

**Innspillskjema for legemidler**

**Opplysninger fra leverandør / produsent**

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet for innsending.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**

**Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):**

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2018_114/ID2019_029
Metodens tittel:	Larotrectinib (Vitrakvi) - revurdering

\*ID2016\_XX

Navn på leverandør / produsent:	Bayer AS, 911 268 647
Organisasjonsnummer:	
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Stivarga, Nexavar, Xofigo, Xarelto, Eylea, med flere
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Vebjørn Karlsen, <a href="mailto:vebjoernenger.karlsen@bayer.com">vebjoernenger.karlsen@bayer.com</a> , +47 98 85 08 62

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Nei
I så fall:
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse:
Godkjent indikasjon:

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? Nei
I så fall beskriv:

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Det er ikke flere leverandører
---

I så fall hvilke(n):

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

På oppfordring fra FHI supplerer Bayer AS her forslag om nasjonal metodevurdering av larotrectinib (Vitrakvi) med mer informasjon om diagnostikk:

I de kliniske studiene ble pasienter med NTRK genfusjoner identifisert vha. next-generation sequencing (NGS), fluorescence in-situ hybridization (FISH) eller reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). I tillegg kan man identifisere TRK proteiner vha. immunhistokjemi (IHC).

I tabllen under sees en oversikt over leverandører av NGS-hard ware og testing kit som kan brukes til å identifisere NTRK fusjonsgenpositiv kreft:

Vendor	Kit Name	Includes RNA	Gene fusion detection	
			NTRK	Unknown partners
			1, 2, and 3	
Illumina	TruSight Oncology 500 DNA/RNA Kit	✓	✓	✓
	TruSight Tumor 170	✓	✓	✓
	TruSight RNA Fusion Panel	✓	✓	✓
	TruSight RNA Pan-Cancer Panel	✓	✓	✓
Thermo Fischer	Oncomine Focus Assay, 318 Solution	✓	✓	✗
	Oncomine Comprehensive Assay v3	✓	✓	✗
	Oncomine Childhood Cancer Research Assay	✓	✓	✗

Archer	FusionPlex® Solid Tumor Kit	✓	✓	✓
	FusionPlex® Oncology Research Kit	✓	✓	✓
	FusionPlex® CTL Kit	✓	✓	✓

Screening med IHC er omtalt som en mulig tilnærming, men forutsetter på grunn av lav spesifisitet bekreftelse av diagnosen vha. NGS. Leverandører av IHC tester er listet i tabellen under.

Company	Antibody or Test	Classification/Specifics
Abcam	Anti-TrkA + TrkB + TrkC antibody [EPR18413]	RUO – TRK (pan). Recombinant rabbit mAb. Synthetic peptide within Human TrkC aa 800 to the C-terminus (phospho Y820) (C residue)
Abcam	Anti-TrkA + TrkB + TrkC antibody [EPR17341]	RUO – TRK (pan). Recombinant rabbit mAb. Synthetic peptide within Human TrkC aa 800 to the C-terminus
Cell Signaling Technologies	Trk (pan) (C17F1) Rabbit mAb #4609	RUO – TRK (pan) (C17F1) Rabbit mAb detects endogenous levels of total TRK protein. This antibody detects TRKA, TRKB and TRKC.
Roche Tissue Diagnostics/ Ventana	VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay	IVD/CE/IVD – VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay is intended for the immunohistochemical detection of the C-terminal region of the tropomyosin receptor kinase (TRK) proteins A, B and C, which is known to be conserved across wild-type and chimeric fusion proteins, in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) neoplastic tissues stained with BenchMark IHC/ISH instruments

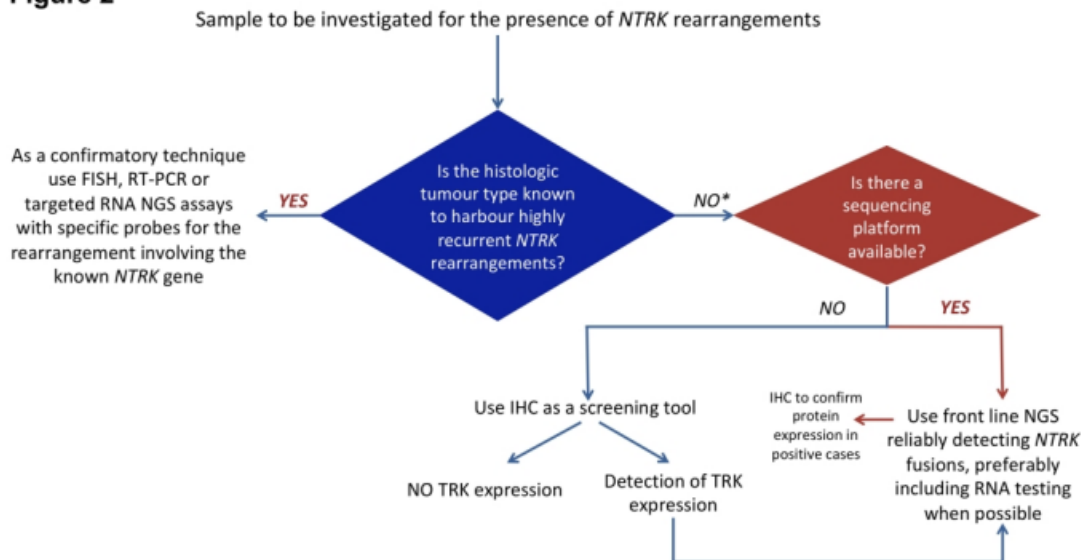
En nylig publisert ESMO anbefaling beskriver standardmetoder for å identifisere NTRK fusjoner i klinisk praksis (Marchiò et al):

NTRK-fusjoner har dukket opp som nye mål for kreftbehandling, da de effektivt hemmes av små molekylkinasehemmere som fører til varige svar på tvers av sykdomssteder. I lys av de mange partnerne som er involvert i NTRK1 / 2/3-fusjoner, er det viktig å utvikle optimale tilnærminger for påvisning av aktiverende NTRK1 / 2/3-fusionsgener. Hovedteknikkene anvendt for NTRK-fusjongsdeteksjon inkluderer immunhistokjemi, fluorescens in situ-hybridisering, RT-PCR og både RNA-basert og DNA-basert neste generasjons sekvensering. Hver teknikk har fordeler og begrensninger, og valget av analyser for screening og endelig diagnose bør også ta hensyn til ressursene og klinisk sammenheng. Det europeiske samfunnet for medisinsk onkologi (ESMO) Translational Research og Precision Medicine Working Group (TR og PM WG) lanserte et samarbeidsprosjekt for å gjennomgå tilgjengelige metoder for påvisning av NTRK-genfusjoner, deres potensielle applikasjoner og strategier for

implementering av en rasjonell tilnærming til påvisning av NTRK1 / 2/3 fusjionsgener i maligniteter hos mennesker.

Anbefalingene er oppsummert i figuren.

**Figure 2**



Kilde: C Marchiò, M Scaltriti, M Ladanyi, A J Iafrate, F Bibeau, M Dietel, J F Hechtman, T Troiani, F López-Rios, J -Y Douillard, F André, J S Reis-Filho, ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research, Annals of Oncology, , mdz204, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204>

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?  
 I så fall beskriv kortfattet: I dag er det ingen evidensbasert behandling for NTRK fusjionsgenpositiv kreft.

Øvrige kommentarer

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?  
 Ja

Interesser og eventuelle interessekonflikter  
 -til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet:

Bayer AS har sendt forslag om nasjonal metodevurdering av larotrectinib (Vitrakvi) og skal markedsføre produktet i Norge ved innvilget markedsføringstillatelse.

Sted, dato: Oslo, 05.07.19

Firmanavn: Bayer AS

Vebjørn Enger Karlsen

Navn