

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*:	ID2020_049
Metodens tittel:	ID2020_049 Tester som påviser “Programmed Death Ligand 1” (PD-L1) ved urotelialt karsinom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Phillip Kittel
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge A/S
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phillip.kittel@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>PD-L1 testing er et ledd i persontilpasset medisin og benyttes i utstrakt grad i flere tumortyper ved behandling med sjekkpunkthemmere rettet mot PD1 (f.eks nivolumab, pembrolizumab og cemiplimab) og PD-L1 (atezolizumab, avelumab og durvalumab). En verifisert PD-L1 test er viktig fordi den sier noe om sannsynligheten for at en pasient vil respondere på den tilhørende behandlingen. En spesifikk PD-L1 test sier kun noe om en forventet klinisk respons dersom den benyttes sammen med det medikamentet den er validert til bruk for. Det er ikke gitt at seleksjonen av pasienter vil være lik ved ulike antistoffer og den kan ikke benyttes for å si noe om forventet respons på et generelt grunnlag.</p> <p>Tabellen under viser et utvalg av eksisterende av PD1 og PD-L1 medikamenter og de respektive tester/plattformer som har blitt benyttet i kliniske studier.</p>

Test/antistoff-klon	Plattform	Behandling der testen er benyttet i kliniske studier for effekt
22C3 pharmDx	Dako/agilent	Pembrolizumab (MSD)
22C3 pharmDx	Dako/agilent	Cemiplimab (regeneron/Sanofi)
28-8 pharmDx	Dako/agilent	Nivolumab (BMS)
SP263 assay	Ventana	Durvalumab (Astra Zeneca)
SP142 assay	Ventana	Atezolizumab (Roche)
SP142 assay/22C3	Ventana	Avelumab (Pfizer/Merck)

For at en behandling med en sjekkpunkthemmer skal kunne svare til den den kliniske forventningen som en studie har vist innen en viss indikasjon, må behandling/virkningsmekanisme, antistoff-klon benyttet til PD-L1 testingen, test metodikk og skåringsalgoritme evalueres sammen. Dette må i tillegg benyttes på samme måte i klinisk praksis da dette er en forutsetning for å selektere samme antall og type pasient innenfor en kategori etter innføring av metoden. Om dette ikke gjennomføres vil man risikere at man under- eller overbehandler pasienter og følgelig ikke den optimale behandlingen for hver pasient. En slik generalisering strider imot prinsipper innenfor persontilpasset medisin.

Innenfor området 1L urotelialt karsinom vil innføring av metoden PD-L1 testing med SP142 dermed måtte sees i lys av studiene der denne antistoff-klonen er benyttet og innføres spesifikt for pasienter som skal selekteres for behandling med atezolizumab (for eksempel IMvigor130). SP142 testen kan ikke benyttes som en test på generelt grunnlag ved seleksjon av pasienter til annen PD1 eller PD-L1 sjekkpunkthemmer.

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 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: *Trippel-negativ brystkreft (TNBC):* I kombinasjon med nab-paklitaxel til behandling av voksne med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC hvor tumor har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.

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:

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

Beskriv kortfattet:

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: Når man står ovenfor et valg av hvilke pasienter som skal behandles med ulike skjekkpunkthemmere er først og fremst den godkjent indikasjonen av betydning. Videre er både virkningsmekanismen (anti-PD-1 eller PD-L1), men også antistoff-klonen og skåringsalgoritmen som er benyttet for å si noe om hvilke pasienter som responderer på de ulike behandlingene av betydning. De fire PD-L1 antistoff-klonene (SP142, 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx og SP263) har både ulik spesifisitet og sensitivitet og i tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffer på ulike plattformer (Dako og Ventana). Videre kan PD-L1 positivitet skåres på ulike måter (TPC, CPS og IC). Ved korrekt test til undersøkt behandling sikrer man persontilpasset behandling og størst mulig sannsynlighet for respons hos pasienten.

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:

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

Studiene som ligger til grunn for godkjenning av de ulike PD-1 og PD-L1 hammerne i ulike kreftformer har oftest ikke uttrykk av PD-L1 som en inklusjonsfaktor, men er en stratifiseringsfaktor eller inngår som del av en sub-gruppeanalyse. Dette både fordi man forsker på alternative og kanskje bedre biomarkører men også fordi man i visse kreftformer og/eller ved spesielle behandlings-kombinasjoner ser respons også i PD-L1 negative pasienter. Dette betyr at man i en klinisk studie vil være i stand til å vurdere effekt av et spesifikt medikament basert på graden av PD-L1 uttrykt målt ved hjelp av et spesifikk tilhørende PD-L1 antistoff test (SP142, 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx og SP263) sammen med den skåringsalgoritmen og plattformen som er benyttet i studien. Man kan skåre PD-L1 positivitet i tumorceller (TPS: tumor proportion score), ved en kombinasjon av immunceller og tumorceller (CPS: combined positive score) eller ved analyse av positive immunceller i tumor (IC: Immune-cell proportion score). Det finnes også to ulike plattformer hvor testing utføres (Ventana og Dako).

Dette kan eksemplifiseres for analyser gjennomført innenfor to områder hvor pembrolizumab er benyttet i dag:

1. NSCLC: PD-L1 testen 22C3 pharmDx er godkjent og klinisk verifisert som diagnostisk verktøy for pembrolizumab både på Dako men også Ventana plattform. I en analytisk sammenlikning av de fire PD-L1 testene (Blueprintstudien) fant man at andelen fargede tumor celler var tilsvarende ved bruk av 22C3, 28-8 og SP263, men at det ble detektert færre positive celler ved bruk av SP142 testen (Hirch et al. JTO 2016). Variabiliteten mellom de fire testene var også større dersom skåring av positive celler kun ble gjort på immunceller versus en algoritme der tumor celler ble skåret. Tilsvarende funn er der man ser at PD-L1 antistoff-klonen SP142 identifiserer forskjellig pasientpopulasjon sammenliknet med 22C3 er også gjort i andre studier (Rimm et al. JAMA 2017). PD-L1 uttrykk målt med SP142 i NSCLC kan dermed ikke brukes til å selektene pasienter aktuelle for behandling med pembrolizumab. I så tilfelle, er det stor risiko for å ende opp i en situasjon der pasienter ikke får identifisert PD-L1 positivitet (falske negative) og dermed vil disse pasienten ikke få den behandling det klinisk er vist at de vil respondere på (Hirch et al. JTO 2016).
2. HNSCC: I hode og hals kreft ser man også at valg av PD-L1 antistoff-klon er viktig for seleksjon av pasienter. 22C3 og 28-8 testene viser god analytisk korrelasjon for tumor skår sammenliknet med SP263, men lavere korrelasjon mellom SP263 og SP142 ble sett. Korrelasjonen var også lavere ved IC skåring (M Scott et al. Annals of oncology 2018) og foreller oss viktigheten av både PD-L1 klon og skåringsmetode. For seleksjon av pasienter for pembrolizumab behandling i HNSCC benyttes Dako22C3 og PD-L1 positivitet gjøres ved CPS skår i studiene og det samme er gjeldene i klinisk praksis.

I en nylig publisert multisenter studie der de fire PD-L1 klonene ble vurder i urotelialt karsinom (Schwamborn et al., 2019) fant man at alle de fire evaluerte testene var analytisk like for evaluering av PD-L1 testing ved IC skåring, men at kun tre (SP263, 22C3 og 28-8) var tilsvarende når tumor celler ble skåret.

Det er ulikheter, styrker og svakheter ved alle disse studiene, men helt overordnet kan vi si at alle studiene peker mot at SP142 ofte skiller seg fra de andre antistoffene ved en lavere sensitivitet og ikke vil selekterer de samme pasienten som de andre antistoffene gjør. Videre er skåringsalgoritmen av betydning da det er størst samsvar med SP142 ved bruk av IC skåring

i blærekreft og dette må vektlegges i evalueringen og implementeringen. MSD ønsker igjen å peke på at det er essensielt å benytte den samme testen, plattformen og skåringsalgoritmen som er benyttet i enhver relevant klinisk studie for å sikre at pasienter får adekvat behandling i forhold til den kliniske forventningen.

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:

MSD innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab). MSD ønsker å henvise FHI til forskjellene mellom de ulike metodene for PD-L1 testing.