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):** [x] 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):** [x]

|  |
| --- |
| 1.Hvilken metode gjelder innspillet? |
| Metodens ID nummer\*: | ID2022\_003 |
| Metodens tittel: | Kombinasjonsbehandling med med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020\_XXX

|  |
| --- |
| 2. Opplysninger om den som gir innspill |
| Navn  | Hilde Enserink, Anne Lebesby Høeg |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | MSD Norge AS |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Anne\_lebesbyhoeg@merck.com /91392790 |

|  |
| --- |
| 3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle) |
| MSD foreslår spor B, ikke A, som metodeforslaget ID2022\_003 (Merk og Pfizer), dersom det aksepteres en forenklet reevaluering av Metoden ID2019\_065 avalumab+aksitinib som ble avslått i august 2020 (spor C). Innsenderne av metodeforslaget ID2022\_003 (Merk og Pfizer) har foreslått en revurdering av avelumab i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (1L aRCC) basert på studien JAVELIN Renal 101. Dette for å gi onkologer flere alternativer i verktøykassa for behandling av pasienter med avanseert RCC.MSD viser til tidligere metodevurdering og avslag for denne behandlingen der bla stor usikkerhet i totaloverlevelse var en hovedargumentene (ID2019\_065). MSD mener at følgende punkter er viktige i valg av metodeløpet: 1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsesdata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen
2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.
3. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

Basert på dette mener MSD at avelumab+aksitinib ikke kan plasseres rett i metodeløp A, men må gjennomgå en reel revurdering basert på en relativ effektvurdering. En evaluering i metodeløp B vil sikre at kliniske data støtter innføringen, ikke at metoden innføres basert på godkjennelse av andre behandlinger.Dersom Norge anbefaler denne kombinasjonen uten en grundigere metodevurdering vil det kunne stilles kritisk blikk fra pasienter og pårørende mot hvorvidt vi legger mest vekt på pris og ikke behandlingen med best dokumentert effekt.MSD ber om at det bestilles en evaluering i spor B for å sikre en god faglig dokumentasjon for en ny beslutning. |

**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 tiltakdet 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: Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Beslutningsforum har godkjent to indikasjoner for avelumab, i desember 2020 (ID2019\_010) samt i august 2021(ID2020\_083)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? (PICO) |
| 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: |

|  |
| --- |
| 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: NA |

|  |
| --- |
| 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 |
| Oppsummert foreslår MSD spor B, ikke A som metodeforslaget ID2022\_003 (Merk og Pfizer), dersom det bestilles en forenklet reevalueringen av Metoden ID2019\_065 avalumab+aksitinib. Grunnlaget for dette er:1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsesdata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen
2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.
3. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

Utdypende informasjon om disse punktene finnes under. 1. **JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsesdata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen**

Den åpne fase 3 studien, JAVELIN Renal 101, der avelumab i kombinasjon med aksitinib sammenliknes med sunitinib for tidligere ubehandlede pasienter med avansert RCC ble designet med to uavhengige primære endepunkter. De to endepunktene var progresjonsfri overlevlelse (PFS) per RECIST 1.1 og totalt overlevelse (OS) i PD-L1 positive svulster. Sekundære endepunkter var PFS per RECIST 1.1 og OS i total populasjonen. Ved første interim analyse (Juni 2018) (Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115) viste studien at avelumab+aksitinib hadde en fordelaktig PFS over sunitinib hos pasienter med PD-L1 positiv tumor med en median PFS 13,8 mnd vs 7.2 mnd; HR 0,61; 95% KI: 0,47–0,79; *P*<0.001). I total polulasjonen (sekundært endepunkt) var mPFS 13,8 mnd sammen liknet med 8,4 mnd for sunitinib (HR, 0,69; 95% KI, 0,56- 0,84; P<0.001). 63,3% av pasientene hadde en PD-L1 positiv tumor. Ved dette tidspunktet og en median oppfølgingstid for total overlevelse på 11,6 mnd og 10,7 mnd for kombinasjon og sunitinib, respektivt, hhv 37 og 44 pasienter dødt. Ved den andre planlagte interim analyse av JAVELIN Renal 101 studien (januar 2019, 19 mnd oppfølgning), viste resultatene at blant pasientene som var positive for PD-L1 var PFS signifikant bedre i kombinasjonen sammenliknet med sunitinib alene (HR 0,62, 95% KI: 0,490-0,777). **I IA2 viste resultatene at for PD-L1 positive pasienter var hasardraten for total overlevelse 0.83 (95% KI, 0,596–1,151) og var således ikke signifikant.** Ved interim analyse 3 (data cut off, April 2020) (Haanen J et al. Poster Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract [4574](https://meetinglibrary.asco.org/record/197420/abstract).; 2. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006>. Accessed June 10, 2021) ble en utforskende analyse av effektene presentert basert på prespesifiserte pasientgrupper, inklusivt IMDC risiko grupper, ECOG og PDL1 status. Total overlevelsen for alle pasienten i denne analysen viste en klinisk relevant forskjell, men resultatene var ikke signifikante i noen av pasientgruppen. Hasard raten for OS for alle pasienten var 0,79 (95% KI: 0,643-0,969). I tabellen under ser man at OS resultantene ikke er signifikante for noen av pasientgruppene.

|  |  |
| --- | --- |
| **Subgroup** | **OS HR (95% CI)** |
| All patients | 0.79 (0.64–0.97) |
| ECOG PS  |  |
| 0 | 0.77 (0.58–1.02) |
| 1 | 0.81 (0.60–1.09) |
| PD-L1 status |  |
| Positive | 0.82 (0.63–1.05) |
| Negative | 0.80 (0.55–1.17) |

*Tabellen viser OS for pre-spesifiserte subgrupper av pasienter i JAVELIN Renal 101 studien.*1. **Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.**

Resultatene fra orginal analysen, IA2 og IA3 (utforskende) fra JAVELIN Renal 101 studien, viser fortsatt ingen statistisk signifikant overlevelsesgevinst for kombinasjonen avalumab+aksitionib vs sunitinib. I den utforskende analysen (IA3) er OS verken statistisk signifikant for PD-L1 positive eller negative pasientene (se detaljert informasjon i seksjon 10). Som konsekvens av de manglende OS data av kombinasjonen er avelumba+aksitinib ikke ansett som tilstrekkelig godt dokumentert av internasjonale eksperter og ikke anbefalt som et behandlingsalternativ i internasjonale retningslinjer (ESMO: [eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (esmo.org)](https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3)og EAU: [EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma | Uroweb](https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/)) eller anbefalt i det norske PD-1/PD-L1 anbudet. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud. 1. **JAVELIN Renal 101 studien er designet studien til å lese av primært endepunkt (PFS/OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.**

Dersom vi sammenlikner studiedesign av JAVELIN Renal 101 studien med Keynote 426 studien der pembrolizumab kombineres med aksitinib ser vi at design av studien er ganske lik. Den store forskjellen mellom studiene er at JAVELIN Renal 101 er designet for å lese av de primære endepunktene PFS og OS i pasientgruppen som er positive for PD-L1 mens KN426 er designet for å lese av resultatene i hele pasientgruppen. Avelumab+aksitinib viser en signifikant bedre PFS vs sunitinib, men den totale overlevelsen er ikke statistisk signifikant. Til slutt, i metodeforslaget ID2022\_003 (Merk og Pfizer) nevnes det også at norsk klinisk praksis har endret seg. Selv om kanskje norsk klinisk praksis er i ferd med å endre seg der nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er anbudsvinner for 1L aRCC, har dataunderlaget fra JAVELIN Renal 101 som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen av avelumab i kombinasjon med aksitinib (evaluering ID2019\_065) ikke endret seg (Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115, T. K. Choueiri et al. Annals of oncology, Haanen J et al. Poster Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract [4574](https://meetinglibrary.asco.org/record/197420/abstract)). Den store usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelsen, som ble trukket fram i det originale avslaget, er således fortsatt til stede. Det eneste som er endret er en eventuell pris på avelumab.  |

|  |
| --- |
| **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:Hilde Enserink og Anne Lebesby Høeg er ansatt i MSD Norge AS, som er leverandør for legemidlet Keytruda (pembrolizumab) |