

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.

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):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_084
Metodens tittel:	Tepotinib

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Sigrid Grøtnebø Hellem
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Merck
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	sigrid.hellem@merckgroup.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>Vi som leverandør foreslår at Bestillerforum endrer fra en hurtig metodevurdering til gjenbruk av den svenske metodevurderingen, utført av TLV, for Tepmetko (tepotinib) (1).</p> <p>I Norge vil Tepmetko være relevant for et begrenset antall pasienter (ca 30-50 pasienter i året). Behandlingstiden er relativt kort og legemidlet er vurdert som kostnadseffektivt i en rekke andre europeiske land, deriblant Sverige, Finland, Nederland, Østerrike, Tyskland, Italia, Spania, Sveits, Scotland, Irland, Storbritannia, Israel og Luxemburg.</p> <p>Bakgrunn 21. juni 2021 ble det på oppdrag av Statens legemiddelverk besluttet følgende i Bestillerforum: «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson14. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS».</p>

Per dags dato er det ikke sendt inn dokumentasjon til metodevurdering.

Utfordringer knyttet til kliniske data

Det finnes to MET-hemmere med markedsføringstillatelse i Norge, Tepmetko og Tabrecta (capmatinib). Felles for begge MET-hemmerne er at det er enarmede fase II data som ligger til grunn for MT (2, 3). For Tepmetko vil det ikke komme noen fase III-data. Novartis annonserte tidligere i år at de avslutter sin fase III-studie (GeoMetry-III) på sin MET-hemmer, Tabrecta, grunnet treg rekruttering (4). Følgelig er det ingen ting som tyder på at det vil komme fase III data på disse MET-hemmerne.

Standardbehandling og komparator

Før Tepmetko ble en del av standardbehandlingen i Sverige, var standardbehandlingen for denne pasientpopulasjonen immunterapi/kjemoterapi i førstelinje og docetaxel i andrelinje (5). Dette samsvarer også med norske retningslinjer (6). Docetaxel er valgt som komparator i den svenske kost-nytte vurderingen, og sannsynligvis vil docetaxel også være det naturlige valg av komparator i en norsk vurdering.

I mangel på fase III data, er det på forespørsel av TLV, utarbeidet en MAIC-analyse mot docetaxel, som grunnlag for den svenske metodevurderingen.

Mulighetsrom

Vi foreslår at Bestillerforum bestiller gjenbruk av den svenske metodevurderingen for Tepmetko i sin helhet, inkludert nødvendige tilleggsanalyser som for eksempel, alvorlighetsberegning og budsjettkonsekvensanalyse. Hvis ønskelig, kan vi legge ved sensitivitetsanalyser etter avtale med DMP. Etter vurdering av den svenske metodevurderingen foreslår vi at man kan gå rett til prisforhandlinger med Sykehusinnkjøp, som så utarbeider et prisnotat for beslutning i Beslutningsforum.

Det er flere grunner til at denne tilnærmingen er passende i dette tilfellet. EMA-godkjenningen til Tepmetko er basert på enarmede fase II-data. Historisk sett har refusjonsprosesser vært utfordrende når en ikke kan vise til komparative fase III-data. Det har ikke tilkommet nye data etter vurderingen av TLV i 2023, og det er ikke sannsynlig at det tilkommer fase III-data. På bakgrunn av det eksisterende datagrunnlaget er det gjort en grundig analyse av TLV, med nødvendige tilleggsanalyser med komparator.

Tepmetko har allerede blitt vurdert som kostnadseffektiv i flere europeiske land, og har vært i bruk til ordinær pasientbehandling siden 2021. Det finnes dermed erfaring og registerdata tilgjengelig. Tepmetko er tilgjengelig i Norge gjennom IMPRESS-studien, for pasienter med en biomarkør som indikerer respons på Tepmetko, men utenfor indikasjonen NSCLC med METex14-skiping mutasjon.

Med mange andre målrettede behandlinger for NSCLC-pasienter, representerer Tepmetko en mulighet for å utvide legens verktøykasse med en ny målrettet behandling mot MET-mutasjon.

Ved å gjenbruke svensk metodevurdering håper vi på å få en raskere og mindre ressurskrevende prosess. Vi er forberedt på å levere en slik dokumentasjonspakke i løpet av kort tid.

Referanser

1. Underlag for beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner. Tepmetko (tepotinib). Dnr 3043/2022. [Tilgjengelig fra: https://www.tlv.se/download/18.2d8ad23618774091d179a368/1682080082174/bes230421_tepmetko_3043-2022_underlag.pdf].
2. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in METex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol. 2020;38(14):1544-1551. doi:10.1200/JCO.19.02056.
3. Paik et al. VISION study, Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations, NEJM, 2020
4. Novartis statement: GeoMetry-III: A Phase III study of capmatinib in patients with METex14-altered advanced non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2023;34(4):329-333. Tilgjengelig fra: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)03261-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03261-1/fulltext).
5. Nasjonalt vårdprogram lungcancer. RCC Kunskapsbanken. [Tilgjengelig fra: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer/vardprogram/>]. [Tilgangsdato: 09.12.2024].
6. Helsedirektoratet. Ikke-kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft. Handlingsprogram for lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2024. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft>

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: Det har vært brukt av privat kreftklinikk hos et fåtall pasienter.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: juli 2023

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Privat kreftklinikk

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

Beskriv kortfattet: Voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til «mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping» etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi (1).

I ikke-småcellet lungekreft kan forandringer i MET-genet være en primær driver, enten i form av spleise-mutasjoner som medfører fusjon mellom ekson 13 og 15 («ekson 14-skipingmutasjoner»), eller ved amplifikasjon av genet (2)

1. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale (SPC) Tepmetko. <https://www.legemiddelsok.no/> (Sist oppdatert: 21. mai 2024).
2. Handlingsprogram for lungekreft, Helsedirektoratet, <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/malrettet-behandling>, siste faglige endring 19.nov 2024

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

Beskriv kortfattet:

Det er per i dag ikke innført målrettet behandling for denne subgruppen av pasienter, i Norge. Dagens standardbehandling er følgelig immunterapi og/eller kjemoterapi i førstelinje, etterfulgt av docetaxel i andrelinje (3).

Standardbehandling har vist begrenset overlevelsesgevinst, responsrate og progresjonsfri overlevelse på tross av denne subgruppen av pasienter ofte har et høyt PD-L1 uttrykk (1, 2). Fra det senest oppdaterte Handlingsprogrammet for lungekreft beskrives det at «Pasienter med MET ekson 14-skipingmutasjoner synes å ha lavere respons på immunterapi enn ikke-MET-mutert ikke-småcellet lungekreft, uavhengig av PD-L1-uttrykksnivå, og bør derfor neppe behandles med immunterapi alene (Sabari et al., 2018)» (3).

1. Awad MM, et al. Lung Cancer. 2019;133:96–102.
2. Sabari JK et al. Ann Oncol. 2018;29:2085–2091
3. Handlingsprogram for lungekreft, Helsedirektoratet, <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/malrettet-behandling>, siste faglige endring 19.nov 2024

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

I ikke-småcellet lungekreft kan forandringer i MET-genet være en primær driver, enten i form av spleise-mutasjoner som medfører fusjon mellom ekson 13 og 15 («ekson 14-skipingmutasjoner»), eller ved amplifikasjon av genet (2). Innføring av Tepmetko for pasienter med METex14 skiping mutasjoner, vil kunne gi norske pasienter mulighet for målrettet behandling mot en onkogen driver av sin spesifikke krefttype. Det er per i dag innført målrettet behandling mot andre typer mutasjoner for lungekreft (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, RET) (1). Det er i dag ikke innført aktuelle alternativer for pasienter med MetEx14 skiping mutasjon.

I henhold til Handlingsprogrammet anbefales det i dag at alle ikke-småcellete karsinomer ikke-plateepitelkarsinom bør undersøkes for mutasjoner i EGFR-, BRAF-, KRAS-, MET- og HER2-genene, for translokasjoner av ALK-, ROS1-, NTRK- og RET-genene, samt for fusjonstranskript mellom MET ekson 13 og ekson 15 (1). Det er følgelig allerede etablert en infrastruktur for mutasjonsstesting som testing for MetEx14 vil inngå i.

Mange med ikke-småcellet lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer. Likevel kan målsetningen for behandling av ikke-kurativ ikke-småcellet lungekreft være både livsforlengende – til dels betydelig livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende (2).

I den enarmede fase II-studien VISION ble 152 pasienter (median alder 73,1 år) med MET ekson 14-skipppingmutasjon behandlet med Tepmetko 450 mg x1 til progresjon (1, 2). Responsraten var 45 % både i første og senere linjer, og responsvarigheten på 11 mnd var uavhengig av behandlingslinje. Et lite antall (n=7) hadde målbare hjernemetastaser iflg RANO-BM, og av disse hadde 5 partiell intrakraniell respons (1,2).

1. Paik et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations, NEJM, 2020
2. Handlingsprogram for lungekreft, Helsedirektoratet, <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/malrettet-behandling>, siste faglige endring 19.nov 2024

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

N/A

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

Legemidlet har MT fra 16. februar 2022

10. Andre kommentarer

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:

Undertegnede er ansatt i Merck