

**Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)**

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):**   
 Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

**Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):**

<b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b>	
Metodens ID nummer*:	ID2018_114, ID2019_029 ID2020_115
Metodens tittel:	Larotrektinib (Vitrakvi) - Behandling av barn under 12 år og for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster.

<b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b>	
Navn	Ambra Fani Access Lead Scandinavia
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bayer AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	ambra.fani@bayer.com +4791903307

<b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>
Larotrektinib er en tumor-agnostisk kreftbehandling. Larotrektinib er en svært selektiv tropomyosinreseptorkinase (TRK)-hemmer som gir rask og holdbart resultat for pasienter med TRK-fusjonskreft, en sjelden sykdom innen onkologi. Effekteresultatene viser en gunstig sikkerhetsprofil.
TRK fusjonskreft er en sjelden sykdom med hensyn til den lave frekvensen. En av de viktigste faktorene som påvirker epidemiologien er de lave testfrekvensene for nevrotrofisk tropomyosin-

reseptorkinase (NTRK) genfusjoner. Hyppigheten av TRK-fusjonskreft er rapportert å være mindre enn 1% av alle solide tumortyper som gjør at TRK-fusjonskreft er et sjelde sykdomme.

I Norge har larotrekthinib fått indikasjon «som monoterapi til behandling av pasienter med solide tumorer med NTRK-fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for».

Larotrekthinib bør vurderes for barn med aldersgrense opp til 18 år og voksne eldre enn 18 år. Hvis man deler den pediatrike befolkningen i mindre undergrupper (tilsvarende 0-12, 12-18 år), blir statistisk signifikans og datagrunnlaget svakere.

- Bayers analyser er basert på de kliniske studiene som ligger til grunn for MT-godkjenning der aldersgrensen er over og under 18 år. Bayer har utfordringer med å levere helseøkonomiske analyser som kan tilpasses Bestillerforums definisjon av aldersgrupper.
- Studiene for larotrekthinib pågår og barn inntil 18 år vil fortsette å bli fulgt opp. Data kommer til å bli publisert kontinuerlig i vitenskapelige tidsskrifter og på kongresser. Oppfølgingen blir dermed lettere om man deler populasjonen med en aldersgrense på over og under 18 år.
- Basert på SPC til larotrekthinib og entrekthinib kan pasienter i alderen 12 og 18 år få begge legemider. Teoretisk er det derfor mulig å sammenligne de to produktene for denne aldersgruppen, men det gir ingen statistisk signifikans på grunn av begrenset datagrunnlag for entrekthinib (svært lavt pasientantall). Entrekthinib har kun data på 7 barn mellom 12 og 18 år. En reell sammenligning mellom larotrekthinib og entrekthinib blant barn er fortsatt ikke mulig med hensyn til data. I ePAS5 har larotrekthinib 70 barn mellom 0 og 18 år (Juli 2020 cut-off).
- Ved å dele hele populasjonen i barn (<18 år) og voksne (> 18 år), kan vi gi en matchet sammenligning (MAIC) i tråd med SLVs helseøkonomiske retningslinjer. Med en slik aldersinndeling kan Bayer presentere en MAIC hvor effekten av larotrekthinib vs entrekthinib er sammenligning i den voksne populasjonen. Kvaliteten av dokumentasjonspakken vil øke betraktlig.

## Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO\*

\*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

**4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?**

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: **Nei**  
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:  
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:

**5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)**

Beskriv kortfattet:  
 Monoterapi til behandling av barn under 18 år og for voksne pasienter over 18 år pasienter med solide tumorer med NTRK-fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

**6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)**

Beskriv kortfattet:

- Behandlingsalternativer er kemioterapi, best supportive care, kirurgi og entrectinib.
- Entrectinib har ikke refusjon per i dag. Beslutningsforum har nylig konseptgodkjent alternativ prisavtale for Entrectinib for barn og voksne over 12 år. Avtalen vil ikke dekke barn under 12 år.
- Larotrectinib er en svært selektiv hemmer av TRK A / B / C, mens entrectinib er en multikinase-hemmer av ROS1, ALK og TRK A / B / C (Doebele et al, 2018; Menichincheri et al, 2016).

**7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)**

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer?  
 Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Det seneste datasett ePAS5 (data cut-off juli 2020) viser robuste resultater:

- Total responsrate (ORR) er 72% hos pasienter med TRK-funksjonskreft og median responsvarighet er 34,5 måneder.
- Median Progression Free Survival (PFS) er 33,4 måneder.
- Median total overlevelse (OS) er ikke nådd med median oppfølgingstid 24 måneder.
- Sannsynligheten for å være i live etter 12 måneder er 89%.
- Responser er rask med median tid til respons på 1,8 måneder.
- I noen pediatriske pasienter med TRK-fusjonskreft kan antall amputasjoner og lemlestende kirurgi reduseres.

- De fleste bivirkningene er grad 1 eller 2.

Endepunktene som er aktuelle å måle:

- ORR er andelen pasienter med reduksjon i tumorbelastning komplett respons (CR) og partiell respons (PR) i henhold til RECIST-responskriterier. ORR måles som antall pasienter med RECIST-responsstatus: CR + PR.
- Varighet av respons (DOR) beskriver tid fra dokumentasjon av svulsterrespons til sykdomsprogresjon.
- Antall pasienter med kirurgisk CR - svulsten redusert i den grad at den kunne fjernes kirurgisk og pasienten kunne avbryte behandlingen.
- OS, PFS og livskvalitet (QoL)
- Sikkerhet bør evalueres, inkludert alle uønskede hendelser i grad 3 og 4.

## 8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt: Ikke relevant.

## 9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Ja, larotrektrinib fikk MT i Norge 19.09.2019.

## 10. Andre kommentarer

Både Danmark og Sverige har evaluert larotrektrinib i separate helseøkonomiske analyser:

- populasjon over 18 år og
- populasjon under 18 år

## 11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Bayer AS har sendt forslag om nasjonal metodevurdering av larotrektrinib (Vitrakvi) og skal markedsføre produktet i Norge ved innvilget refusjon. utfordringene med nåværende bestilling har blitt diskutert med SLV.