hjertesvikt og EKG-endringer, og er potensielt dødelig. HFS forårsaker erytem, dysestesi og ødem i håndflater, fingre og fotsåler, og i avansert stadium kan det oppstå avskalling, ulcerasjon og blærer. Tilstanden kan forårsake betydelig ubehag og funksjonsnedsettelse, og redusere pasientenes livskvalitet (15).

Usikkerhet

Markedsføringstillatelsen for Teysuno er basert på en metaanalyse av effekt i fase 2 og 3 studier av S-1 baserte behandlingsregimer sammenlignet med standard fluoropyrimidin-behandlingsregimer med 5-FU eller kapecitabin. Metaanalysen er utført av MT-innehaveren til Teysuno.

DMP har ikke vurdert validiteten av metaanalysen særskilt, men viser til at EMA har konkludert med at S-1-basert behandling ikke er dårligere enn 5-FU- eller kapecitabin-basert behandling. EMA påpeker at denne ikke-inferioriteten gjelder pasienter som starter førstelinje- eller andrelinjebehandling og at det dermed ikke er direkte bevis for indikasjonen. Metaanalysen er basert hovedsakelig på studier utført i Asia. I tillegg til metaanalysen har MT-innehaver levert dokumentasjon til EMA på direkte, men utforskende effektdata hos europeiske pasienter som byttet til S-1 terapi på grunn av kardiotoxisitet eller HFS ved bruk av et annet fluoropyrimidin. Fluoropyrimidin-aktiviteten så ikke ut til å gå tapt etter bytte til S-1, men EMA anfører at tolkningen av disse dataene er vanskelig på grunn av den retrospektive og ikke-komparative karakteren av dataene. Imidlertid anerkjennes det i utredningsrapporten at en randomisert kontrollert studie i en befolkning som ikke kan behandles med andre fluoropyrimidiner ikke er gjennomførbar på grunn av mangel på en passende kontrollgruppe (14).

Referanser

1. DMP. Preparatomtale Teysuno [cited 2024 05.08.2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/teysuno-epar-product-information_no.pdf.
2. Helsedirektoratet. Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram 2023 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram>].
3. Årsrapport for tykk- og endetarmskreft 2023. Kreftregisteret; 2023 01.05.2024.
4. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
5. Osterlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, Salminen T, Kwakman JJM, Frödin JE, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. *ESMO Open*. 2022;7(3):100427.
6. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19(5):453-8.
7. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, Vistisen KK, Lund CM, Kümler T, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2020;59(4):475-83.
8. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58(4):487-93.
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
10. Padeigimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):650-4.
11. Kwakman JJM, Baars A, Boot H, Puijdt 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. *Acta Oncol*. 2017;56(7):1023-6.
12. 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. *Eur J Cancer*. 2022;166:73-86.
13. Farmalogg. 2024.
14. (EMA) EMA. Assessment report - Teysuno - EMEA/H/C/001242/II/0045 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/teysuno-h-c-001242-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
15. Punt CJA, Kwakman JJM, Mol L. Long-Term Safety Data on S-1 Administered After Previous Intolerance to Capecitabine-Containing Systemic Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(3):229-35.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-01-2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-01-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	21-06-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	Det er ikke rekruttert medisinske fageksperter til dette oppdraget
Saken tildelt saksutreder(e)	26-06-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	N/A
Rapport ferdigstilt	30-09-2024
Total tid hos DMP ¹	101 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	94 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	N/A
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	5 dager

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Marwan Al-Azawi	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Produsenten har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som følger saken, men har valgt å ikke gjøre det i denne saken.