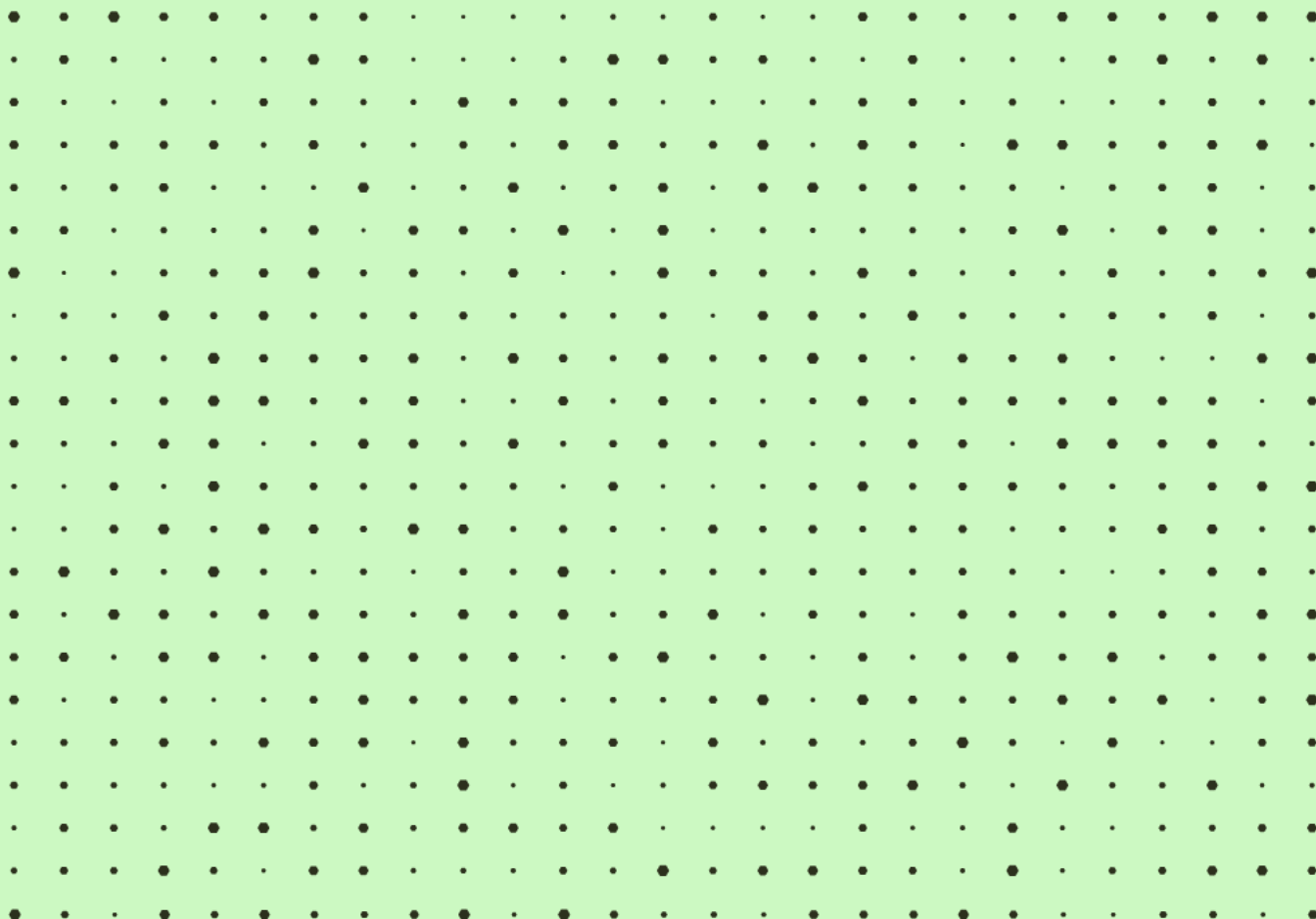


Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Tepotinib (Tepmetko)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

18.12.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Tepmetko (tepotinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av tepotinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tepotinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av tepotinib i behandlingsalgoritmen, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_084: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Merck
Preparat	Tepmetko
Virkestoff	Tepotinib
ATC-kode	L01EX21
Aktuell indikasjon	Tepmetko som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
Virkningsmekanisme	MET-proteinet er en reseptor tyrosinkinase (RTK) som er involvert i cellevekst. Hos pasienter med NSCLC og med «METex14-skiping» mutasjon dannes en unormal form av MET-proteinet, noe som gjør at kreftcellene deler seg og vokser ukontrollert. Tepotinib er en RTK hemmer som binder seg til den unormale formen av MET-proteinet og blokkerer aktiviteten. På den måten kan tepotinib bremse veksten og spredningen av kreften.
Dosering	Anbefalt dose er 450 mg tepotinib (2 tabletter) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk nytte er observert.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	DMP har vurdert at dokumentasjonen som ligger til grunn for relativ effekt ikke er tilstrekkelig for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse. Det presenteres en budsjettkonsekvensanalyse, samt kostnadsestimater for tepotinib, relevant komparator og andre målrettede behandlinger ved mutert NSCLC i andre linje eller senere som er metodevurdert av DMP og hvor beslutning i Nye Metoder foreligger.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	
Om sykdommen	I 2024 ble det registrert 3 396 nye tilfeller av lungekreft i Norge (1). Den nasjonale overlevelsesraten har tredoblet seg siden århundreskiftet, og 5-års relativ overlevelse ligger nå på 32 %. NSCLC utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, hvor adenokarsinom (ikke-plateepitel) er den vanligste undergruppen og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 % av tilfellene. Basert på litteratur antar Merck at omtrent 3 % av NSCLC pasientene vil ha METex14 skipping mutasjon.
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene legger DMP til grunn at 25 nye pasienter årlig er aktuelle for behandling med tepotinib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Andrelinjebehandling er kjemoterapi for disse pasientene. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil pasienter med adenokarsinom (ikke-plateepitel) behandles med docetaxel, mens pasienter med plateepitelkarsinom behandles med karboplatin/vinorelbin. Fagekspertene bekrefter at METex14 skipping mutasjoner inngår som en del av dagens testpanel for pasienter med nydiagnostisert NSCLC.
Plassering av tepotinib i behandlingsalgoritmen	Hvis metoden innføres mener de rekrutterte fagekspertene at den sannsynligvis erstatter dagens andrelinjebehandling med kjemoterapi, alternativt forskyver kjemoterapi til en senere linje.

Helseøkonomisk analyse

Merck har sendt inn dokumentasjon til en helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY) i henhold til aktuell bestilling. Innsendt dokumentasjonen som ligger til grunn for relativ effekt er basert på en indirekte sammenligning. DMP har vurdert at den indirekte sammenligningen har betydelig risiko for skjevhet i resultatene grunnet forskjeller i pasientpopulasjoner, bl.a. fordi METex14 skipping status ikke er kjent i komparatorstudien. DMP mener derfor at det ikke foreligger pålitelige data for relativ effekt i aktuell pasientpopulasjon som kan informere en kostnad-per-QALY analyse, og har følgelig ikke vurdert eller validert den innsendte helseøkonomiske analysen. Det presenteres imidlertid en kostnadssammenligning for tepotinib mot relevant komparator og andre behandlinger som er metodevurdert av DMP og besluttet av Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC, samt budsjettkonsekvenser.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av tepotinib er dokumentert i den enarmede, fase 2 studien VISON som inkluderte pasienter med avansert NSCLC og med METex14 skipping mutasjoner som hadde mottatt tidligere systemisk behandling. Det er denne studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Studien inkluderte 149 pasienter som omfattes av godkjent indikasjonsordlyd, dvs. kun pasienter som har mottatt tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. De medisinske fagekspertene rekruttert av RHFene til metodevurderingen bekrefter at studiepopulasjonen i all hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene mener DMP at relevant komparator er kjemoterapi. Hos hovedandelen av pasientpopulasjonen, dvs. pasienter med adenokarsinom (ikke-plateepitel) er dette docetaxel. For pasienter med plateepitelkarsinom vil karboplatin/vinorelbin være relevant. DMP har benyttet seg av docetaxel som kostnadsestimat for kjemoterapi. Fagekspertene bekrefter også

her at studiepopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis mhp. andel med adenokarsinom og plateepitelkarsinom (hhv. 81,2 % og 10,7 %). Kreftregisteret rapporterer at 50-60 % av NSCLC tilfellene i norsk klinisk praksis vil være adenokarsinom mens plateepitel utgjør omtrent 25 %, men fageksepertene påpeker at det ikke gjøres rutinemessig NGS på plateepitel per i dag så denne andelen er noe usikker.

Median oppfølgingstid fra datakutt november 2022 var 32,6 måneder. 45 % av pasientene oppnådde bekreftet objektiv responsrate (ORR, primært utfallsmål) med en median varighet av respons (mDOR) på 12,6 (95 % KI: 9,5-18,5) måneder. Både PFS og OS data er modne med en dokumentert median PFS på 11,0 (95 % KI: 8,2-13,7) måneder og 84 (56,4 %) hendelser. Ved samme datakutt var median totaloverlevelse 19,3 måneder (95 % KI: 15,6 – 22,3) og 102 (68,5 %) pasienter hadde hatt en OS hendelse. Oppdaterte OS data ($\geq$ 3-års oppfølging, datakutt mai 2024) rapporterer median OS på 19,3 (95 % KI: 15,6 – 21) måneder og 77,2 % hendelser.

De vanligste uønskede hendelsene ($\geq$ 20 %) ved behandling med tepotinib ved anbefalt dose var ødem (81,5 %), hovedsakelig perifert ødem (72,5 %), hypoalbuminemi (32,9 %), kvalme (31,0 %), økt kreatinin (29,1 %) og diaré (28,8 %). De vanligste alvorlige bivirkningene som oppsto hos $\geq$ 1 % av pasientene var perifert ødem (3,2 %), generalisert ødem (1,9 %) og interstitiell lungesykdom (ILD) (1,0 %).

I den uankrede indirekte sammenligningen (MAIC) som Merck har lagt til grunn for å etablere relativ effekt av tepotinib sammenlignet med docetaksel, er VISION sammenlignet med docetaksel-armen fra REVEL-studien. REVEL-studien er en randomisert fase 3 studie som inkluderte pasienter med metastatisk plateepitel eller ikke-plateepitel NSCLC med sykdomsprogresjon under eller etter en platinabasert behandling. Det er vesentlige forskjeller i studiedesign mellom de to studiene. Kjente prognostiske faktorer som alder, kjønn og røykehistorie var forskjellige. Begge studiene rapporterte på disse parameterne og justering (matching) av disse samt flere andre var derfor mulig. Samtidig medførte justeringen en betydelig reduksjon i den effektive størrelsen på pasientpopulasjonen (ESS); fra 149 pasienter til 26,7 pasienter i den vektete tepotinib-armen. En annen utfordringen med den indirekte sammenligningen er at mens VISION kun inkluderte pasienter med METekson14 skipping mutasjon, var ikke dette et inklusjonskriterium i REVEL studien, og andelen pasienter med denne genetiske endringen er ukjent. Dette betyr at REVEL-studien ikke kan informere om prognosen for pasienter med METex14 skipping mutasjon som behandles med dagens standardbehandling. Dette er en stor svakhet og til hinder for å kvantifisere den relative effekten av tepotinib for aktuell pasientpopulasjon. Samtidig kommenterer de rekrutterte medisinske fagekspertene på gode effekt- og toksistetsdata fra VISION studien og mener at effektdataene er bedre enn det man forventer for behandling med docetaksel i andre linje avansert NSCLC. I tillegg beskriver fagekspertene et stort og udekket klinisk behov for metoden, og en av fagekspertene trekker frem erfaring med dårlig prognose på dagens standardbehandling for denne pasientgruppen.

Merck har gjennomført et systematisk litteratursøk, blant annet for å undersøke den prognostiske verdien av METex14 skipping mutasjon. De identifiserte studiene peker i ulike retninger og det er, basert på disse, ikke mulig å konkludere på METex14 skipping mutasjon sin rolle som prognostisk faktor i avansert NSCLC.

Tepotinib administreres som tabletter pasientene kan ta hjemme, mens docetaksel administreres som intravenøs infusjon hver 3. uke på sykehus. En eventuell innføring av tepotinib vil derfor gi en alternativ administrasjon som er mer gunstig for pasientene.

Ressursbruk

Basert på anbefalt dosering i preparatomtalen er legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tepotinib om lag 80 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Ett år med behandling koster

omtrent 1 million NOK. Det er ikke tatt hensyn til relativ doseintensitet eller behandlingsvarighet. I VISION ble det rapportert en relativ doseintensitet på 81,3 % og en median behandlingsvarighet på 11 måneder. Følgelig vil de reelle kostnadene være lavere.

For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere, og hvor det foreligger en beslutning om bruk i nye metoder. Behandling med docetaxel er en billig behandling med neglisjerbare kostnader i denne sammenhengen og en bredere kostnadssammenstilling av behandling ved avansert NSCLC vil derfor være relevant å skjele til for et mer balansert kostnadsbilde. Det presiseres at legemidlene som er trukket frem ikke er komparatorer. Legemidlene har ulikt dokumentasjonsgrunnlag, ulik virkningsmekanisme, kan ha ulik effekt, og de relevante pasientpopulasjonene kan ha ulik prognose, i tillegg til at den dokumenterte behandlingsvarigheten for de ulike legemidlene er ulik. Fremstillingen har ikke tatt hensyn til disse ulikhetene, men er kun ment å gi et generelt bilde av kostnadsnivået for de ulike behandlingene. Legemiddelkostnader basert på maksimal AUP uten merverdiavgift varierer fra om lag 50 000 NOK til om lag 125 000 NOK per måned for de ulike behandlingene, med tepotinib i øvre prissjikt. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgraden ved aktuell sykdom.

Avansert NSCLC er en alvorlig sykdom. Relativ overlevelse av lungekreft ved 5 år etter diagnose i Norge er rapportert til å være 26 % i stadium III og 9 % i stadium IV (1).

DMP har i tidligere metodevurderinger vurdert alvorlighetsgraden for 2. linjebehandlinger ved NSCLC: I en metodevurdering av PD-1 positiv sykdom (2), og en metodevurdering ved BRAF V600 mutert sykdom (3), gjengis absolutt prognosetap på henholdsvis 15 og 15,5 QALYS for aktuell pasientpopulasjon behandlet med kjemoterapi (henholdsvis docetaxel og pemetreksed). Det er ikke kjent om pasientpopulasjonene er sammenlignbare med aktuell populasjon når det gjelder forventet prognose med dagens standardbehandling, da det foreligger lite informasjon om prognose av de respektive mutasjonene sammenlignet med METekson14 skipping mutasjon. I begge de nevnte metodevurderingene ble det tatt utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 63-64 år. Pasienter aktuelle for behandling med tepotinib forventes å være 70 år, som er høyere enn lagt til grunn i de to metodevurderingene, og også høyere enn i metodevurderinger av annen målrettet behandling ved mutert NSCLC. Dette taler for at alvorlighetsgraden vil være lavere for aktuelle pasienter i denne metodevurderingen. Samtidig vet vi ikke hvordan prognosen vil påvirke alvorlighetsgraden hos aktuelle pasienter.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk tepotinib ved behandling av NSCLC vil være om lag 30 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 26 pasienter vil behandles med tepotinib i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. For legemiddelkostnader er det tatt hensyn til behandlingsvarighet og relativ doseintensitet. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Usikkerhet

Det foreligger ikke konklusiv informasjon om prognose av METekson14 mutert NSCLC sammenlignet med en umutert populasjon. En av de rekrutterte fagekspertene har også kommentert dette, mens en annen fagekspert har kommentert at METex14 skipping ikke er en prognostisk faktor, men at den kan prediktere sjanse for effekt av tepotinib.

Det er en svakhet at VISION er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av tepotinib opp mot dagens standardbehandling. Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS, og uten kontrollgruppe fremstår studieresultatene uten relevant kontekst.

Den uavklarte rollen av METex14 skipping mutasjon som prognostisk faktor samt at det ikke er mulig å kvantifisere den relative effektstørrelsen, medfører usikkerhet knyttet til den faktiske størrelsen på relativ effekt og med det den kliniske verdien av de rapporterte dataene for tepotinib i aktuell populasjon.

I rapporten fra EMA (EPAR, (4)) beskrives en pågående registerstudie som er planlagt rapportert i 2028. Studien vil samle inn OS-data fra pasienter med METex14 NSCLC-mutasjoner behandlet med standard behandling eller tepotinib. Registerdata vil bli analysert som en ikke-intervensjon ekstern kontrollstudie til VISION, samt en komparativ effekt- og sikkerhetsstudie på tepotinib versus beste tilgjengelige behandling. Det er sannsynlig at resultatene fra denne studien vil kunne bidra med støttende data og kontekstualisere effektresultatene fra VISION studien.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Helseøkonomisk analyse	4
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	4
Innholdsfortegnelse	8
Liste over tabeller.....	10
Liste over figurer.....	11
Logg	12
Forkortelser	13
1. Bakgrunn	15
1.1 Oversikt over oppdraget.....	15
1.1.1 Intervensjon.....	15
1.1.2 Oppdragsramme	15
1.1.3 Endring av oppdragsrammen.....	16
1.2 Avansert NSCLC med METex14 skipping mutasjoner	16
1.3 Behandling av avansert NSCLC med METex14 skipping mutasjoner i norsk klinisk praksis	17
1.4 Forventet plassering av tepotinib i norsk klinisk praksis	17
2. Klinisk evidensgrunnlag	18
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.1.1 DMPs vurdering.....	18
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	18
2.2.1 DMPs vurdering.....	20
2.2.2 Indirekte sammenligning av inkluderte studier.....	20
2.2.3 DMPs vurdering.....	21
2.3 Resultater	22
2.3.1 Effekt	22
2.3.2 DMPs vurdering.....	24
2.3.3 Uønskede hendelser	24
3. Økonomi.....	25
3.1 Legemiddelkostnader	26
3.2 Budsjettkonsekvenser	27
3.2.1 Estimert av antall pasienter aktuell for behandling med tepotinib ved ikke-småcellet lungekreft i Norge	27
3.2.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient	28
3.2.3 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	29
Referanser	31

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	32
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	33

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	15
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	16
Tabell 3. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen	19
Tabell 4. Oversikt over REVEL studien (8, 9)	19
Tabell 5. Pasientkarakteristika før og etter vektig for tepotinib sammenlignet med docetaxel armen i REVEL studien (kilde: innsendt dokumentasjon).	21
Tabell 6. Effektdata fra VISION studien og innsendt dokumentasjon, dvs. populasjon som omfattes av MT (pasienter som tidligere har mottatt systemisk behandling)	22
Tabell 7: Oversikt over målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere, som er vurdert i Nye Metoder	25
Tabell 8: Pakninger og legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva) for preparatene som inngår i kostnadssammenligningen.	26
Tabell 9: Oppsummering av forenklete legemiddelkostnader (maksimal AUP uten mva.) ved behandling med tepotinib, aktuell komparator docetaxel og andre innførte legemidler ved målrettet behandling av mutert NSCLC	27
Tabell 10: Oppsummering over Merck sine beregninger av pasienter aktuelle for behandling med tepotinib fra år 2024	28
Tabell 11. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	28
Tabell 12. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for tepotinib og docetaxel. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	29
Tabell 13. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tepotinib til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	30

Liste over figurer

Figur 1. DOR (A), B: PFS (B) og OS (C) kurver ved datakutt mai 2024 (innsendt dokumentasjon). Rosa kurver er for pasienter som er behandlingsnaive (omfattes ikke av MT), mens grønne kurver er for pasienter som tidligere har mottatt behandling (MT populasjon/populasjon relevant for denne metodevurderingen).	23
Figur 2: Behandlingsvarighet fra studien (KM) sammen med modellert behandlingsvarighet (lognormal) av tepotinib	29

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	16-02-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-06-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-09-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	21-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	13-8-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-09-2025
Rapport ferdigstilt	18-12-2025
Total tid hos DMP ¹	92 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	10 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	82 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DOR	Varighet av respons
DMP	Direktoratet for medisinske produktet
EMA	Det Europeiske Legemiddelbyrået
EPAR	European Public Assessment Report
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
MAIC	Uankret indirekte sammenligning
METex14 skipping	mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14
MT	Maretsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Ikke småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSW	Propensity score weighting
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SLR	Systematisk litteratursøk

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Øystein Fløtten	Helse Vest
Maria Moksnes Bjaanæs	Helse Sør-Øst
Tesfaye Madebo	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av metoden i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Solveig Bryn	Saksutreder	Rådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tepotinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Tepotinib (Tepmetko)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Tepmetko som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for tepotinib	Ingen
Virkningsmekanisme	MET-proteinet er en reseptor tyrosinkinase (RTK) som er involvert i cellevekst. Hos pasienter med NSCLC og med «METex14-skipping» dannes en unormal form av MET-proteinet, noe som gjør at kreftcellene deler seg og vokser ukontrollert. Tepotinib er en RTK hemmer som binder seg til den unormale formen av MET-proteinet og blokkerer aktiviteten. På den måten kan tepotinib bremse veksten og spredningen av kreften.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er 450 mg tepotinib (2 tabletter) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk nytte er observert.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 16-02-2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2021_084 Tepotinib (Tepmetko) i monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
Analysetype(r)	Bestilt: Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse
PICO i innsendt dokumentasjon	
	Beskrivelse
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon
Intervensjon	Tepotinib
Komparator	Docetaxsel
Utfallsmål	PFS; OS; livskvalitet

Innsendt dokumentasjon fra Merck baserer seg på en uankret indirekte sammenligning (Matching Adjusted Indirect Comparison; MAIC) av VISION studien, som er en enarmet fase 2 studie som ligger til grunn for MT for tepotinib, og docetaxsel som er komparatoramen i fase 3 studien REVEL (5).

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

DMP har vurdert at dokumentasjonen for relativ effekt som ligger til grunn for metodevurderingen (MAIC) ikke er tilstrekkelig for en kostnad-per-QALY analyse og har følgelig ikke vurdert eller validert den innsendte helseøkonomiske analysen. Det presenteres imidlertid en kostnadssammenligning av tepotinib mot relevant komparator og annen målrettet behandling ved mutert, avansert NSCLC som kan være relevant å se til, samt budsjettkonsekvenser.

1.2 Avansert NSCLC med METex14 skipping mutasjoner

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2024 ble det registrert 3 396 nye tilfeller av lungekreft i Norge (1). Den nasjonale overlevelsesraten har tredoblet seg siden århundreskiftet, og 5-års relativ overlevelse ligger nå på 32 %. Median alder ved diagnose er i Norge omtrent 74 år både for kvinner og menn (1). Lungekreft er først og fremst et resultat av dagens og tidligere års røykevaner.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper. Adenokarsinom er den vanligste typen av NSCLC, og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 %, og en rekke sjeldnere typer karsinomer (6).

NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på kreftfremmende genforandringer (dvs. drivermutasjoner). Det finnes i dag tilgjengelig målrettet behandling for flere drivermutasjoner (EGFR, ALK, Ros1, BRAF, NTRK, RET) og identifisering av mutasjoner ved molekylærpatologisk undersøkelse skal gjøres på alle pasienter med NSCLC utenom plateepitelkarsinom-gruppen. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget bekrefter at METex14 skipping mutasjoner inngår som en del av dagens testpanel for pasienter med nydiagnostisert NSCLC.

Basert på litteraturen antar Merck at omtrent 3 % av NSCLC pasientene vil ha METex14 skipping mutasjon. Basert på antagelsene til Merck og innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene legger DMP til grunn at 25 nye pasienter per år er aktuelle for behandling med tepotinib.

1.3 Behandling av avansert NSCLC med METex14 skipping mutasjoner i norsk klinisk praksis

Behandling av lungekreft er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram, senest revidert i oktober 2025 (6). For avansert NSCLC er kurativ behandling som regel ikke mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

Mutasjonsstatus og biomarkøren PD-L1 har betydning for behandlingsvalg ved avansert NSCLC, og PD-L1 analyse av svulsten bør derfor foreligge før behandlingsstart i tillegg til mutasjonsanalyse. Per i dag er det ingen målrettet behandling i førstelinje for NSCLC pasienter med METex14 skipping mutasjoner og de medisinske fagekspertene som har gitt innspill til metodevurderingen bekrefter at behandlingen er som for pasienter med ikke-mutert NSCLC. I norsk klinisk praksis er førstelinjebehandling av avansert, ikke-mutert NSCLC immunterapi gitt sammen med kjemoterapi, alternativt immunterapi som monoterapi ved høyt PD-L1-uttrykk eller uavhengig av kjemoterapi dersom PD-L1 uttrykk er ukjent (6). Handlingsprogrammet beskriver videre: «*Pasienter med MET ekson 14-skippingmutasjoner synes å ha lavere respons på immunterapi enn ikke-MET-mutert ikke-småcellet lungekreft, uavhengig av PD-L1-uttrykksnivå, og bør derfor neppe behandles med immunterapi alene*». De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget bekrefter dette og forteller at for disse pasientene vil førstelinjebehandling være immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi. Denne kombinasjonen gis uavhengig av type histologi, men valg av kjemoterapi vil variere avhengig av histologi ifølge fagekspertene. For adenokarsinom gis kjemoterapikombinasjonen karboplatin + pemetrexed og for plateepitelkarsinom gis karboplatin + paklitaksel. Begge i kombinasjon med PD1-hemmer.

Andrelinjebehandling er kjemoterapi for disse pasientene. Ifølge de rekrutterte fagekspertene vil pasienter med adenokarsinom behandles med docetaksel, mens pasienter med plateepitelkarsinom behandles med karboplatin/vinorelbin.

1.4 Forventet plassering av tepotinib i norsk klinisk praksis

Tepotinib har MT- til behandling av avansert NSCLC i pasienter med METex14 skipping mutasjon og etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Hvis metoden innføres mener de rekrutterte fagekspertene at den sannsynligvis vil erstatte dagens andrelinjebehandling med kjemoterapi, som er docetaksel for adenokarsinom og karboplatin/vinorelbin for plateepitelkarsinom, alternativt forskyve kjemoterapi til en senere linje.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at både docetaksel (i adenokarsinom) og karboplatin/vinorelbin (plateepitelkarsinom) er relevante komparatorer, og bruk avhenger av histologi. Adenokarsinom (50-60 %) dominerer slik at docetaksel vil være den komparatoren som er mest relevant.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

EMA har vurdert at tepotinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med avansert NSCLC med mutasjoner som fører til METex14skipping, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Merck har gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) i relevante databaser med oppdatert søk utført september 2025. Søket inkluderte alle typer longitudinale studier med voksne pasienter med NSCLC og METex skipping mutasjoner som hadde mottatt tidligere systemisk behandling. Intervensjon i søket var MET-hemmere, kjemoterapi og immunterapi og komparator var alle typer systemisk behandling, støttebehandling eller ingen behandling.

Merck vurderer docetaksel som en relevant komparator og som tidligere beskrevet er dette også i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene for behandling av adenomkarsinom i andre linje. Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom tepotinib og docetaksel. I denne sammenheng ble REVEL studien identifisert og vurdert som relevant. REVEL er en global fase 3 studie som studerte effekt og sikkerhet av ramucirumab og docetaksel sammenlignet med docetaksel alene i pasienter med NSCLC som hadde mottatt førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. I kapittel 2.2 presenteres VISION og REVEL studiene som ligger til grunn for Merck sin kvantifisering av relativ effekt mellom tepotinib og docetaksel.

2.1.1 DMPs vurdering

Et av formålene med SLR var å bestemme den prognostiske verdien av METex14 skipping mutasjon versus umutert i relevante studier. Mens noen studier indikerte at METex14 skipping mutasjon kan være en negativ prognostisk faktor, var resultatet fra de fleste RWD-analyser at det ikke var noen signifikant forskjell sammenlignet med andre mutasjoner. De rekrutterte medisinske fagekspertene er heller ikke helt enige i dens rolle som prognostisk faktor, og en av fagekspertene peker i tillegg på at METex14 skipping mutasjon kan prediktere sjanse for effekt av tepotinib. Basert på dette mener DMP det ikke er mulig å konkludere på den prognostiske verdien av METex14 skipping mutasjon sett i sammenheng med totalpopulasjonen av pasienter med avansert NSCLC.

Merck har også levert indirekte analyser mot historiske kontrollarmer basert på flere ikke-intervensjonsstudier som inkluderte pasienter med NSCLC. Komparator var kjemoterapi eller immunterapi. DMP har ikke vurdert disse inngående, men påpeker at det er klare utfordringer blant annet knyttet til OS data for begge sammenligningene som skyldes at pasientene hadde mottatt påfølgende behandling og påvirkning av denne er usikker. Metodevurderingsmyndighetene i Sverige har ikke godtatt disse sammenligningene i sin metodevurdering og vurderte at docetaksel alene var den mest relevante komparatoren for en indirekte sammenligning.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er VISION, en enarmet fase II studie med tepotinib. Komparatorarmen i REVEL studien er benyttet i den indirekte sammenligningen for å etablere relativ effekt. Studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

VISION studien	
Studie ID	NCT02864992
Design	Enarmet fase II studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studien inkluderte pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC - alle histologier med METex14 skipping mutasjoner. Pasientene måtte ha ECOG PS status 0-1 og kunne være behandlingsnaive eller ha mottatt inntil 2 linjer tidligere systemiske behandlinger. Pasienter med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) aktiverende forandringer ble ekskludert, samt pasienter med aktive/ukontrollerte hjernemetastaser. N = 313 totalt. <u>149 pasienter</u> omfattes av godkjent indikasjonsordlyd, dvs. pasienter som har mottatt tidligere systemisk behandling. <u>Viktige baselinekarakteristika</u> • Median alder 70,8 år • 74,5 % ≥ 65 år • 47,7 % menn og 52,3 % kvinner • 55,7 % var hvite og 37,6 % asiatiske • 24,2 % med ECOG 0 og 75,8 % ECOG 1 • 53 % hadde aldri røykt mens 40,9 % var tidligere røykere • 81,2 % hadde histologi ikke-plateepitel (adenokarsinom), 10,7 % hadde histologi plateepitel og 2 % histologi sarkomatoid • 95,3 % hadde metastatisk/stadium 4 sykdom
Intervensjon	Anbefalt dose er 450 mg tepotinib (2 tabletter) én gang daglig. Behandling skal fortsette så lenge klinisk nytte er observert.
Primært endepunkt	Bekreftet objektiv respons (OR; fullstendig respons eller delvis respons) i henhold til RECIST v1.1 og evaluert av en uavhengig komité (IRC).
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av IRC Totaloverlevelse (OS) Uønskede hendelser
Observasjonstid	Median 32,6 måneder (november 2022)
Datakutt	Februar 2022 (benyttet i den helseøkonomiske modellen) November 2022 (publisert, (7)) Siste datakutt mai 2024

Tabell 4. Oversikt over REVEL studien (8, 9)

REVEL studien	
Studie ID	NCT01168973
Design	Multisenter, dobbelt-blindet, randomisert fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studien inkluderte pasienter med metastatisk plateepitel eller ikke-plateepitel NSCLC med sykdomsprogresjon under eller etter en platinabasert behandling. Pasientene måtte ha ECOG PS status 0-1 N = 1253. Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk område, kjønn, tidligere vedlikeholdsbehandling og ECOG status.

	<u>Viktige baselinekarakteristika (totalpopulasjon):</u> • Median alder 62 år • 36,3 % ≥ 65 år • 67 % menn • 82 % hvite og 13 % asiatiske • 32 % med ECOG 0 og 67 % ECOG 1 • 22,6 % hadde aldri røykt mens 77,4 % var tidligere røykere • 73 % av pasientene hadde ikke-plateepitel histologi og 26 % hadde plateepitel histologi • 79,2 % hadde stadium IV sykdom
Intervensjon	Ramucirumab og docetaxel
Komparator (inngår i MAIC)	Docetaxel
Relevante utfallsmål	Primært: Totaloverlevelse (OS) Sekundært: Progresjonsfri overlevelse (PFS)

2.2.1 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene rekruttert av RHF-ene til metodevurderingen bekrefter at studiepopulasjonen i VISION i all hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men kommenterer at man også vil behandle pasienter med ECOG 2 og hjernemetastaser. Fagekspertene bekrefter videre at studiepopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis mhp. andel med adenokarsinom og plateepitelkarsinom (hhv. 81,2 % og 10,7 %). Kreftregisteret rapporterer en lavere andel, dvs. at 50-60 % av NSCLC tilfellene i norsk klinisk praksis vil være adenokarsinom mens plateepitel utgjør omtrent 25 %. En viktig innspill fra fagekspertene er at det per i dag ikke gjøres rutinemessig NGS på plateepitelkarsinomer så denne andelen er noe usikker.

2.2.2 Indirekte sammenligning av inkluderte studier

Docetaxelarmen i REVEL-studien inngår som komparator i en uankret MAIC som ligger til grunn for å etablere relativ effekt i Merck sin innsendte helseøkonomiske analyse. Merck benyttet propensity score weighting (PSW) metoden for å balansere ulikheter i pasientkarakteristikker mellom de to studiene hvor individuelle pasient-nivå data fra VISION-studien ble vektet til å matche gjennomsnitt/median karakteristikker (aggregerte data) fra docetaxelarmen i REVEL. Pasientkarakteristikker som ble inkludert i justeringen («matching») var behandlingslinje (tidligere behandlet), alder, kjønn, ECOG, tidligere røykere, adenokarsinom (ikke plateepitel) histologi og metastatisk sykdom. Etter vektning var pasientpopulasjonen i VISION studien redusert til 20 % (26,7 pasienter) av opprinnelig populasjon (149 pasienter) som hovedsakelig skyldtes ulikheter i alder, kjønn og andel tidligere røykere (Tabell 5).

Tabell 5. Pasientkarakteristika før og etter vektig for tepotinib sammenlignet med docetaxel armen i REVEL studien (kilde: innsendt dokumentasjon).

	Tepotinib ikke vektet (VISION)	Tepotinib vektet (VISION)	Docetaxel (REVEL)
N/ESS*	149	26,7	625
Andel tidligere behandlet	100,0	100,0	100,0
Alder (median)	70,8	61,0	61,0
Andel over 65	74,5	34,9	34,9
Andel menn	47,7	66,4	66,4
Andel ECOG 0	24,2	31,8	31,8
Andel røykere	40,9	77,4	77,4
Andel ikke-plateepitel	81,9	86,6	-
Andel med metastaser/stadium IV	95,3	100,0	100,0

*Effective sample size

2.2.3 DMPs vurdering

VISION studien som ligger til grunn for MT av tepotinib er en enarmet, åpen fase 2 studie, og uten kontrollgruppe fremstår studieresultatene uten relevant kontekst. Evidenssyntesen for å estimere relativ effekt av tepotinib sammenlignet med komparator docetaxel er en uankret indirekte sammenligning mellom VISION og komparatorarmen i REVEL. Uankrede analyser basert på ikke-randomisert evidens er krevende med tanke på kontroll av prognostiske faktorer som gir skjevhet i estimater for relativ effekt i ukjent retning.

Kjente prognostiske faktorer som alder, kjønn og røykehistorie var forskjellige i de to studiene. Begge studiene rapporterte på disse parameterne og justering (matching) av disse samt flere andre som listet opp i tabellen over var derfor mulig. Samtidig medførte justeringen en betydelig reduksjon i den effektive størrelsen på pasientpopulasjonen (ESS); fra 149 pasienter til 26,7 pasienter i den vektete tepotinib-armen noe som utfordrer robustheten i den indirekte sammenligningen. I tillegg vurderer DMP at en av hovedutfordringen med den indirekte sammenligningen er at mens VISION kun inkluderte pasienter med METekson14 skipping mutasjon var ikke dette et inklusjonskriterium i REVEL studien, og andelen pasienter med denne genetiske endringen er ukjent.

DMP mener at disse utfordringene i kombinasjon med store forskjeller i studiedesign mellom den enarmede fase II studien VISION og den randomiserte FASE III studien REVEL gjør at det ikke er mulig å etablere et pålitelig estimat for relativ effekt av tepotinib mot dagens standardbehandling. I kapitlene under presenteres derfor kun resultater fra VISION studien.

Merck har ikke inkludert analyser av relativ effekt med det oppdaterte datakuttet fra 2024.

2.3 Resultater

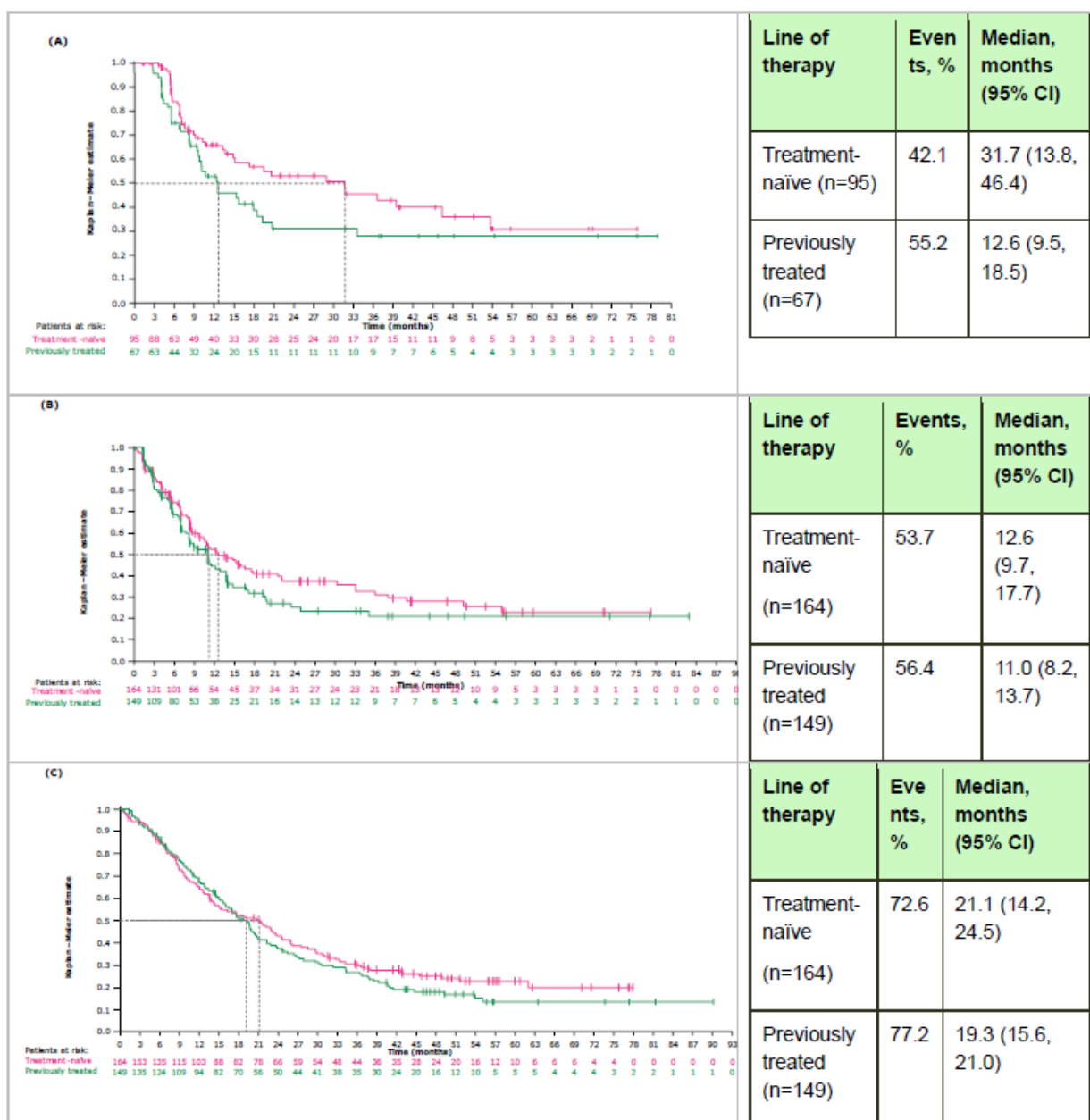
2.3.1 Effekt

Hovedstudien VISION

I tabellen under presenteres effektdata fra datakutt mai 2024 Oppfølgingstid var ≥ 3 år.

Tabell 6. Effektdata fra VISION studien og innsendt dokumentasjon, dvs. populasjon som omfattes av MT (pasienter som tidligere har mottatt systemisk behandling)

Parameter	Tepotinib (n = 149)
Objektiv responsrate ORR, % (95 % KI)	45,0 (36,8-53,3)
Median varighet av respons (mDOR), måneder (95 % KI)	12,6 (9,5 – 18,5)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	
Median, måneder (95 % KI)	11,0 (8,2 – 13,7)
Antall hendelser, n (%)	84 (56,4)
Totaloverlevelse (OS)	
Median, måneder (95 % KI)	19,3 (15,6 – 21)
Antall hendelser, n (%)	115 (77,2)
12-måneders rate, % (95 % KI)	68 (59-75)
24-måneders rate, % (95 % KI)	38 (30-46)



Source: Mazieres et al (2025) "Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes". Poster 81P. Presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC) 2025

Figur 1. DOR (A), B: PFS (B) og OS (C) kurver ved datakutt mai 2024 (innsendt dokumentasjon). Rosa kurver er for pasienter som er behandlingsnaive (omfattes ikke av MT⁴), mens grønne kurver er for pasienter som tidligere har mottatt behandling (MT populasjon/populasjon relevant for denne metodevurderingen).

Støttende og pågående RWD studier.

Litteratursøket identifiserte flere RWD studier som inkluderte NSCLC pasienter med METex14 skipping mutasjon. Studiene differensierte ikke på første- versus andrelinjebehandling og DMP mener det derfor ikke er mulig å benytte disse studiene som støttende for den observerte effekten av tepotinib i VISION studien.

⁴ I rapporten fra EMA (EPAR) løftes det at mangel av studier som kan isolere legemiddeleffekter på PFS og OS samt at legemidlets effekt med tanke på ORR/DoR ikke var tilstrekkelig høy gjør at nytten av tepotinib til bruk i førstelinde ikke kan fastslås.

I rapporten fra EMA (EPAR, (4)) beskrives en pågående registerstudie som er planlagt rapportert i 2028. Studien vil samle inn OS-data fra pasienter med METex14 NSCLC-mutasjoner behandlet med standard behandling eller tepotinib. Registerdata vil bli analysert som en ikke-intervensjon ekstern kontrollstudie til VISION, samt en komparativ effekt- og sikkerhetsstudie på tepotinib versus beste tilgjengelige behandling.

2.3.2 DMPs vurdering

DMP vurderer at usikkerhet knyttet til den prognostiske verdien av METex14 skipping mutasjon samt mangel på sammenlignende data mot totalpopulasjonene gjør det vanskelig å vurdere den kliniske nytten av behandling med tepotinib sett opp mot dagens standardbehandling i totalpopulasjonene av NSCLC som tidligere har mottatt systemisk behandling.

De rekrutterte medisinske fagekspertene beskriver et stort og udekket klinisk behov for metoden, og en av fagekspertene trekker frem at det er dårlig prognose på dagens standardbehandling. Fagekspertene kommenterer også på gode effekt- og toksisetsdata fra VISION studien og mener at effektdataene er bedre enn det man forventer for behandling med docetaxel i andre linje avansert NSCLC.

2.3.3 Uønskede hendelser

Sikkerhetsprofilen til tepotinib er basert på VISION studien og inkluderer både behandlingsnaive pasienter og pasienter som har mottatt tidligere systemisk behandling for NSCLC (n = 313). De vanligste uønskede hendelsene (≥ 20 %) ved behandling med tepotinib ved anbefalt dose var ødem (81,5 %), hovedsakelig perifert ødem (72,5 %), hypoalbuminemi (32,9 %), kvalme (31,0 %), økt kreatinin (29,1 %) og diaré (28,8 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene hos ≥ 1 % av pasientene var perifert ødem (3,2 %), generalisert ødem (1,9 %) og interstitiell lungesykdom (ILD) (1,0 %).

Dosereduksjon forekom hos 36,1 % mens 52,7 % opplevde uønskede hendelser som førte til midlertidig seponering. 24,9 % seponerte behandlingen permanent.

3. Økonomi

Siden DMP vurderer at relativ effekt ikke kan kvantifiseres basert på tilgjengelig evidens, er det ikke regnet på kostnadseffektiviteten i form av en IKER (inkrementell kostnad-effekt ratio) ved bruk av tepotinib i relevant indikasjon. For å kontekstualisere kostnadsnivået har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se hen til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP og besluttet i Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. En oversikt over identifiserte metoder som fyller ovennevnte kriterier, er vist i tabellen under.

Tabell 7: Oversikt over målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere, som er vurdert i Nye Metoder

Handelsnavn (virkestoff)	ID nummer Nye Metoder	Aktuell indikasjon	Status for beslutning i nye Metoder
Tagrisso (osimertinib)	ID2015_020 ID2018_057	Til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	Innført
Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib)	ID2016_083	Kombinasjons-behandling til voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.	Innført
Alunbrig (brigatinib)	ID2017_086	Behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib	Innført
Lorviqua (lorlatinib)	ID2018_092	Behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke småcellet lungekreft der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som førstebehandling med ALK tyrosinkinasehemmer eller krizotinib og minst en annen ALKtyrosinkinasehemmer	Innført
Retsevmo (selperkatinib)	ID2020_076 ID2022_118	Som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).	Innført
Rybrevant (amivantamab)	ID2021_107	Behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.	Ikke innført*
Trastuzumab-derukstekan (Enhertu)	ID2023_050	Monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.	Ikke innført

*Rybrevant er imidlertid innført i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, ID2024_019.

3.1 Legemiddelkostnader

Pakningspriser for tepotinib og relevant komparator, docetaksel, samt legemidlene til sammenligning (se Tabell 7), er oppsummert i tabellen under. Her oppgis priser og kostnader basert på maksimal AUP, uten merverdiavgift (mva.). Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Tabell 8: Pakninger og legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva) for preparatene som inngår i kostnadssammenligningen.

Preparat	Administrasjonsform	Varenummer	Styrke (mg)	Pakningsstørrelse	Pris per pakning (NOK)
Tepmetko (tepotinib)	Tabletter	176387	225	60 stk	86 359
Docetaksel Accord	Intravenøs infusjon	571704	160	1 hetteglass à 8 ml	8 331
Osimertinib (Tagrisso)	Tabletter	456795	80	30 stk	59 426
Dabrafenib (Tafinlar)	Tabletter	459037	75	120 stk	55 510
Trametinib (Mekinist)	Tabletter	178273	2	30 stk	79 002
Brigatinib (Alunbrig)	Tabletter	170534	180	28 stk	49 718
Lorlatinib (Lorviqua)	Tabletter	169944	100	30 stk	56 129
Selperkaninib (Retsevmo)	Kapsler	464989	80	112 stk	122 266
Amivantamab (Rybrevant)	Intravenøs infusjon	460779	350	1 hetteglass à 7 ml	14 644
Trastuzumab-derukstekan (Enhertu)	Intravenøs infusjon	153855	100	1 hetteglass à 8 m	17 432

Forenklete beregninger av legemiddelkostnader forbundet med behandling med de ulike legemidlene tar utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen. Eventuell doseopptrapping (aktuelt for brigatinib og amivantamab) er utelatt, og det er ikke tatt hensyn til rapportert doseintensitet og behandlingsvarighet i studiene ved beregning. Docetaksel doseres etter kroppsoverflate, og kostnader er beregnet med utgangspunkt i 1,72 m² som er basert på kroppsoverflaten rapportert hos totalpopulasjonen i VISION. Amivantamab doseres ulikt basert på kroppsvekt under eller over 80 kg. DMP har brukt doseringer for pasienter som er under 80 kg. Trastuzumabderukstekan doseres basert på vekt, og kostnader er beregnet med utgangspunkt i 79 kg i tråd med metodevurderingen av trastuzumabderukstekan ved aktuell indikasjon (10). For docetaksel, amivantamab og trastuzumabderukstekan er det tatt hensyn til svinn, dvs. at hele hetteglass er benyttet i beregningene. Tabellen under oppsummerer legemiddelkostnader for de ulike legemidlene. For fullstendig oversikt over dosering, henvises det til de respektive preparatomtalene. Administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst på sykehus (docetaksel, trastuzumabderukstekan og amivantamab) er ikke regnet med.

Tabell 9: Oppsummering av forenklede legemiddelkostnader (maksimal AUP uten mva.) ved behandling med tepotinib, aktuell komparator docetaxel og andre innførte legemidler ved målrettet behandling av mutert NSCLC

Preparat	Dosering	Antall enheter per dosering	Daglig kostnad (NOK)	Månedlig kostnad (NOK)	Årlig kostnad (NOK)
Tepmetko (tepotinib)	450 mg daglig	2	2 879	80 601	1 051 415
Docetaxel Accord	75 mg/m ² hver 3. uke	1	397	11 108	144 898
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg daglig	1	1 981	55 464	723 513
Dabrafenib (Tafinlar)	150 mg to ganger daglig	2	1 850	125 545	1 637 028
Trametinib (Mekinist)	2 mg daglig	1	2 633		
Brigatinib (Alunbrig)	180 mg daglig*	1	1 776	49 718	648 549
Lorlatinib (Lorviqua)	100 mg daglig	1	1 871	52 387	683 371
Selperkaninib (Retsevmo)	160 mg to ganger daglig	2	4 367	122 266	1 594 914
Amivantamab (Rybrevant)	1 750 mg hver 3. uke	5	3 487	97 624	1 273 470
Trastuzumab-derukstekan (Enhertu)	5,4 mg/kg hver 3. uke	5	4 150	116 212	1 515 941

3.2 Budsjettkonsekvenser

3.2.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med tepotinib ved ikke-småcellet lungekreft i Norge

Merck har kommet fram til estimat av aktuelle pasienter med utgangspunkt i pasientantall fra Kreftregisteret. I 2024 ble det diagnostisert 3 435 nye tilfeller med lungekreft i Norge (11). NSCLC utgjør omtrent 80-85 % av all lungekreft (1). Andelen nydiagnostiserte pasienter i stadium IIIB/c og IV utgjorde i 2024 51,7 %. Basert på en klinisk ekspert Merck har kontaktet vil 65 % av disse motta systemisk behandling med immunterapi og kjemoterapi, dvs. 952 pasienter. Merck har antatt at omtrent 3 % vil ha MET mutasjoner basert på at METex14 mutasjoner er rapportert hos 0,5-3,3 % av pasienter med NSCLC i Europeiske populasjoner (12, 13). Totalt har Merck kommet fram til at 29 pasienter er aktuelle for behandling med tepotinib fra 2024. Merck har antatt et markedsopptak på 75 % basert på andelen pasienter med mutasjoner (EGFR, ALK og ROS1) som mottok avansert behandling innen tre måneder etter diagnose (14). Videre har de antatt en vekstrate på 1,1 % basert på antall nye lungekrefttilfeller fra 2020 til 2024. Tabellen under oppsummerer antagelsene Merck har for å komme fram til pasientantall.

Tabell 10: Oppsummering over Merck sine beregninger av pasienter aktuelle for behandling med tepotinib fra år 2024

Pasientpopulasjon	Antall pasienter (andel fra foregående rad)	Kilde
Insidens lungekreft	3 435	Kreftregisteret
Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	2 834 (82,5 %)	Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft
Pasienter med metastase ved 1. linjes behandling	1465 (51,7 %)	Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft – andelen nydiagnostiserte pasienter i stadium IIIB/c og IV
Pasienter med metastase ved 2. linjes behandling	952 (65 %)	En klinisk ekspert Merck har kontaktet
Pasienter med METex14 mutasjon	29 (3 %)	Arguello et al (13), Katalinic et al (12)
Pasienter forventet å motta tepotinib	22 (75 %)	Andelen pasienter med mutasjoner

DMP sine fageksperter mener anslaget til Merck for antall pasienter med METex14 skipping mutasjon, dvs. 29 pasienter, er rimelig, men trolig noe høyt. DMP legger derfor til grunn 25 pasienter per år med 1,1 % vekstrate. Videre legger vi til grunn 100 % markedsopptak fordi nye metoder blir tilgjengelig i hele landet like etter beslutning om innføring. Antall pasienter som vil få behandling med tepotinib dersom tepotinib innføres, er vist i tabellen under.

Tabell 11. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

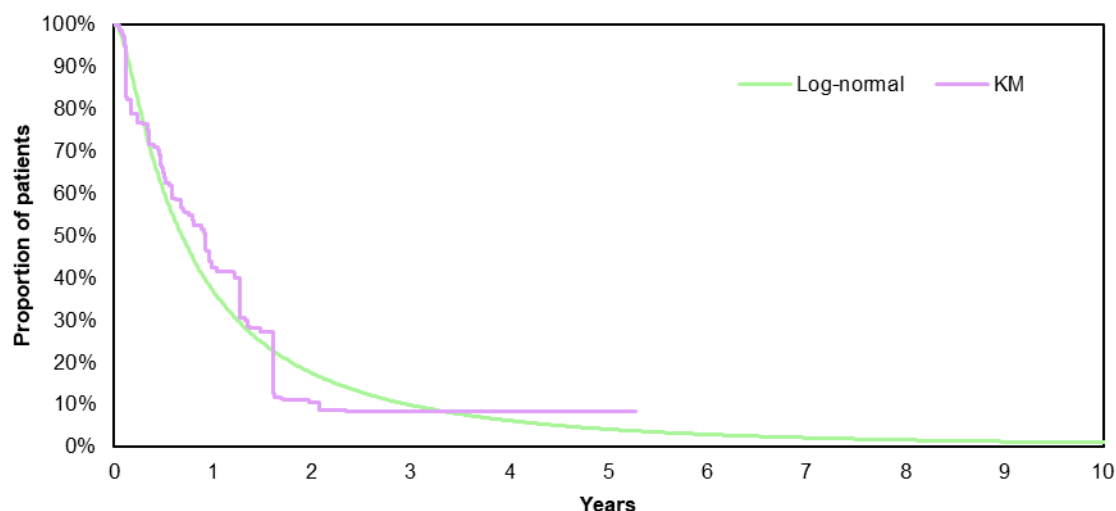
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med tepotinib, dersom tepotinib blir innført	25	25	26	26	26
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med docetaxel, dersom tepotinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med docetaxel, dersom tepotinib IKKE blir innført	25	25	26	26	26

3.2.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

I tabellen under presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som Merck har sendt inn. Det innebærer dosering som presentert i Tabell 9 og en relativ doseintensitet på 81,3 % for tepotinib og 98,7 % for docetaxel. Behandlingsvarighet av tepotinib er modellert basert på behandlingsvarighetskurver fra VISION, ekstrapolert med lognormal (se figur 2). I VISION var effektdata modne med en median behandlingsvarighet på 11 måneder. For behandlingsvarighet av docetaxel er det antatt at pasientene avslutter på behandlingen etter 6 behandlingssykluser.



Figur 2: Behandlingsvarighet fra studien (KM) sammen med modellert behandlingsvarighet (lognormal) av tepotinib

Tabell 12. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for tepotinib og docetaksel. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tepotinib	755 719	266 015	105 830	42 227	16 792
Docetaksel	48 796	0	0	0	0

3.2.3 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for tepotinib og docetaksel i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Fordi tepotinib administreres som tabletter pasientene kan ta hjemme vil det medføre kostnadsbesparelser for administrering av tepotinib sammenlignet med docetaksel som administreres som intravenøs infusjon hver 3. uke.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 11, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 12.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

Tabell 13. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tepotinib til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tepotinib blir innført	18 892 975	25 543 350	28 944 819	30 266 509	30 792 139
Tepotinib blir ikke innført	1 219 900	1 219 900	1 268 696	1 268 696	1 268 696
Budsjettvirkning av anbefaling	17 673 075	24 323 450	27 676 123	28 997 813	29 523 443

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 30 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2025.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet unguekreft -andrelinjebehandling. Vdering av innsendt okumentasjon. 2016.
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2018.
4. European medicines agency. Assessment report 2021 [
5. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhask K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom Siste faglige endring 01. oktober 2025.
7. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, Le X, Sakai H, Veillon R, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-6.
8. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Cyramza.
9. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhask K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet. 2014;384(9944):665-73.
10. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten - Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av avansert NSCLC med aktiverende HER2 (ERBB2)-mutasjon etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi ID2023_050 2024 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a4c74/contentassets/2e681951e1804775b3a38c1d1afdb984/id2023_050_trastuzumabderukstekan_enhertu-her2mut-nscl-subgr---metodevurdering--kun-offentlig-versjon.pdf.
11. Folkehelseinstituttet. Lungekreft 2025 [Available from: <https://www.fhi.no/kreft/nokkeltall/kreftformer/Lungekreft/>.
12. Katalinic D, Aleric I, Vcev A. MET exon 14 splicing mutation and its correlation with clinocopathological features in subjects with non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2018;29:viii54.
13. Arguello D GZ, Vranic S, Redd S1, VanderWalde A. Analysis of MET-amplified solid tumors using chromogenic in situ hybridization (CISH). Cancer Research. Conference: 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR, 2016. . 2016.
14. Nyen JE, Booth A, Husby Ø, Bugge C, Engebretsen I, Oteiza F, et al. Targeted treatment and survival in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients - a nationwide and longitudinal study. Front Oncol. 2025;15:1506041.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Kommentar fra produsent



Merck ønsker å takke for metodevurderingen av tepotinib (Tepmetko). Vi benytter anledningen til å utdype enkelte aspekter.

Vi erkjenner at det kan være utfordrende å vurdere den direkte, kliniske nytteverdien i fravær av randomiserte fase-3-data. VISION studien inkluderte 313 pasienter (hvorav 149 tidligere behandlede pasienter) og med en mutasjonsprevalens på omtrent 3% (1-2), så innebærer dette at det i denne studien er screenet >10000 pasienter for den aktuelle mutasjonen. Tilsvarende prevalens og screeningstørrelse er gjennomgående for mange av de sjeldne mutasjonene hvor det per i dag er etablert målrettet behandling både som førstevalg og senere valg, noen ganger uten fase 3-data. Dette er en naturlig konsekvens av de utfordringene og tiden som kreves for å samle tilstrekkelig store populasjoner til randomiserte studier ved sjeldne sykdommer.

Klinisk effekt og behov for behandling med tepotinib mot METex14-skiping mutert NSCLC

Det foreligger etter hvert flere studier som viser at pasienter med METex14 skiping mutasjoner har forbedret overlevelse ved behandling med målrettede legemidler (3-4). Av den grunn anbefales det også per i dag mutasjonsstesting for METex14 skiping ihht det norske handlingsprogrammet, uten at det er tilgjengelig behandling med forhåndsgodkjent refusjon. Vi mener det er liten grunn til å tro at det skulle foreligge annen prognostisk betydning ved METex14 skiping (onkogen drivermutasjon) enn ved andre påviste drivermutasjoner, hvor sykdomsmekanismene gjenspeiles i overaktiv signalering av reseptorproteiner som fremmer tumorinvasjon, angiogenese og metastasering (4).

Videre er det vist i flere studier at pasienter med METex14 skiping responderer dårlig på immunterapi, en terapi som har revolusjonert prognosen for pasienter med avansert lungekreft (5-7). Pasientene med METex14 skiping har av den grunn, dårligere prognose enn pasienter som responderer på immunterapi. Likeledes er det vist at pasienter med hjernemetastaser (totalt >40% av pasienter med avansert lungekreft) har svært dårlig prognose ved standard behandling, ofte faller utenfor studier og har høyt symptomtrykk (8-9). Tepotinib penetrerer blod-hjernebarrieren og har i flere studier vist god effekt intrakranielt (10).

Relativ effekt mot komparator

Tepotinib er indirekte sammenlignet med docetaksel, som er en etablert andrelinjebehandling for pasienter med ikke-småcellet lungekreft (ikke-plateepitelkarsinom) etter progresjon på kjemo-immunterapi. Docetaksel har begrenset effekt, fravelges ofte i praksis og gir kun marginal responsrate (10–14 %) (5, 11-12). Forekomsten av alvorlig toksisitet (grad 3–5), særlig hematologisk er høy og krever tett oppfølging, hospitalisering og omfattende støttebehandling (11-13). Det finnes ingen data for docetaksel etter dagens standard med kjemo-immunterapi, og insentivet for slike studier er begrenset gitt lav effekt og krevende bivirkningsprofil.

Tepotinib viser >45 % responsrate og en håndterbar toksisitetsprofil, uten økt risiko for bivirkninger som medfører hyppig oppfølging eller innleggelse (14). Basert på faglige retningslinjer og tilgjengelige studier (15) er det et betydelig klinisk behov for alternative andrelinjebehandlinger hos pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft. Det er bred faglig enighet om at målrettede alternativer, når tilgjengelige, i stor grad bør foretrekkes.

Sammenligning med andre målrettede terapier

Utover å vise legemiddelkostnader for docetaksel har DMP kontekstualisert kostnadsnivået for tepotinib ved å se til andre målrettede behandlinger ved mutert NSCLC, som er metodevurdert av DMP og besluttet i Nye Metoder (Tabell 7 og 9 i metodevurderingen). Vi vil trekke frem at det er mest relevant å se til andre orale, tyrosinkinasehemmere innført som målrettet behandling hos pasienter med sjeldne mutasjoner, hvor tilgjengelig behandling vurderes lite egnet. Preparater i denne legemiddelgruppen som er innført i første linje, vil omfatte et større antall pasienter per år enn behandling som benyttes i senere linjer, hvor pasienter som er i grenseland av å kunne motta systemisk behandling sannsynligvis vil vurderes mer nøye med hensyn til effekt, bivirkninger og kostnader.

Takk for god dialog og samarbeid i prosessen om å tilgjengeliggjøre tepotinib for norske pasienter som i dag ikke har tilgang på målrettet behandling for sin sykdom.

Referanser:

1. Remon J, Hendriks LEL, Mountzios G, *et al.* MET alterations in NSCLC-Current Perspectives and Future Challenges. *J Thorac Oncol.* 2023 Apr;18(4):419-435. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.015. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36441095.
2. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, *et al.* MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):3048-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26847053.
3. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. *MET* Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol.* 2021 Apr 13;5:PO.20.00516. doi: 10.1200/PO.20.00516. PMID: 34036238; PMCID: PMC8140815.
4. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol.* 2021 Apr 24;12(4):217-237. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217. PMID: 33959476; PMCID: PMC8085514.
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 01. oktober 2025, lest 09. desember 2025): <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/malrettet-behandling>
6. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, *et al.* PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2085-2091. doi: 10.1093/annonc/mdy334. PMID: 30165371; PMCID: PMC6225900.
7. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1321-1328. doi: 10.1093/annonc/mdz167. PMID: 31125062; PMCID: PMC7389252.
8. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012 Feb;14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y. PMID: 22012633.
9. Slowley A, Phiri K, Multani JK, *et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes after introduction of immune checkpoint inhibitors: Results from a retrospective chart review of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in the EU5. *Thorac Cancer.* 2023 Oct;14(28):2846-2858. doi: 10.1111/1759-7714.15069. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37592826; PMCID: PMC10542458.
10. Paik PK, Iams WT, Husain H, *et al.* Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2025 Sep;139:102990. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102990. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40738075.
11. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24933332.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095-103. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095. PMID: 10811675.
13. Resuli B, Walter J, Kauffmann-Guerrero D, *et al.* Toxicity Profile and Efficacy of Docetaxel Following Paclitaxel- or Pemetrexed-Platinum Chemotherapy Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in NSCLC Patients: A Single Institution Retrospective Analysis. *Cancer Control.* 2025 Jan-Dec;32:10732748251328618. doi: 10.1177/10732748251328618. Epub 2025 Apr 12. PMID: 40220012; PMCID: PMC12033588.
14. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, *et al.* Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Sep 1;9(9):1260-1266. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1962. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2023 Sep 1;9(9):1300. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2810. PMID: 37270698; PMCID: PMC10240398.
15. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, *et al.* Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol.* 2007 May;2(5):402-7. doi: 10.1097/01.JTO.0000268673.95119.c7. PMID: 17473655.