

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Vebjørn Enger Karlsen

Telefonnummer:

+47 98 85 08 62

E-postadresse:

vebjoernenger.karlsen@bayer.com

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Vitakvi (larotrectinib) i NTRK fusjonsgen positiv kreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

De neurotropiske tyrosinkinase-reseptorene, TRKA, TRKB og TRKC, er single-pass transmembrane proteiner som fungerer som høyaffinitetsreseptorer for neurotropiner, en familie av proteiner som regulerer mange aspekter av nevronal utvikling og funksjon. TRKA, TRKB og TRKC reseptorer er kodet av NTRK1, NTRK2 og NTRK3 gener [...] (Kummar og Lassen, 2018).

Fusjionsgener som inkluderer en av tre neurotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK) er tilstede i en rekke krefttyper, og pre-klinisk forskning støtter TRK fusjonsproteiner sin rolle som primære drivere av onkogenese, tumor vekst og metastasering (Chen, Y. & Tseng, SH., 2014).

Vitakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Vitakvi (larotrectinib) retter seg mot NTRK fusjionsgenpositiv kreft, som det i dag ikke finnes noen rettet behandling for. Bayer har søkt EMA markedsføringstillatelse og har fått godkjent EMA accelerated assessment på følgende indikasjon:

"Vitakvi is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option"

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden relevant for utfasing?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

7. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei
-

Metoden er omtalt av ESMO i deres publikasjon om ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) (Mateo et al, 2018):

"Targets are designated 'tier I-C' if clinical trials in multiple tumour types, or basket clinical trials, have demonstrated a clinically meaningful benefit for the target–drug pair with similar magnitude of benefit across the different tumour types. In this scenario, the clinical value of a target–drug match can be accepted across cancers that harbour the target abnormality. An example is larotrectinib, an inhibitor of the neurotrophic receptor tyrosine kinase (a.k.a. tropomyosine receptor kinase, TRK) family showed substantial antitumour activity in cancers of diverse histological tumour type sharing activating fusions in TRK genes"

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Dette dreier seg om medikamentell kreftbehandling.

"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option"

Da 55 pasienter med alder fra 4 måneder til 76 år, og med 17 ulike krefttyper ble inkludert i studien og behandlet med larotrectinib, ble overall response rate 75% (Drillon et al, 2018). Krefttypene inkluderte tyroidea, lunge, tarm, melanom, GIST, infantilt fibrosarkom, spyttkjertel, andre mykvevssarkomer, m.m.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Problemstilling: "Er Vitrakvi (larotrectinib) kostnadseffektiv for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft?"

P: adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option

I: Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype (Drillon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS) og immunhistokjemi (IHC). Noter at det forekommer falske positive ved bruk av IHC, og IHC bør bekreftes med NGS panel som inneholder NTRK fusjoner.

Doseringen brukt i studien er 100mgx2 daglig, kontinuerlig. For pasienter med BSA under 1m² benyttes 100mg/m² (Drillon et al, 2018). Vitrakvi (larotrectinib) gis som kapsel.

C: det er i dag ingen rettet behandling for NTRK fusjonsgen positiv kreft

O: ORR, median TTR, median DOR (ikke nådd), median PFS (ikke nådd), AE

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Fusjonsgener som inkluderer en av tre neurotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK) er tilstede i en rekke kreftformer og TRK fusjonsproteiner er en primær driver av onkogenese, tumor vekst og metastasering. Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumor type.

Metoden bør vurderes for kostnadseffektivitet og budsjettpåvirkning som grunnlag for en beslutning om man skal tilby norske pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft tilgang til denne behandlingen.

I tillegg er det viktig at utfordringene med metodevurderinger av metoder for histologiagnostiske indikasjoner, basert på basket trials, blir belyst og løst på en hensiktsmessig måte.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgraden (i APT) vil variere med histologytypen kreften manifesterer seg i. SLV og Bayer vil måtte samarbeide om fastsettelse av alvorlighetsgrad for denne indikasjonen, om ikke også om en generell metode for slik fastsettelse. Gitt at flere av krefttypene som inneholder NTRK fusjonsgener forekommer primært hos unge barn eller svært syke voksne/eldre, antar Bayer høy alvorlighet.

Forventet effekt

Effektestimaterne er hentet fra Drillon et al (2018).

ORR (central assessment, N=55): 75%

- partial response: 62%
- complete response: 13%
- stable disease: 13%
- progressive disease: 9%

median TTR: 1,8 months

median DOR: not reached at median follow-up duration of 8,3 months

median PFS: not reached at median follow-up duration of 9,9 months

Sikkerhet

Teksten er hentet fra Drillon et al (2018):

Clinically significant adverse events were uncommon, with the majority (964 of 1038 events [93%]) of all the adverse events being of grade 1 or 2. Few adverse events of grade 3 or 4, regardless of attribution, were observed. The most common were anemia (in 11% of the patients), an increase in the alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level (in 7%), weight increase (in 7%), and a decrease in the neutrophil count (in 7%). No grade 4 or 5 events were considered by the investigators to be related to treatment, and no treatment-related grade 3 adverse events occurred in more than 5% of the patients.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Forekomsten av NTRK fusjonsgen positiv kreft i Norge er ikke kjent. Bayer er i ferd med å hente frem estimater basert på danske registerdata og forekomst av NTRK fusjonsgener blant ulike krefttyper.

Foreløpige beregninger, basert på uttrekk fra Kreftregisteret og Bayers antagelser, tyder på en teoretisk pasientpopulasjon på 91 pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft. På grunn av nødvendigheten av genetisk testing og lav frekvens av NTRK fusjonsgener er det ikke trolig at mer enn halvparten av disse vil bli identifisert.

Estimatene må diskuteres med SLV, men forekomsten antas å være lav.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Se over. Bayer forventer at budsjettpåvirkningen av å innføre Vitrakvi (larotrectinib) vil være lav.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Innføringen av presisjonsmedisin vil stille krav både til revisjon av eksisterende nasjonale retningslinjer samt utarbeidelse av nye.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Chen, Y. & Tseng, SH., 2014: Targeting tropomyosin-receptor kinase fused gene in cancer
 Drillon et al, 2018: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children
 Kummar, S. og Lassen, U., 2018: TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy
 Laetsch et al, 2018: Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study
 Mateo et al, 2018: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Bayer AG, Loxo Oncology

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

EMA MT forventes i mai/juni 2019. Accelerated assessment er innvilget.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Bayer AG markedsfører Vitrakvi (larotrectinib).