

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/produsent):

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Vebjørn Enger Karlsen

Telefonnummer:

+47 98 85 08 62

E-postadresse:

vebjoernenger.karlsen@bayer.com

Dato og sted:

10.05.19, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Vitakvi (larotrectinib) ved NTRK fusjonsgen positiv kreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

De nevrotropiske tyrosinkinase-reseptorene, TRKA, TRKB og TRKC, er single-pass transmembrane proteiner som fungerer som høyaffinitetsreseptorer for nevrotropiner, 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).

Fusjonsgener som inkluderer en av tre nevrotropiske 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).

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 (Drilon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase polymerase chain-reaction (rtPCR) og immunhistokjemi (IHC).

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?)

Vitrakvi (larotrectinib) retter seg mot NTRK fusjonsgenpositiv kreft, som det i dag ikke finnes noen rettet behandling for. Bayer har søkt EMA markedsføringstillatelse og er per 26.11.18 godkjent i FDA med følgende indikasjon:

"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment" (FDA.gov, 2018).

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

Larotrectinib er inkludert I NCCN guidelines ved NSCLC, cancer tyroidea, mykvevssarkom og der kreftens opphav ikke er kjent («occult primary»), i henhold til FDA indikasjon (NCCN.org, 2019).

Larotrectinib 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. Indikasjonen i Europa er enda ikke klar, men Vitrakvi ble FDA-godkjent 26.11.18 med indikasjonen:

"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment" (FDA.gov, 2018).

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: Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment (FDA.gov, 2018)

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 (Drilon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase polymerase chain-reaction (rtPCR) og immunhistokjemi (IHC).

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

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

O: ORR i følge RECIST v1.1, median TTR, median DoR (ikke nådd), median PFS (ikke nådd), median OS (ikke nådd), AE, smerte og HRQoL

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 (NTRK1-3) 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. Denne pasientgruppen har per i dag ingen adekvat behandling.

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.

Metoden har vært vurdert for nasjonal metodevurdering tidligere, men ble 18.03.19 avslått av Bestillerforum grunnet «tynt dokumentasjonsgrunnlag». Det er imidlertid mer dokumentasjon tilgjengelig enn det som var referert til i metodevarselet som lå til grunn:

- Søknad om MAA til EMA baserer seg på et utvidet datasett med lengre oppfølgingstid på det primære analysesettet (N=55) samt nye inkluderte pasienter som ble RECIST vurdert av en uavhengig komite (IRC-vurdert), med data cut 30. juli 2018 (N=38). Det integrerte datasettet heter extended Primary Analysis Set 2 (ePAS2) og inneholder 93 IRC-vurderte pasienter.
- En presentasjon holdt av Dr. Ulrik Lassen på ESMO 2018 baserer seg på samme data cut, men inkluderer pasienter som er vurdert av investigator. Det integrerte datasettet inneholder i denne presentasjonen N=122, og en safety populasjon på N=207.
- Under ELCC, 11.04.19., ble det presentert data for en subgruppe med NSCLC, som også viste aktivitet i CNS (Drilon, 2019)
- Det vil bli presentert en analyse av patient reported outcomes (PRO) på ASCO 2019
- Ytterligere data, med flere pasienter og lengre oppfølging, fra et data-cut i februar 2019 vil bli presentert på ESMO 2019.
- En intra-pasient sammenligning (GMI=growth modulation index) vil bli presentert på ESMO 2019
- Flere prosjekter for å samle inn RWD er i gang og vil kunne gi ytterligere dokumentasjon til metodevurderingen

Larotrectinib er inkludert i NCCN guidelines for NSCLC, cancer tyroidea, mykvevssarkom og kreft med ukjent opphav, og har fått tumoragnostisk FDA godkjenning i november 2018. Larotrectinib for NTRK fusjonsgen positiv kreft er også omtalt av ESMO i deres publikasjon om ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) som et eksempel på et mål-legemiddel-par som har demonstrert klinisk meningsfull nytte.

Med dette bakteppet ønsker Bayer å sende inn forslag om nasjonal metodevurdering i tide til Bestillerforums møte i august.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Gitt at flere av krefttypene som har høy frekvens av NTRK fusjonsgener primært opptrer hos unge barn eller svært syke voksne/eldre, at pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft per i dag ikke har noen adekvat behandling, og at pasientgruppen er antatt å være svært liten, antar Bayer høy alvorlighet og prioritet.

Forventet effekt

Effektestimaterne er hentet fra Drillon et al (2018), og representerer resultatene for datasettet med cut-off 17. juli 2017, primary analysis set (PAS):

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

Partial response: 62%

Complete response: 13%

Stable disease: 13%

Progressive disease: 9%

Median TTR: 1,8 måneder

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 8,3 måneder

Median PFS: ikke nådd ved median oppfølging på 9,9 måneder

Under ESMO 2018 presenterte Dr. Ulrik Lassen (fase 1 enheten ved Rigshospitalet i København) oppdaterte data (Lassen et al, 2018). Per 30. juli 2018 var ytterligere 67 pasienter inkludert (supplementary), og presentasjonen inneholdt 122 pasienter (resultatene for det integrerte og supplementære datasettet inkluderer ikke 13 pasienter som sto på behandling men på daværende tidspunkt ikke hadde blitt vurdert for respons).

Integrert

ORR (investigator assessed, N=109): 81%

Partial response: 63%

Complete response: 17%

Median TTR (N=122): 1,8 måneder

PAS

ORR (investigator assessed, N=55): 80%

Partial response: 62%

Complete response: 18%

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 17,6 måneder

12 måneders DoR: 75%

Supplementary

ORR (investigator assessed, N=54): 81%

Partial response: 65%

Complete response: 17%

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 7,4 måneder

12 måneders DOR: 81%

Ytterligere data med lengre oppfølging vil være tilgjengelig i tide til en eventuell metodevurdering.

Sikkerhet

Teksten er hentet fra Drilon 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.

ESMO-presentasjonen til Dr. Lassen bekrefter den fordelaktige bivirkningsprofilen til larotrectinib, denne gangen med et safety dataset på N=207 (Lassen et al, 2018):

Adverse events (AEs) were predominantly grade 1, with dizziness, increased AST/ALT, fatigue, nausea and constipation the most common AEs reported in $\geq 10\%$ of patients. No AE of grade 3 or 4 related to larotrectinib occurred in more than 5% of 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 norske og 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 er heftet med stor usikkerhet, 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 og 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

Drilon et al, 2018: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children

Drilon et al, 2019: Emerging data on TRK inhibition in TRK fusion lung cancer.
<https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/European-Lung-Cancer-Congress-2019/Emerging-data-on-TRK-inhibition-in-TRK-fusion-lung-cancer> Hentet 10.05.19

FDA.gov, 2018: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oncology-drug-targets-key-genetic-driver-cancer-rather-specific-type-tumor>. Hentet 29.04.19

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

Lassen et al, 2018: Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach.
<https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Larotrectinib-efficacy-and-safety-in-TRK-fusion-cancer-an-expanded-clinical-dataset-showing-consistency-in-an-age-and-tumor-agnostic-approach> Hentet 10.05.19

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)

NCCN.org, 2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site. Hentet 29.04.19

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 oktober 2019.

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).