

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*:	ID2023_090
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Søren Toksvig Klitkou
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD (Norge) AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Soren.klitkou@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Søknad om forenkling av bestilling for ID2023_090, sammen med ID2023_096. MSD vil med dette brevet be Bestillerforum vurdere om metodevurderingene for ID2023_090 og ID2023_096 kan løses i samme oppdrag med deskriptiv utredning av prioriteringskriteriene som allerede angitt for ID2023_096.

Indikasjonen i ID2023_090 dekker HER-2 **positiv** metastatisk gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. For den HER-2 positive histologien som dekkes av ID2023_090 har Bestillerforum den 11. desember 2023 bedt om metodevurdering med kostnad-nytte analyse. For HER-2 **negativ** kreft i samme indikasjon (ID2023_096) har Bestillerforum den 22.01.2024 bestilt en metodevurdering med deskriptiv utredning av prioriteringskriteriene.

En felles utredning av HER-2 positiv og negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne hvis tumor uttrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$ vil dekke begge histologier for samme sykdom.

De kliniske resultatene for studiene som ligger til grunn (Keynote-811 HER-2 positiv og Keynote-859 HER-2 negativ magekreft) anses av MSD som jevnbyrdige og dekker tumorer med samme uttrykk av PD-L1 $CPS \geq 1$. MSD legger ved de to siste studiepublikasjonene fra høsten 2023 som saksunderlag for vurderingen MSD ber om i Nye metoder, slik at vurderingen kan gjøres på et omforent grunnlag. (1, 2)

MSD anser at det kan være forenkende for saksbehandling hos Direktoratet for medisinske produkter at sakene ID2023_090 og ID2023_096 utredes sammen.

De to indikasjonene har ordlyd:

ID2023_090 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 **positiv** gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$.

ID2023_096 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 **negativ** gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$.

Forslag til ny tekst for utredning:

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi (og trastuzumab ved HER2-positiv tumor) til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$.

Referanser:

1. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et. al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-208.
2. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et. al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023 Nov 1;24(11):1181-95.

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?

Keytruda er allerede godkjent i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 , se saksnummer ID2021_030 og beslutning i Beslutningsforum for nye metoder den 29.08.2022.

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

Beskriv kortfattet:

Metoden (pembrolizumab) gjelder i kombinasjon med generisk kjemoterapi. For pasienter med HER-2 positiv tumor er indikasjonen for behandling i kombinasjon også med trastuzumab. De to studiene som ligger til grunn (KN-811 og KN859) dekker begge typer av HER-2 histologi (+/-) og omfatter samme cut-off for PD-L1 uttrykk med CPS ≥ 1 . Pasientene begge i studiene er voksne med lokalavansert eller metastatisk gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom, inklusjonskriterier for studiene var like for alle parameterne unntatt biomarkør uttrykk (HER2).

MSD har i de to anmodningsskjemaene for ID2023_090 og ID2023_096 antatt følgende om pasientgruppen:

I 2022 ble 494 tilfeller av gastrisk kreft eller kreft i gastroøsofageal overgang registrert i Norge, inklusive 116 pasienter med metastatisk sykdom og 118 pasienter med regional spredning ved diagnose. (3) 95 % av maligne svulster i magesekken er adenokarsinomer. (4) Det finnes ingen studier som viser prevalens av HER2-positiv gastrisk kreft i Norge, men data fra en meta-analyse peker på at 18 % av pasientene kan ha HER-2 positiv tumor og omvendt at 82% av pasientene kan ha en HER-2 negativ tumor. (5)

De fleste pasienter med gastrisk kreft har PD-L1 uttrykk. I studiene var det 84% av pasientene som hadde CPS ≥ 1 i Keynote-811 for HER-2 positiv kreft og 78% av pasientene i Keynote-859 for HER-2 negativ kreft. (1, 2).

HER-2 positiv tumor: For HER-2 positiv tumor regner MSD med at ca. 34 pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-positiv gastrisk eller gastroøsofageal adenokarsinom med PD-L1 uttrykk CPS ≥ 1 vil kunne være egnet for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab, trastuzumab og kjemoterapi i året.

HER-2 negativ tumor: For segmentet CPS ≥ 1 til CPS < 5 regner MSD med omtrent 30 pasienter. Dette er det nye pasientvolumet utover eksisterende kombinasjonsbehandling med nivolumab for CPS ≥ 5 og med pembrolizumab for CPS ≥ 10 .

Referanser:

3. Statistikkbank, Kreftregisteret sb.kreftregisteret.no Sist besøkt 25.08.2023

4. Kreft i magesekken – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert: 05.06.2023
5. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. J Cancer. 2012;3:137-44.

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

Alternativer til kombinasjonsbehandling med pembrolizumab kan for omsøkte indikasjoner være:

- Dagens behandling med kjemoterapi og eventuelt trastuzumab
- Kombinasjonsbehandling med nivolumab (og kjemoterapi) hvis tumor uttrykker CPS \geq 5 og tumor er HER-2 negativt.
- Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (og kjemoterapi) hvis tumor uttrykker CPS \geq 10 og tumor er lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret

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

Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab tar for gjeldende indikasjoner sikte på livsforlengende tiltak for pasienter med metastatisk kreft. Behandling kan også medføre endret helse relatert livskvalitet samt bivirkninger som følge av behandling.

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:
Ikke relevant

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

Måned for MT for indikasjonsutvidelsene var august 2023 for HER2-positiv histologi (Keynote-811, [EMA/H/C/3820/II/0133](#)) og november 2023 for og for HER2-negativ histologi (Keynote-859, [EMA/H/C/3820/II/0135](#)).

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:

Ansatt i MSD (Norge) AS som markedsfører Keytruda