

## Notat til Sykehusinnkjøp

<b>Til:</b>	Sykehusinnkjøp
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	18.10.2021

Notat Entrectinib (ID2019\_119) - vurdering av hvorvidt datapakken foreslått av Roche vil gi tilstrekkelig grunnlag for å kunne beregne en IKER ved en revurdering i 2023, etter en periode med midlertidig innføring.

### Bakgrunn:

Legemiddelverket vurderte i sin metodevurderingsrapport (ID2019\_119)

Entrectinib for treatment of solid neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion positive tumors) at det ikke er tilstrekkelig data tilgjengelig til å etablere en troverdig IKER for entrectinib (Rozlytrek). Vi vil understreke at det ikke betyr at vi mener at entrectinib ikke er kostnadseffektiv ved denne indikasjonen, men heller at vi ikke vet om det er kostnadseffektivt.

I metodevurderingsrapporten identifiserte Legemiddelverket følgende usikkerhetspunkter:

1. *Ukjent prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein, som gjør at effektiviteten av konvensjonell behandling blant NTRK-positive pasienter ikke kan etableres*
2. *Ukjent effekt av behandling. Ettersom det er en liten pasientgruppe bestående av flere histologier gjør dette effektestimatene mer usikre enn man ønsker*
3. *Usikkerhet rundt hvorvidt data er generaliserbar til norsk klinisk praksis*

Roche har kommentert på ovenstående punkter og levert en overordnet beskrivelse av hvilke data de vil kunne levere ved en mulig revurdering.

Legemiddelverket har blitt kontaktet av Sykehusinnkjøp som ønsker en vurdering av hvorvidt datapakken som foreslått av Roche vil gi tilstrekkelig grunnlag for å kunne beregne en IKER ved en revurdering i 2023 etter en periode med midlertidig innføring.

### Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket vil understreke at denne vurderingen kun er basert på beskrivelsen av dataene som Roche sende til Sykehusinnkjøp 24. september 2021 og ikke på selve datagrunnlaget eller kommunikasjon med Roche.

Overordnet mener Legemiddelverket at Roches beskrivelse av de data som skal legges fram for en mulig revurdering ikke er tilstrekkelig detaljert til å kunne gjennomføre den forespurte vurderingen. Primært er dette knyttet til manglende detaljnivå vedr den foreslåtte eksterne kontrollen.

For å kunne beregne en IKER behøver legemiddelverket en NTRK kontrollpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling, matchet på hovedinklusionskriteriene og justert for viktige prognostiske kovariater. Det er ikke mulig å utlese, basert på informasjonen fra Roche, hvorvidt de foreslåtte registerdataene (Flatiron) vil kunne generere en slik kontrollarm.

Legemiddelverket har i tillegg følgende kommentarer til Roches tilsvar på de tre punktene listet over:

### 1. a) Ukjent prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein

Kunnskap om prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein er avgjørende for at Legemiddelverket skal kunne etablere relativ effekt mellom entrectinib og dagens standard behandling slik at en IKER kan beregnes.

Legemiddelverket er enig med Roche sin egen vurdering at studiene Roche peker på ikke er nok til å eliminere usikkerheten rundt prognostisk verdi. Det er ukjent om den prognostiske verdien av NTRK-fusjonen er positiv eller negativ i pasientpopulasjonen som denne metodevurderingen gjelder og om den prognostiske verdien av NTRK-fusjonen er lik uavhengig av NTRK fusjon (1,2 eller 3) og histologier som er omfattet av denne metodevurderingen.

Legemiddelverket konkluderer med at dataene beskrevet av Roche per i dag ikke reduserer usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK. Videre er det usikkert hvorvidt det vil komme ny kunnskap som kan redusere denne usikkerheten i årene fram til en mulig revurdering.

### b) Etablering av en ekstern kontroll

Roche planlegger å bruke FLATIRON databasen for å generere en ekstern komparatorarm. Roche har ikke gått nærmere inn på metodologien for den eksterne kontrollen, og det mangler informasjon om forventet pasientantall, tilgang til data på viktige prognostiske kovariater, registerets dekning og fullstendighet og tilgang til data på viktige utfallsmål. Det antas at det er FLATIRON clinico-genomic databasen som vil bli brukt, og at behandlingsvalg for pasientene i denne databasen i all hovedsak vil være styrt av de molekylære endringene identifisert. Det antas derfor at en stor andel vill ha mottatt målrettet behandling og deres overlevelse vil dermed ikke kunne si noe om overlevelsen i en populasjon med NTRK pasienter som får dagens standardbehandling.

### 2. Ukjent effekt av behandling:

Legemiddelverket vurderer at dataene fra nye datakutt i STARTRK-2 kan gi et bedre bilde av effektdurasjonen av entrectinib for pasientene med positiv NTRK-fusjonsgen. Siden STARTRK-2 studien er en enarmet studie, gir ikke disse dataene alene noe grunnlag for å etablere relativ effekt mot pasienter med positiv NTRK-fusjonsgen som får dagens standardbehandling eller å beregne en IKER. Legemiddelverket ser derfor ikke at lengre oppfølgingstid fra den pivotale, ukontrollerte STARTRK-2 studien vil bidra til å gjøre beregning av IKER mer sannsynlig ved en revurdering i 2023.

### 3. Usikkerhet rundt hvorvidt data er generaliserbare til norsk klinisk praksis:

Under metodevurderingen sendte Roche en prosjektbeskrivelse om samarbeid med Kreftregisteret til Legemiddelverket. Roche nevner ikke denne beskrivelsen nå i forslaget som ble sendt til Sykehusinnkjøp.

Legemiddelverket vurderer at det er uklart hvor mange norske pasienter som kommer til å bli testet for NTRK-fusjoner i årene som kommer og at det er uklart hva slags type data som kan komme til å bli registrert i Kreftregisteret i tiden fram til 2023.

Legemiddelverket konkluderer med at det fortsatt vil være usikkerhet rundt om resultatene fra de kliniske studiene på entrectinib kan overføres til norsk klinisk praksis. Hvis ikke NTRK-testingen og registrering av dataene er på plass, kan ikke Legemiddelverket se hvordan effekt av behandlingen i norsk klinisk praksis skal registreres i den fasen der entrectinib er midlertidig innført.

#### **Konklusjon:**

**Legemiddelverket konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche skal levere til en revurdering i 2023 ikke er tilstrekkelig detaljert til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi grunnlag for å etablere en IKER. Det er knyttet stor usikkerhet til den foreslåtte eksterne kontrollen, og hvorvidt den vil generere data representative for en NTRK populasjon behandlet iht. dagens standard. Vurderingen er kun basert på den beskrivelsen av data som Roche har levert til Sykehusinnkjøp 24. september 2021.**

#### **Flere momenter:**

Legemiddelverket mener også det er usikkert hvilken komparator som er relevant ved en revurdering om noen år. Legemiddelverket har en annen NTRK-hemmer til vurdering (Vitrakvi). Legemiddelverket jobber for tiden med to separate vurderinger av Vitrakvi, en til barn og en til voksne pasienter. Om denne blir innført kan Vitrakvi være en relevant komparator ved revurdering.