

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_041: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

31.03.2023

Statens legemiddelverk

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), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. 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, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlene Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) gitt i kombinasjon. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjonen Tafinlar/Mekinist i henhold til bestilling (ID 2018_041: *Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft*), og godkjente preparatomtaler.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (11.06.2018):

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk, i samarbeid med Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å gjøre en forenklet vurdering av dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS. Dokumentasjonen består av en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata (BRF113928-studien), samt budsjettkonsekvenser ved å innføre kombinasjonsbehandlingen Tafinlar/Mekinist til den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Det er ikke utført noen helseøkonomisk analyse i denne saken.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler kombinasjonen Tafinlar/Mekinist til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med en BRAF V600E/K-mutasjon. Den generelle kliniske effekten av kombinasjonen Tafinlar/Mekinist til førstelinjebehandling av avansert NSCLC med en BRAF V600E/K-mutasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Under 20 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling med kombinasjonen Tafinlar/Mekinist ved avansert NSCLC med en BRAF V600E/K-mutasjon hvert år i Norge.

Det har tidligere blitt gjennomført en hurtig metodevurdering av kombinasjonen Tafinlar/Mekinist til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi (dvs. som 2. linjebehandling) (ID2016_083), og denne bruken ble besluttet ikke innført i 2018.

Om sykdom/tilstand

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn (etter prostatakreft) og hos kvinner (etter brystkreft), og det totale antallet nye lungekrefttilfeller øker. Lungekreft forekommer hyppigst blant eldre, og median alder for lungekreft er 72 år for begge kjønn. Overlevelsen for pasienter med lungekreft har nærmest doblet seg de siste 20 årene, men fem-års relativ overlevelse ved lungekreft må likevel sies å være relativt lav (25,7 % for menn og 32,8 % for kvinner), og lungekreft er den kreftformen som tar flest liv. Den dominerende årsaken til lungekreft er røyking.

Lungekreft deles vanligvis inn i to hovedgrupper; småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC). De ikke-småcellete karsinomene utgjør ca. 80-85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper, f.eks. adenokarsinom, som er den vanligste typen og utgjør ca. 50-60 % av NSCLC. Dette er histologisk heterogene svulster som ofte vokser perifert i lungene og som metastaserer tidlig i sykdomsforløpet. Histologisk subklassifisering av NSCLC har betydning for valg av målrettet behandling.

Videre klassifiseres NSCLC ut ifra sykdomsutbredelse (stadium), fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom).

NSCLC er karakterisert av en rekke mutasjoner og genomforandringer, og mutasjoner er ofte årsaken til patogenesen ved NSCLC. For noen av mutasjonene finnes det godkjente målrettede behandlinger, mens andre mutasjoner predikerer dårlig prognose og responderer lite eller ikke på målrettet behandling. BRAF-mutasjoner er sjeldne (forekomst 2-3 %) og forekommer først og fremst ved adenokarsinom.

Behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i norsk klinisk praksis

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen kan være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

I henhold til det nasjonale handlingsprogrammet skal alle pasienter med NSCLC rutinemessig testes for uttrykk av proteinet PD-L1 i kreftcellene, for å finne hvilke pasienter som har best nytte av behandling med immunterapi (PD-1-/PD-L1-hemmere). Pasienter hvor $\geq 50\%$ av tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i førstelinje, mens øvrige pasienter vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi. Videre undersøkes det for mutasjoner i EGFR-, ALK- og ROS1-genene, og pasienter som har spesifikke forandringer i noen av disse genene, bør behandles med målrettet behandling (tyrosinkinasehemmere) i førstelinje. Pasienter med spesifikke forandringer i andre gener kan også i noen tilfeller få målrettet behandling. Det er kun kombinasjonen Tafinlar/Mekinist som er MT-godkjent til målrettet behandling av NSCLC-pasienter med BRAF (V600)-mutasjon uansett behandlingslinje (dvs. både i første og senere linjer), og førstelinjebehandling av kombinasjonen Tafinlar/Mekinist er aktuell for denne metodevurderingen. I klinisk praksis i dag vil BRAF-positive pasienter behandles som ikke-muterte NSCLC-pasienter, med (kjemo-)immunterapi i førstelinje. Immunterapi alene kan forsvares ved høyt PD-L1-uttrykk, da responsratene ser ut til å tilsvare de man ser ved ikke-mutert lungekreft. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling. Valg av andrelinjebehandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

Dersom kombinasjonsbehandlingen Tafinlar/Mekinist blir innført, vil det være (kjemo-)immunterapi i førstelinje som vil bli fortrenget, eller alternativt forskjøvet et ledd bakover i behandlingssekvensen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen for kombinasjonen Tafinlar/Mekinist er basert på kohort C i den én-armete, åpne, fase II-studien BRF113928, som inkluderte 36 pasienter. Primært effektendepunkt var total responsfrekvens (ORR). Data tilgjengelig ved datakutt 28.04.2017 viste at etter median 15,9 måneders oppfølgingstid i studien var ORR 64 % (23 pasienter) (95 % KI: 46-79), med fullstendig respons hos 2 pasienter (6 %) og delvis respons hos 21 pasienter (58 %). I tillegg hadde 4 pasienter (11 %) stabil sykdom,

noe som resulterte i at totalt 27 pasienter (75 %; 95 % KI: 58-88) ble vurdert å ha sykdomskontroll. Median responsvarighet (DoR) var 10,4 måneder (95 % KI: 8,3-17,9; 16 av 23 respondere [70 %] progrediert eller døde), og median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 10,9 måneder (95 % KI: 7,0-16,6; 24 av totalt 36 pasienter [67 %] progrediert eller døde). Median totaloverlevelse (OS) var 24,6 måneder (95 % KI: 12,3 – ikke estimerbar), og sannsynligheten for 2-års OS ble estimert til 51 % (95 % KI: 33-67). Ved det siste analysetidspunktet i BRF113928-studien (datakutt 24.02.2021) hadde pasientene en oppfølgingstid i studien på minimum 5 år (fra tidspunktet for inklusjon i studien), med en median oppfølgingstid på 16,3 måneder [intervall: 0,4-80] i kohort C. Det er ingen endringer i effektdata for ORR ved dette siste analysetidspunktet sammenliknet med det forrige analysetidspunktet. Median DoR var nå 10,2 måneder (95 % KI: 8,3-15,2), median PFS var 10,8 måneder (95 % KI: 7,0-14,5), og estimert median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,3 – 40,2). Det er viktig å merke seg at ved dette siste analysetidspunktet var det kun én pasient i kohort C som fortsatt fikk behandling med kombinasjonen Tafinlar/Mekinist.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Effekt og sikkerhet til kombinasjonen Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametinib) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet NSCLC ble undersøkt i BRF113928-studien, der kohort C i studien er relevant for denne metodevurderingen. Klinisk effekt er vurdert av EMA til å være etablert, men ettersom BRF113928-studien er én-armet er det ingen sammenlikning mot annen behandling. Det bemerkes at svært få pasienter oppnådde fullstendig respons (n=2), noen flere hadde delvis respons (n=21). Det primære effektendepunktet (ORR) er et intermediært utfallsmål, og i tillegg er størrelsen på kohort C i studien svært liten (n=36). Studiens design og den svært begrensede pasientpopulasjonen gjør at det er knyttet stor usikkerhet til de ulike effektstørrelsene (ORR, DoR, PFS og OS) for kombinasjonen Tafinlar/Mekinist.

Tilgjengelige data tyder på at:

- BRAF-mutasjon er en prognostisk faktor.
- Effekten på ORR og PFS anses for dokumentert.
- OS-gevinsten er marginal, men ingen negativ effekt på OS er vist.
- Eksisterende data gir ikke grunnlag for å sammenlikne effekten av OS og PFS med annen tilgjengelig behandling, som f.eks. (kjemo-)immunterapi.

Det er ikke utført kontrollerte fase III-studier med kombinasjonen Tafinlar/Mekinist ved avansert NSCLC.

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|-----------|
| FORORD | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHOLDSFORTEGNELSE | 6 |
| LOGG | 7 |
| ORDLISTE | 9 |
| 1 BAKGRUNN | 10 |
| 1.1 Problemstilling | 10 |
| 1.2 Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) | 11 |
| 1.2.1 Pasientgrunnlag..... | 12 |
| 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap | 12 |
| 1.4 Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med BRAF (V600)-mutasjon | 13 |
| 1.4.1 Kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib | 13 |
| 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis..... | 14 |
| 1.4.3 Plassering av dabrafenib/trametinib i behandlingstilbudet | 16 |
| 1.4.4 Komparator | 16 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 17 |
| 2.1 Klinisk effekt | 18 |
| 2.2 Bivirkninger | 24 |
| 3 OPSUMMERING OG VURDERING | 27 |
| REFERANSER | 29 |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) | 31 |

Logg

| | | |
|--|--|--|
| Bestilling: | <i>ID 2018_041: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Indikasjon III - Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft</i> | |
| Bestillingsordlyd: | Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk, i samarbeid med Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å gjøre en forenklet vurdering av dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft | |
| Forslagstiller: | Norsk lungekreftgruppe | |
| Legemiddelfirma: | Novartis Norge AS (begge preparater) | |
| Preparat: | (I) Tafinlar (II) Mekinist | |
| Virkestoff: | (I) dabrafenib (II) trametinib | |
| Indikasjon: | Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon | |
| ATC-nr: | (I) L01E C02 (II) L01E E01 | |
| Prosess | | |
| Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen | 29-03-2017 | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 17-06-2020 | |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 02-12-2021 | |
| Saken tildelt saksutreder | 23-09-2022 | |
| Medisinske fagekspert kontaktet for første gang | 02-03-2023 | |

| | |
|--|---|
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket | 05-10-2022 |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma | 7 dager |
| Rapport ferdigstilt: | 31-03-2023 |
| Saksbehandlingstid: | 477 dager hvorav 307 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder. |
| Saksutreder: | Elin H. J. Bjørnhaug |
| Medisinske fagekspert: | Øystein Fløtten Anne Siri Gløersen Martin Petersen |
| <p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale elementer i vurderingen (f.eks. pasientgrunnlag). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review»-funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | |

Ordliste

| | |
|-------|--|
| AE | Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event) |
| DoR | Varighet av respons (Duration of Response) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MT | Markedsføringstillatelse |
| NSCLC | Ikke-småcellet lungekreft (non-small-cell lung carcinoma) |
| ORR | Total responsfrekvens (Overall Response Rate) |
| OS | Totaloverlevelse |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| SAE | Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event) |

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemidlene Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) gitt i kombinasjon. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjonen Tafinlar/Mekinist i henhold til bestilling (ID2018_041: *Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft*) (1), og godkjente preparatomtaler (2, 3).

Beslutning i Bestillerforum RHF (11.06.2018):

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk, i samarbeid med Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å gjøre en forenklet vurdering av dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS (heretter kun omtalt som Novartis). Dokumentasjonen består av en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata (fra BRF113928-studien), samt budsjettkonsekvenser ved å innføre kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib til den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Det er ikke utført noen helseøkonomisk analyse i denne saken.

Dabrafenib fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 26.08.2013, og trametinib fikk første MT i Norge og EU 30.06.2014, men for annen indikasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen (knyttet til behandling av melanom). Dabrafenib i kombinasjon med trametinib fikk markedsføringstillatelse i Norge og EU 29.03.2017 for indikasjonsutvidelsen «*til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon*».

Det har tidligere blitt utført en hurtig metodevurdering av kombinasjonen dabrafenib/trametinib til behandling av «*voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi*», dvs. som 2. linjebehandling (ID2016_083) (4). Kombinasjonsbehandlingen ble 24.09.2018 besluttet ikke innført av Beslutningsforum RHF til denne indikasjonen (5). Legemiddelverket mente at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene var altfor usikre til å brukes som utgangspunkt for analyser av kostnadseffektivitet av dabrafenib/trametinib hos den aktuelle pasientpopulasjonen. I Legemiddelverkets rapport framgår det at «*Legemiddelverket kan ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med pemetreksed for pasienter som har progrediert etter behandling med kjemoterapi*» (4).

Med utgangspunkt i publiserte data og at kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib fikk MT for indikasjonsutvidelsen som omhandler pasienter med ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon, kom det innspill fra Norsk lungekreftgruppe med henstilling om å metodevurdere kombinasjonsbehandlingen også som førstelinjebehandling til denne pasientpopulasjonen, dvs. forut for eventuell kjemoterapi (cellegift). Godkjent markedsføringstillatelse dekker denne bruken.

1.2 Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Lungekreft er totalt sett den tredje hyppigst forekommende kreftformen i Norge hos kvinner og menn samlet, og det totale antallet nye lungekrefttilfeller øker. Årsaken til dette er at vi blir stadig flere innbyggere i Norge og får en stadig økende andel eldre. Fordelt på kjønn er imidlertid lungekreft rangert som den nest hyppigste kreftformen både hos menn (etter prostatakreft) og hos kvinner (etter brystkreft). I 2021 ble det registrert 3 499 nye lungekrefttilfeller i Norge (1 786 menn og 1 713 kvinner). Akkumulert risiko for å utvikle lungekreft før fylte 80 år var 5,5 % for menn og 5,2 % for kvinner i perioden 2017-2021. Lungekreft forekommer hyppigst blant eldre, og median alder for lungekreft er 72 år for begge kjønn. Overlevelsen for pasienter med lungekreft har nærmest doblet seg de siste 20 årene og for begge kjønn samlet var overlevelsesraten i 2021 den høyeste noen gang i Norge. Fem-års relativ overlevelse ved lungekreft må likevel sies å være relativt lav, med 25,7 % for menn og 32,8 % for kvinner i perioden 2017-2021. Samtidig som overlevelsen av lungekreft øker, er lungekreft den kreftformen som tar flest liv, og i 2021 døde 1 190 menn og 1 053 kvinner (totalt 2 243 pasienter) av denne sykdommen i Norge. Den dominerende årsaken til lungekreft er røyking ([6](#), [7](#)).

Lungekreft omfatter alle kreftformer i lunger og bronkier. Om lag 90 % av alle lungekrefttilfellene er bronkialkreft. Lungekreft deles vanligvis inn i to hovedgrupper; småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC). De ikke-småcellete karsinomene utgjør ca. 80-85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper, f.eks. adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom. Adenokarsinomer er den vanligste typen, og utgjør ca. 50-60 % av NSCLC, etterfulgt av plateepitelkarsinomer (ca. 25-30 % av NSCLC). Adenokarsinomer er histologisk heterogene svulster som ofte vokser perifert i lungene og som metastaserer tidlig i sykdomsforløpet, og som ofte forekommer hos pasienter med underliggende lungesykdom. Til forskjell fra adenokarsinomer vokser plateepitelkarsinomer vanligvis sentralt i relasjon til store bronkiegreiner og metastaserer seint i sykdomsforløpet. Histologisk subklassifisering av NSCLC har betydning for valg av målrettet behandling. Videre klassifiseres NSCLC ut ifra sykdomsutbredelse (stadium), fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom) ([8](#), [9](#)).

NSCLC er karakterisert av en rekke mutasjoner og genomforandringer, og mutasjoner er ofte årsaken til patogenesen ved NSCLC. Identifisering av mutasjoner i lungekreft har ført til utvikling av målrettede behandlinger for å håndtere spesifikke populasjoner av pasienter med metastatisk sykdom, og testing for spesifikke mutasjoner kan hjelpe til med å veilede behandlingsbeslutninger. For noen av mutasjonene finnes det godkjente målrettede behandlinger, mens andre mutasjoner predikerer dårlig prognose og responderer lite eller ikke på målrettet behandling. BRAF-mutasjon er sjelden (forekomst 2-3 %) og forekommer først og fremst ved adenokarsinom. I en norsk studie på 979 uselekterte NSCLC-pasienter, ble det funnet en forekomst av BRAF (V600E/K)-mutasjoner på 1,7 % av den totale pasientpopulasjonen (17/979 pasienter), og blant pasientene med adenokarsinomer (n=646) var forekomsten på 2,3 % (15/646 pasienter). Andelen ikke-røykere var relativt høy blant pasientene som var BRAF (V600E/K)-positive (5/17 pasienter; 29 %), og noen flere kvinner (n=10; 58,8 %) enn menn (n=7; 41,2 %) hadde disse mutasjonene. BRAF-mutasjon har tidligere ikke vært testet rutinemessig ved NSCLC fordi målrettet behandling ikke har vært tilgjengelig, men der hvor det brukes NGS («next generation sequencing») for å påvise mutasjoner (som EGFR og KRAS) vil en også få svar på BRAF. Dette er tilfelle ved stadig flere norske sykehus, ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med ([8-11](#)).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med kombinasjonen dabrafenib/trametinib er estimert av Novartis, og er basert på følgende antakelser:

- Det antas at det er ca. 650 nye tilfeller av adenokarsinom i stadium IV i året, i tillegg vil rundt 400 pasienter med tidligere stadier av adenokarsinom få tilbakefall; totalt 1 050 pasienter som skal ha ikke-kurativ medikamentell behandling i førstelinje.
- 2,3 % av pasientene med adenokarsinom er BRAF (V600E/K)-muterte.

Novartis har på dette grunnlaget estimert at om lag 24 pasienter totalt per år i Norge har BRAF (V600E/K)-mutasjoner og vil kunne vurderes for behandling i førstelinje. En del av disse pasientene vil av ulike grunner ikke være aktuelle/egnet for slik behandling (f.eks. grunnet prognose, livskvalitet, allmenn-tilstand, komorbiditet, alder og/eller pasientens ønsker), anslått til 40 % av pasientene. Det antas derfor at kun 14 pasienter vil være aktuelle/egnet for førstelinjebehandling hvert år i Norge, herunder behandling med kombinasjonen dabrafenib/trametinib. Videre antas det at 50 % av disse pasientene vil motta immunterapi, slik at det estimerte/forventede antallet pasienter som vil få behandling med kombinasjonen dabrafenib/trametinib vil være ca. 7 pasienter årlig.

Medisinske fageksperter, som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, er noe uenige i forutsetningene som Novartis legger til grunn. En medisinsk fagekspert angir at pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner trolig vil være aktuelle for målrettet kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib i 1. linje uavhengig av PD-L1-uttrykk i kreftcellene (dvs. ikke nødvendigvis vil motta immunterapi i 1. linje), dersom kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib blir innført i Norge. Dermed vil det forventede antall pasienter som er aktuelle for kombinasjonsbehandlingen være noe høyere enn 7 pasienter årlig, som Novartis antyder. Ifølge en annen medisinsk fagekspert, vil det største usikkerhetsmomentet ligge i nettopp andelen pasienter som vil motta (kjemo-)immunterapi i 1. linje, til tross for at det foreligger BRAF-mutasjoner. I motsetning til hos pasienter med EGFR-mutasjon, der immunterapi virker dårligere, synes BRAF-mutasjon ikke å ha like negativ prediktiv verdi for effekten av immunterapi. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at den årlige tilveksten av nye pasienter i Norge trolig ligger et sted mellom 5 og 20 pasienter per år. Det er uansett et lite antall pasienter det er snakk om.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av kombinasjonen dabrafenib/trametinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med BRAF (V600)-mutasjon

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib

- *Indikasjon*

Dabrafenib:

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon.

Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

Dabrafenib er foruten ovennevnte også indisert til behandling av melanom og til adjuvant behandling av melanom, hos pasienter med en BRAF V600-mutasjon. Disse indikasjonene er ikke relevante for denne metodevurderingen.

Trametinib:

I tillegg til at trametinib i kombinasjon med dabrafenib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon (relevant for denne metodevurderingen), er trametinib også indisert til behandling av melanom og til adjuvant behandling av melanom, hos pasienter med en BRAF V600-mutasjon.

- *Virkningsmekanisme*

Dabrafenib:

Dabrafenib er en RAF-kinase-hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-kaskaden. BRAF-mutasjoner er observert med høy frekvens ved spesifikke krefttyper. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E, som er ansvarlig for ca. 90 % av alle observerte BRAF-mutasjoner. Det er vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i flere ulike kodon 600-mutasjoner (f.eks. BRAF V600E/-K/-D, samt BRAF WT og CRAF WT).

Trametinib:

Trametinib er en reversibel, høyelektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 og 2 (MEK1 og MEK2). MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Ved melanom og andre krefttyper blir denne signalveien ofte aktivert av muterte former av BRAF, som aktiverer MEK. Trametinib hemmer BRAFs aktivering av MEK og hemmer MEK-kinaseaktiviteten.

Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av RAS/RAF/MEK/ERK signalveien, som er ansvarlig for tumorvekst og overlevelse.

- *Dosering*

Dabrafenib:

Anbefalt dose av dabrafenib, i kombinasjon med trametinib, er 150 mg (to 75 mg kapsler) to ganger daglig (tilsvarer en daglig dose på 300 mg).

Trametinib:

Anbefalt dose av trametinib, i kombinasjon med dabrafenib, er 2 mg én gang daglig.

Behandling bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen eller til utvikling av uakseptabel toksisitet. Ved bivirkninger kan det være nødvendig med dosereduksjon, midlertidig behandlingsavbrudd eller seponering av behandling.

- *Bivirkninger*

Sikkerheten av dabrafenib i kombinasjon med trametinib er undersøkt i den integrerte sikkerhetspopulasjonen av 1 076 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom (n=559), stadium III BRAF V600-mutert melanom etter fullstendig reseksjon (adjuvant behandling) (n=435) og avansert NSCLC (n=82), behandlet med 150 mg dabrafenib to ganger daglig og 2 mg trametinib én gang daglig.

De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 20 %) for kombinasjonen dabrafenib/trametinib var pyreksi, fatigue, kvalme, frysninger, hodepine, diaré, oppkast, artralgi og utslett.

For utfyllende informasjon om dabrafenib og trametinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Tafinlar ([2](#)) og Mekinist ([3](#)).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom, utgitt av Helsedirektoratet. Siste oppdatering er publisert i januar 2023 ([10](#)). Det informeres om at handlingsprogrammet er oppdatert i henhold til tilgjengelig litteratur, og andre lands retningslinjer er også benyttet som grunnlag for anbefalingene.

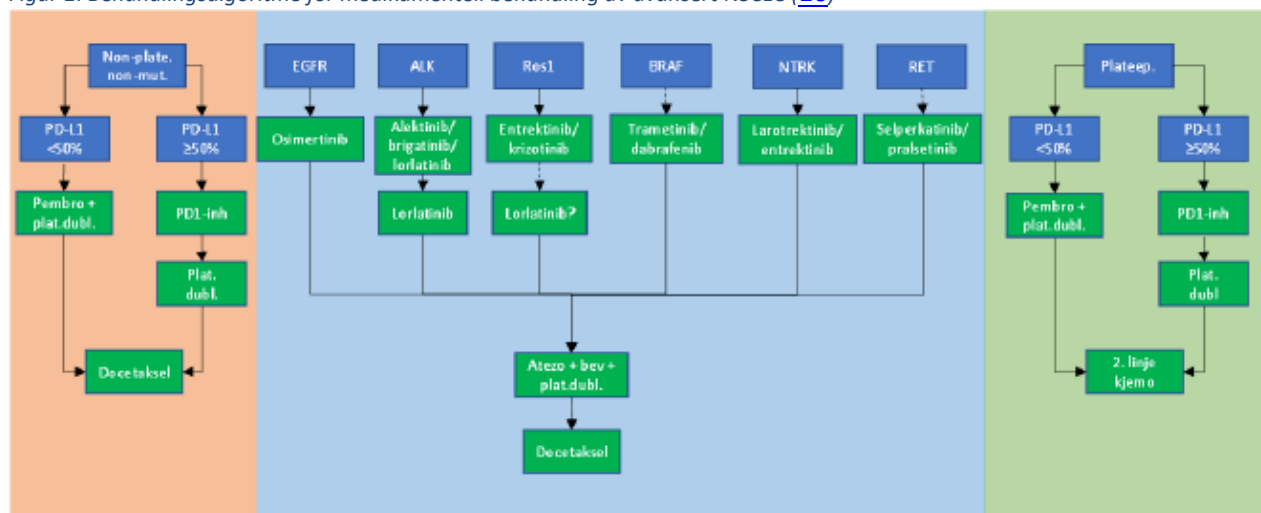
Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse (være kurativt) ved NSCLC i stadium I-III. Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Hos pasienter i stadium I-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon er strålebehandling et alternativ. Kjemoterapi (cellegift) alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse. Stadium III er en heterogen gruppe der optimal behandling differensieres i forhold til T (tumor)- og N (nodule/lymfeknute)-stadium. Kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer. Allmenntilstand («performance status»/ECOG-status) er det viktigste kriterium, og ved ECOG-status 2 eller dårligere er kurativt opplegg neppe indisert. Alder, vekttao og tumorstørrelse tas også i betraktning. Pasienter med stadium III-sykdom og redusert allmenntilstand eller annen negativ prognostisk faktor er aktuelle for ikke-kurativ behandling, på samme måte som stadium IV-sykdom ([10](#)).

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten på grunn av stadium IV eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen kan være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende ([10](#)).

I henhold til det nasjonale handlingsprogrammet skal alle pasienter med NSCLC (både adeno- og plateepitelkarsinom) testes rutinemessig for uttrykk av proteinet PD-L1 i kreftcellene, for å finne hvilke pasienter som har best nytte av behandling med immunterapi (PD-1-/PD-L1-hemmere). PD-L1-uttrykket i kreftcellene blir undersøkt ved hjelp av vevsprøver (immunhistokjemi) eller celleprøver (immun-cytokjemi), og resultatet angis som andel positive kreftceller. Pasienter hvor ≥ 50 % av tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i førstelinje (atezolizumab, cemiplimab eller pembrolizumab) (ikke rangert), mens øvrige pasienter vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin). Videre skal alle NSCLC, unntatt plateepitelkarsinom-gruppen, undersøkes for forandringer (mutasjoner) i EGFR-, ALK- og ROS1-genene. Pasienter som har spesifikke forandringer i noen av disse genene, bør behandles med målrettet behandling (tyrosinkinasehemmere; TKI) i førstelinje. Pasienter med f.eks. EGFR- eller ALK-mutasjoner har også dårligere effekt av immunterapi i førstelinje. Pasienter med spesifikke forandringer i andre gener (f.eks. KRAS-, BRAF-, MET-, RET-, NTRK- og NRG1) kan også i noen tilfeller få målrettet behandling, noen via inklusjon i kliniske studier. Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler nå rutinemessig testing også for BRAF. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling. Valg av andrelinjebehandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt ([8](#), [10](#)).

Figur 1 viser behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert NSCLC (hentet fra nasjonalt handlingsprogram). Algoritmen inkluderer også behandlingsopplegg som ikke er vedtatt innført i Nye Metoder.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert NSCLC (10)



1.4.3 Plassering av dabrafenib/trametinib i behandlingstilbudet

Det er kun kombinasjonen av BRAF-hemmeren dabrafenib og MEK-hemmeren trametinib som har markedsføringstillatelse for målrettet behandling av NSCLC-pasienter med BRAF (V600)-mutasjon uansett behandlingslinje (dvs. både i første og senere linjer). Det er kun punktmutasjoner i kodon 600 (V600E/K) som det er vist behandlingsrespons for med dagens BRAF/MEK-hemmere, og disse utgjør ca. 50 % av alle BRAF-mutasjoner som detekteres ved NSCLC. Det nasjonale handlingsprogrammet omtaler bruk av kombinasjonen dabrafenib/trametinib ved BRAF-mutasjoner (se Figur 1) (10).

Kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib har tidligere vært metodevurdert for NSCLC-pasienter med BRAF V600-mutasjon etter progresjon på kjemoterapi (2. linjebehandling) (ID2016_083) (4), men ble besluttet ikke innført til denne pasientgruppen av Beslutningsforum i møte 24.09.2018 (5). Førstelinjebehandling av kombinasjonen dabrafenib/trametinib er nå aktuell for denne metodevurderingen.

I klinisk praksis i dag vil derfor BRAF-positive pasienter behandles som ikke-muterte NSCLC-pasienter, med (kjemo-)immunoterapi i førstelinje (og docetaxel i andrelinje). Immunoterapi alene kan forsvares ved høyt PD-L1-uttrykk, da responsratene ser ut til å tilsvare de man ser ved ikke-mutert lungekreft (i motsetning til ved f.eks. EGFR-mutasjoner) (se Figur 1, venstre side). Alternativt må man søke om unntaksbruk av BRAF/MEK-hemmer i førstelinje, eventuelt inkludere pasienter i kliniske studier med BRAF/MEK-hemmer ved progresjon på (kjemo-)immunoterapi gitt i førstelinje. Ved progresjon på BRAF-hemmer gitt i førstelinje anbefales (kjemo-)immunoterapi, som ved førstelinjebehandling av ikke-mutert NSCLC (10).

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen vil være (kjemo-)immunoterapi i førstelinje (dvs. pembrolizumab med ev. tillegg av pemetreksed + karboplatin) (avhengig av PD-L1-uttrykk). Det er denne behandlingen som vil bli foretrukket, eller alternativt forskjøvet et ledd bakover i behandlingssekvensen, dersom kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib blir innført.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er fase II-studien BRF113928, som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for indikasjonsutvidelsen til dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist). EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonsutvidelsen «*til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600E-mutasjon*» ([12](#)).

BRF113928-studien var en internasjonal, multisenter, ikke-randomisert (én-armet), åpen, fase II-studie utført på voksne pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet diagnose med BRAF V600E-mutasjonspositiv metastatisk (stadium IV) NSCLC. Hensikten med studien var å undersøke effekt, sikkerhet og tolerabilitet til dabrafenib gitt som monoterapi, samt gitt i kombinasjon med trametinib. Studien bestod av tre kohorter; kohort A (dabrafenib som monoterapi), kohort B (kombinasjonsbehandling dabrafenib/trametinib, 2. linje eller senere) og kohort C (kombinasjonsbehandling dabrafenib/trametinib, 1. linje). Pasientene ble inkludert sekvensielt til de tre kohortene i studien.

Tabell 1: Oversikt over BRF113928-studien

| Studie | Referanse | Populasjon | Intervensjon | Komparator |
|--|--|---|--|------------|
| BRF113928; NCT01336634* ; EudraCTnr. 2011-001161-41 | Planchard et al. 2016 (13) | Kohort A (n=84): Voksne pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv metastatisk NSCLC, både tidligere ubehandlet (n=6) og behandlet med kjemoterapi (n=78) | Dabrafenib 150 mg BID | Ingen |
| | Planchard et al. 2016 (14) | Kohort B (n=57): Voksne pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv metastatisk NSCLC, tidligere behandlet med kjemoterapi (1-3 tidligere behandlingslinjer) | Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD | Ingen |
| | Planchard et al. 2017 (15) | Kohort C (n=36): Voksne pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv metastatisk NSCLC, tidligere ubehandlet | Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD | Ingen |

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; BID: to ganger daglig; NSCLC: ikke-småcellet lungekreft; QD: én gang daglig

Det foreligger ikke studier som direkte sammenlikner effekten av kombinasjonen dabrafenib/trametinib med dagens behandling. Novartis har heller ikke sendt inn indirekte sammenlikninger som belyser den relative effekten av kombinasjonen dabrafenib/trametinib sammenliknet med andre relevante behandlinger. Det er derfor kun data fra studien BRF113928 som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklete metodevurderingen.

2.1 Klinisk effekt

Denne metodevurderingen gjelder pasientpopulasjonen som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling for metastatisk (stadium IV) NSCLC, dvs. bruk i førstelinje. Kohort C i studien BRF113928 er derfor relevant for denne metodevurderingen, og er oppsummert i Tabell 2 under.

Tabell 2: Oversikt over kohort C i BRF113928-studien ([15](#))

| | |
|----------------------|--|
| Design | Internasjonal, multisenter, én-armet, åpen, fase II |
| Pasientpopulasjon | Pasienter (n=36) med tidligere ubehandlet metastatisk (stadium IV) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) BRAF V600E-mutasjonspositiv Funksjonsstatus (ECOG) ≤ 2 Forventet levealder ≥ 3 måneder Alder ≥ 18 år |
| Intervensjon | Dabrafenib 150 mg to ganger daglig + Trametinib 2 mg én gang daglig |
| Komparator | Ingen |
| Primært utfallsmål | Total responsfrekvens (ORR) |
| Sekundært utfallsmål | Varighet av respons (DoR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet |

Behandlingen i studien ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptable bivirkninger, tilbaketrekking av samtykke eller til død. Dosereduksjon underveis i studien var tillatt for begge legemidlene (i henhold til protokoll), for å håndtere uakseptable bivirkninger (alvorlighetsgrad 2 eller høyere).

Det primære effektendepunktet var total responsfrekvens («overall response rate»; ORR) i intention-to-treat (ITT)-populasjonen, målt ved bruk av «Response Evaluation Criteria In Solid Tumors» (RECIST v.1.1), basert på vurdering gjort av ansvarlig lege/utprøver. ORR ble definert som andelen pasienter som hadde bekreftet fullstendig respons (CR) eller delvis respons (PR). Sekundære effektendepunkter inkluderte varighet av respons (DoR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), i tillegg ble sikkerhet (bivirkninger) evaluert. ORR, DoR og PFS ble også vurdert av en uavhengig evalueringskomite (IRC) som en sensitivetsanalyse. Ingen helserelaterte livskvalitetsdata ble samlet inn i studie BRF113928.

Den primære analysen var basert på data tilgjengelig ved datakutt 28.04.2017 ([15](#)). Totalt ble 36 pasienter inkludert i kohort C i studien. Median alder var 67 år, og de fleste pasientene (61 %) hadde ECOG-status

på 1, mens 36 % hadde ECOG-status 0. 28 % av pasientene hadde aldri røykt tidligere. Baseline pasientkarakteristika er presentert i Tabell 3.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika, kohort C i BRF113928-studien (15)

| | All patients (n=36) |
|---|------------------------|
| Age, years | 67 (62-74) |
| Sex | |
| Female | 22 (61%) |
| Male | 14 (39%) |
| Race | |
| White | 30 (83%) |
| Native American or other Pacific Islander | 1 (3%) |
| Black or African American | 1 (3%) |
| Asian | 3 (8%) |
| Missing | 1 (3%) |
| ECOG performance status | |
| 0 | 13 (36%) |
| 1 | 22 (61%) |
| 2 | 1 (3%) |
| Histology at initial diagnosis | |
| Adenocarcinoma | 32 (89%) |
| Adenosquamous carcinoma (predominantly adenocarcinoma) | 1 (3%) |
| Adenosquamous carcinoma (predominantly squamous-cell carcinoma) | 1 (3%) |
| Large-cell carcinoma | 1 (3%) |
| NSCLC not otherwise specified | 1 (3%) |
| Smoking history* | |
| Never | 10 (28%) |
| Current | 5 (14%) |
| Former | 21 (58%) |
| Time smoked, years | 30 (10-40) |
| Pack-years | |
| Median | 18 (5-34) |
| <10 | 8 (22%) |
| 10-30 | 9 (25%) |
| >30 | 7 (19%) |

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. NSCLC=non-small-cell lung cancer. *Smoking status was collected by one selection from three categories: current smoker, former smoker, or non-smoker, based on the record in medical history.

Ved analysetidspunktet var 19 pasienter (53 %) fortsatt i live og 17 pasienter (47 %) var døde. Videre fikk 11 pasienter (31 %) fortsatt behandling med studielegemiddel, mens 25 pasienter (69 %) hadde avsluttet behandlingen; 8 pasienter (22 %) på grunn av bivirkninger, 14 pasienter (39 %) på grunn av sykdoms-progresjon, 2 pasienter (6 %) etter ansvarlig leges/utprøvers vurdering og 1 pasient (3%) etter eget ønske. Median oppfølgingstid i studien var ved dette tidspunktet 15,9 måneder (IQR: 7,8-22,0).

ORR (vurdert av ansvarlig lege) var 64 % (23 pasienter) (95 % KI: 46-79), med fullstendig respons hos 2 pasienter (6 %) og delvis respons hos 21 pasienter (58 %). I tillegg hadde 4 pasienter (11 %) stabil sykdom, noe som resulterte i at totalt 27 pasienter (75 %; 95 % KI: 58-88) ble vurdert å ha sykdomskontroll.

Median responsvarighet (DoR) (vurdert av ansvarlig lege) var 10,4 måneder (95 % KI: 8,3-17,9; 16 av 23 respondere [70 %] progrediert eller døde), og Kaplan-Meier estimert 6-måneders DoR var 86 % (95 % KI: 62-95). Ved det primære analysetidspunktet hadde 24 av de totalt 36 pasientene (67 %) enten progrediert eller var døde, og median PFS (vurdert av ansvarlig lege) var 10,9 måneder (95 % KI: 7,0-16,6).

Sannsynligheten for 6-måneders PFS ble estimert til 72 % (95 % KI: 53-84). Resultater for PFS er vist i Figur 2 under. Til sammenlikning, og basert på vurderinger gjort av IRC som en sensitivitetsanalyse, var median DoR på 15,2 måneder (95 % KI: 7,8-23,5) og median PFS var på 14,6 måneder (95 % KI: 7,0-22,1).

Forskjellen mellom median DoR og median PFS basert på ansvarlig leges vurdering versus vurderinger gjort av IRC var forårsaket av forskjeller i sensurering av data knyttet til disse endepunktene.

Ved det primære analysetidspunktet var median totaloverlevelse (OS) 24,6 måneder (95 % KI: 12,3 – ikke estimerbar). Sannsynligheten for 2-års OS ble estimert til 51 % (95 % KI: 33-67). Resultater for OS er vist i Figur 2 under.

Figur 2: Panel A: varighet av respons (DoR) (vurdert av ansvarlig lege); Panel B: Kaplan-Meier analyse for progresjonsfri overlevelse (PFS) (basert på vurdering gjort av ansvarlig lege); Panel C: Kaplan-Meier analyse for totaloverlevelse (OS) (15)

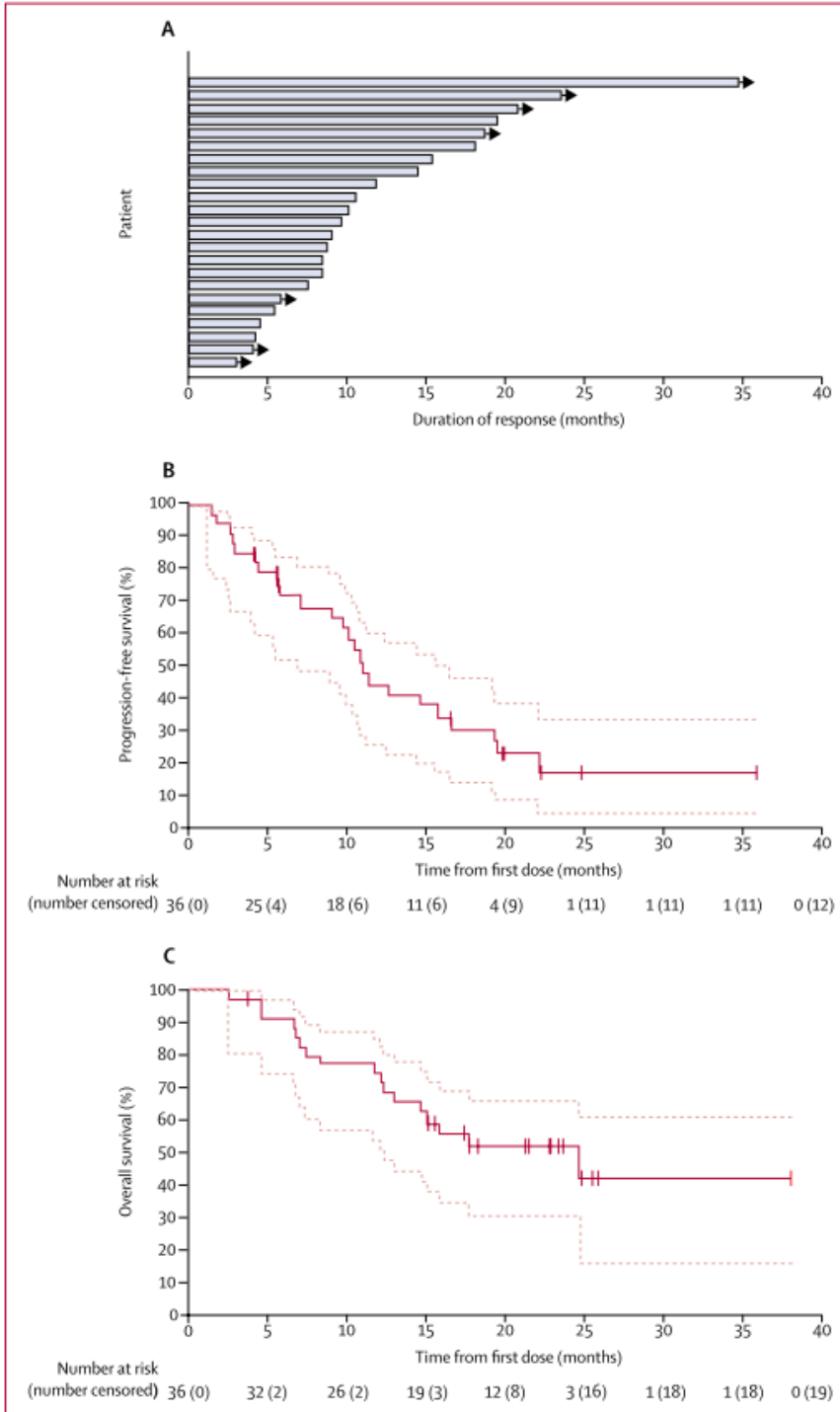
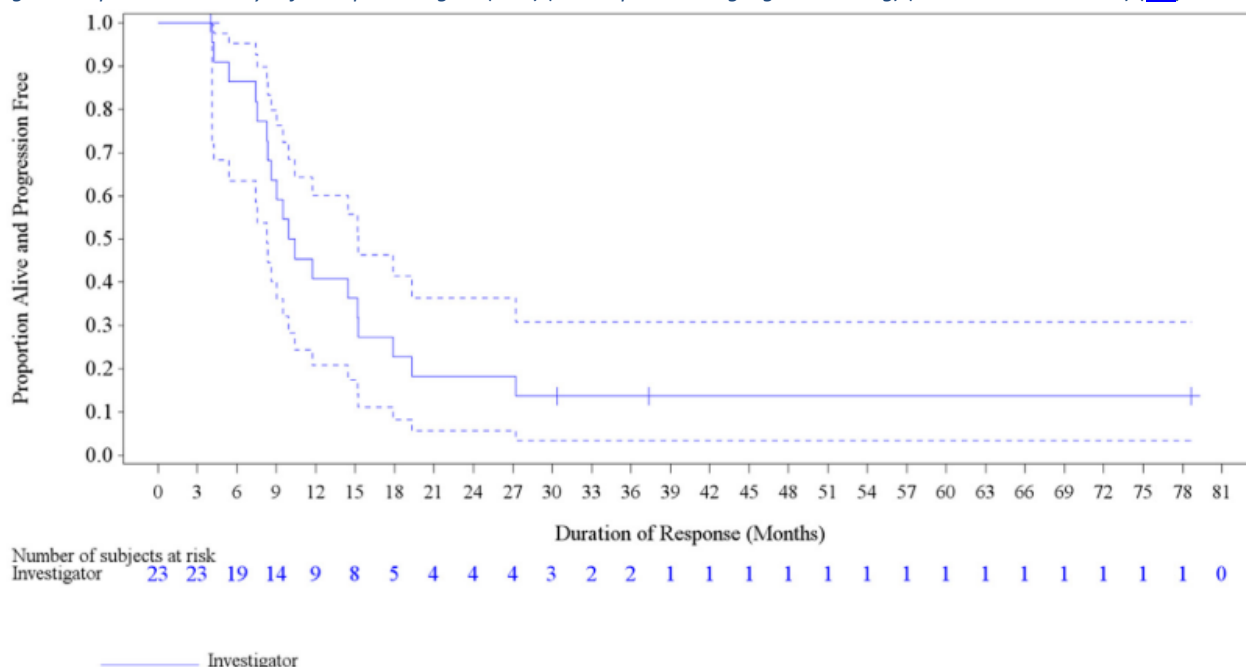


Figure 3: Investigator-assessed duration of response (A), investigator-assessed estimated progression-free survival (B), and estimated overall survival (C)
Arrows indicate censored patients with follow-up ongoing. Tick marks represent censored patients. Dotted lines in Kaplan-Meier estimated curves represent 95% CIs.

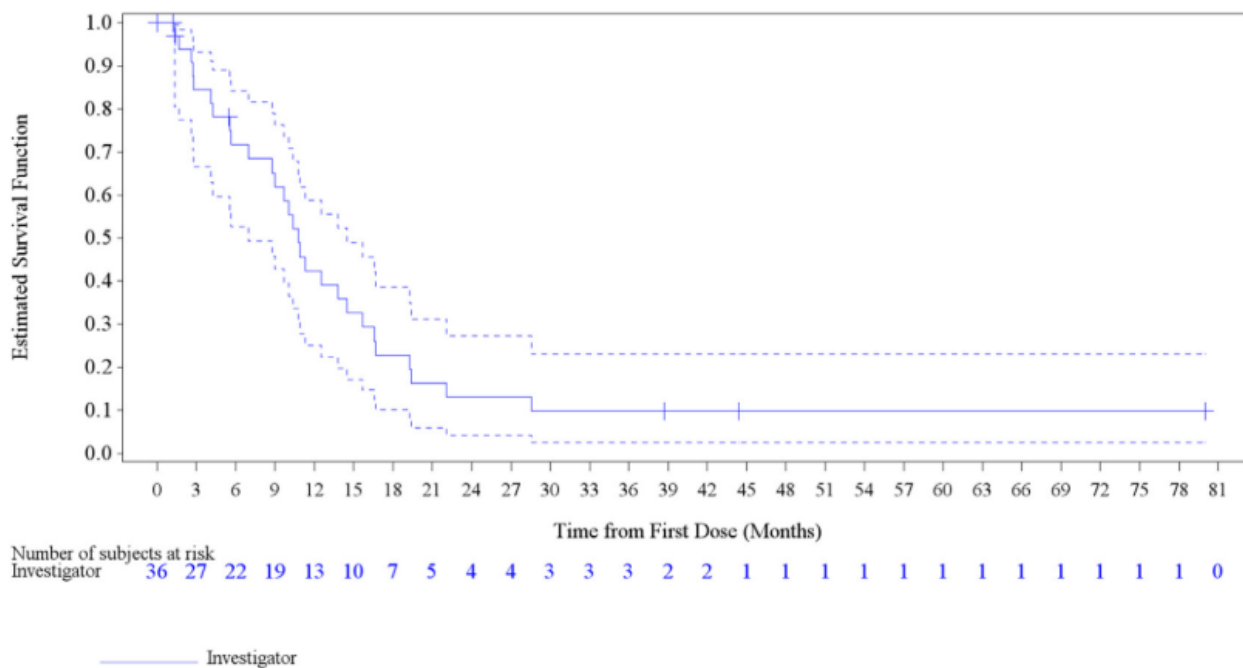
Median varighet av behandling i studien var 9,0 måneder (IQR: 3,1-20,5) for dabrafenib og 9,5 måneder (IQR: 3,2-19,3) for trametinib. Dosereduksjon for dabrafenib forekom hos 17 av de totalt 36 pasientene i studien (47 %), der 11 pasienter (65 %) hadde behov for én dosereduksjon, mens 3 pasienter (18 %) hadde behov for henholdsvis to, tre eller flere dosereduksjoner hver. Dosereduksjon for trametinib forekom hos 10 av de totalt 36 pasientene (28 %), der 4 pasienter (40 %) hadde behov for én dose-reduksjon, mens 6 pasienter (60 %) hadde behov for to dosereduksjoner.

Det foreligger oppdaterte og publiserte data fra BRF113928-studien, inkludert data fra kohort C ([16](#)). De oppdaterte analysene er basert på data tilgjengelig ved datakutt 24.02.2021. Pasientene som fortsatt var aktive i BRF113928-studien hadde da en oppfølgingstid i studien på minimum 5 år (fra tidspunktet for inklusjon i studien). Median oppfølgingstid i kohort C var 16,3 måneder [intervall: 0,4-80]]. Ved dette analysetidspunktet var det kun én pasient i kohort C som fortsatt fikk behandling med studielegemiddel. Det er ingen endringer i effektdata for ORR ved dette analysetidspunktet sammenliknet med det forrige/ primære analysetidspunktet (64 % [23 pasienter]; 95 % KI: 46-79). Median responsvarighet (DoR) (vurdert av ansvarlig lege) var nå 10,2 måneder (95 % KI: 8,3-15,2), og median PFS (vurdert av ansvarlig lege) var 10,8 måneder (95 % KI: 7,0-14,5). Resultatene for DoR og PFS illustreres i Figur 3 og Figur 4 under (stiplede linjer i figurene indikerer 95 % konfidensintervall).

Figur 3: Kaplan-Meier analyse for responsvarighet (DoR) (basert på ansvarlig leges vurdering) (datakutt: 24.02. 2021) ([16](#))

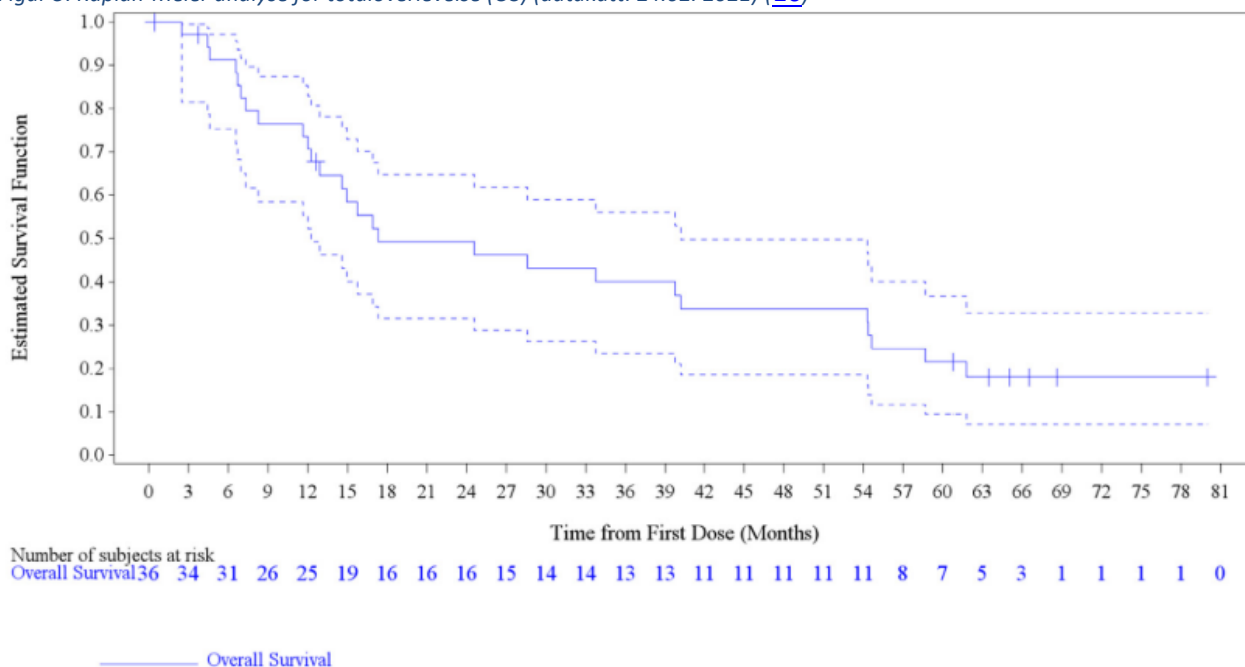


Figur 4: Kaplan-Meier analyse for progresjonsfri overlevelse (PFS) (basert på ansvarlig leges vurdering) (datakutt: 24.02. 2021) (16)



Ved dette siste analysetidspunktet var estimert median totaloverlevelse (OS) på 17,3 måneder (95 % KI: 12,3–40,2) for pasientene i kohort C. Estimert 4-års overlevelse i kohort C var 34 % (95 % KI: 19-50), og estimert 5-års overlevelse var 22 % (95 % KI: 10-37). Totalt 17 % av pasientene i kohort C mottok påfølgende behandling (2. linje) med immunterapi etter behandlingen med kombinasjonen dabrafenib/trametinib. Dette kan ha påvirket OS i denne gruppen. Resultatene for OS illustreres i Figur 5 under (stiplede linjer i figuren indikerer 95 % konfidensintervall).

Figur 5: Kaplan-Meier analyse for totaloverlevelse (OS) (datakutt: 24.02. 2021) (16)



2.2 Bivirkninger

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos alle pasientene i kohort C i BRF113928-studien (datakutt 28.04.2017). De mest vanlig forekommende AE (hos >30 % av pasientene) var: pyreksi, kvalme, diare, fatigue, perifert ødem, nedsatt appetitt, tørr hud og oppkast.

AE av alvorlighetsgrad 3 eller 4 forekom hos 25 pasienter (69 %), og de mest vanlig forekommende (hos >2 pasienter) var: pyreksi (4 pasienter [11 %]), økning i alaninaminotransferase/ALAT (4 pasienter [11 %]), hypertensjon (4 pasienter [11 %]), og oppkast (3 pasienter [8 %]).

Alvorlige, uønskede medisinske hendelser (SAE) som forekom hos >2 pasienter var: økning i ALAT (5 pasienter [14 %]), pyreksi (4 pasienter [11 %]), økning i aspartataminotransferase/ASAT (3 pasienter [8 %]), og reduksjon i ejsjonsfraksjon (3 pasienter [8 %]).

AE førte til permanent seponering av behandlingen hos 8 pasienter (22 %), til opphold i eller forsinket dosering hos 27 pasienter (75 %) og til dosereduksjon hos 14 pasienter (39 %).

En pasient døde som følge av SAE (hjertestans med fravær av puls [«cardiorespiratory arrest»]), men dette ble vurdert av ansvarlig lege/utprøver til ikke å ha noen sammenheng med behandlingen gitt i studien. I tillegg var det en pasient som fikk slag og døde mer enn ett år etter seponering av behandlingen i studien, men dødsfallet ble vurdert som ikke relatert til studiebehandlingen. De resterende dødsfallene i forbindelse med studien (15 pasienter) ble knyttet til den aktuelle indikasjonen for denne studien (NSCLC). Tabell 4 viser en oversikt over AE som oppstod i kohort C i forbindelse med studien, fordelt på alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Oversikt over uønskede medisinske hendelser (AE) i kohort C i BRF113928-studien (15)

| | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|-------------------------------------|-----------|----------|---------|---------|
| Total | 10 (28%) | 23 (64%) | 2 (6%) | 1 (3%) |
| Pyrexia | 19 (53%) | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Nausea | 20 (56%) | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 12 (33%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Fatigue | 13 (36%) | 0 | 0 | 0 |
| Peripheral oedema | 13 (36%) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 9 (25%) | 3 (8%) | 0 | 0 |
| Dry skin | 12 (33%) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 12 (33%) | 0 | 0 | 0 |
| Chills | 9 (25%) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 9 (25%) | 0 | 0 | 0 |
| Rash | 7 (19%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Dizziness | 8 (22%) | 0 | 0 | 0 |
| Cough | 8 (22%) | 0 | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increase | 2 (6%) | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Dyspnoea | 4 (11%) | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Hypotension | 4 (11%) | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Back pain | 6 (17%) | 0 | 0 | 0 |
| Weight decrease | 6 (17%) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal pain | 4 (11%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Anaemia | 4 (11%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Arthralgia | 4 (11%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Constipation | 5 (14%) | 0 | 0 | 0 |
| Insomnia | 5 (14%) | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 5 (14%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 0 | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Hyponatraemia | 2 (6%) | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increase | 3 (8%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Asthenia | 3 (8%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Pruritus | 3 (8%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Pain in extremity | 3 (8%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Erythema | 4 (11%) | 0 | 0 | 0 |
| Dysphonia | 3 (8%) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 4 (11%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal chest pain | 4 (11%) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 4 (11%) | 0 | 0 | 0 |
| Dehydration | 2 (6%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Ejection fraction decrease | 1 (3%) | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Pulmonary embolism | 1 (3%) | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Weight increase | 2 (6%) | 1 (3%) | 0 | 0 |

(Table 3 continues on next page)

| | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---------------------------------------|-----------|---------|---------|---------|
| (Continued from previous page) | | | | |
| Hyperglycaemia | 1 (3%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Hypophosphataemia | 1 (3%) | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Lymphocyte count decrease | 0 | 2 (6%) | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increase | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Blood phosphorus decrease | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Gastric haemorrhage | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal toxicity | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Neutropenia | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Pancytopenia | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Rash maculopapular | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Renal artery thrombosis | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Splenic thrombosis | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Vertigo positional | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| White blood cell count decrease | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 |
| Lymphopenia | 0 | 0 | 1 (3%) | 0 |
| Multiple injuries | 0 | 0 | 1 (3%) | 0 |
| Cardiac arrest | 0 | 0 | 0 | 1 (3%) |
| Respiratory arrest | 0 | 0 | 0 | 1 (3%) |

Data are n (%). *One patient each with diarrhoea and dysphonia had events of unknown grade.

Table 3: Grade 1-2 adverse events occurring in 10% or more of patients and all grade 3, 4, and 5 events, regardless of association with study drug (n=36)

I den siste publikasjonen med data fra BRF113928-studien (datakutt 24.02.2021) ([16](#)), er sikkerhetsdata fra kohort B (se Tabell 1) og kohort C slått sammen. Det var ingen nye signaler/bivirkningsdata som ble observert etter denne forlengede oppfølgingstiden, og de fleste AE av alvorlighetsgrad 3-4 kunne håndteres gjennom modifisering av doseringen (f.eks. dosereduksjon eller opphold i doseringen). De mest vanlig forekommende AE (uavhengig av alvorlighetsgrad, og uavhengig av årsak), som forekom hos ≥ 30 % av pasientene var: pyreksi (56 %), kvalme (51 %), oppkast (41 %), tørr hud (39 %), perifert ødem (38 %), diare (37 %), nedsatt appetitt (33 %) og hoste (31 %). De mest vanlig forekommende AE (hos > 5 % av pasientene) av alvorlighetsgrad ≥ 3 var: hypertensjon, hyponatremi, neutropeni, pyreksi, dyspne, anemi og økning i alaninaminotransferase/ALAT.

I «European Public Assessment Report» (EPAR) gjeldende for den aktuelle indikasjonsutvidelsen (NSCLC), konkluderer EMA med at sikkerhetsprofilen til kombinasjonen dabrafenib/trametinib er tilsvarende den som ble observert for tidligere MT-godkjent indikasjon (behandling av melanom), og at bivirkningene generelt er håndterbare når man følger anbefalingene som er gitt i preparatomtalen. Informasjon i gjeldende preparatomtaler for henholdsvis dabrafenib ([2](#)) og trametinib ([3](#)) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til kombinasjonen dabrafenib/trametinib, og er kort oppsummert i kapittel 1.4.1.

3 Oppsummering og vurdering

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) + trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), i henhold til bestilling ID2018_041.

Kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib fikk markedsføringstillatelse i mars 2017 for indikasjonsutvidelsen «*til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon*», basert på responsdata fra en én-armet, åpen, fase II-studie (BRF113928). Det er ikke utført kontrollerte fase III-studier med kombinasjonen dabrafenib/trametinib ved avansert NSCLC. Klinisk effekt er vurdert av EMA til å være etablert, men ettersom BRF113928-studien er én-armet er det ingen sammenlikning mot annen behandling. Det bemerkes at svært få pasienter oppnådde fullstendig respons (vurdert av ansvarlig lege). Fullstendig respons ble sett hos 2 pasienter (6 %), og delvis respons hos 21 pasienter (58 %) (av totalt 36 pasienter i kohort C i studien). Det primære effektendepunktet (ORR) er et intermediært utfallsmål, og i tillegg er størrelsen på studien (kohort C) svært liten. Dette gjør at det er knyttet stor usikkerhet til effektstørrelsen for kombinasjonen dabrafenib/trametinib.

Følgende framkommer av den publiserte EPAR (kapittel 2.5.3 *Discussion on clinical efficacy*) ([12](#)):

“At a response rate of 60 % and PFS of 9 months, relevant anti-tumour activity has been shown. Based on experience from NSCLC studies in general, this is highly likely to translate into symptom reduction and delay in symptomatic progression.

Given the limited follow-up in the 1st line setting, the MAH is recommended to provide final mature efficacy results of Cohort C when available.

The OS results of the IFCT study¹ appear to support the hypothesis that NSCLC patients with BRAF mutations present a different natural history compared to patients with no mutations, as median OS was longer in BRAF mutated NSCLC (15.2 - 17.2 months independently on whether a BRAF targeted treatment was given) compared with patients without mutations (11.8 months), independent of the treatment received. Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the “historical” IFCT database (median OS 15.2-17.2 months). However, it is possible to exclude a detriment in OS.”

Og videre (kapittel 3.6.1 *Importance of favourable and unfavourable effects*):

“Given the high level of ORR reported for combination therapy (60%), beneficial effects in terms of symptom reduction are unquestioned. Due to the single arm design, the effect on PFS and OS cannot be properly evaluated but a detrimental effect is considered unlikely. Combination therapy is highly likely to provide symptomatic benefit.”

¹: *Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) study: The IFCT study provided contemporaneous real-life outcomes data for patients with NSCLC with and without a BRAF V600E mutation following treatment with available standard-of-care therapies. The purpose of this study, which was conducted in France, was to assess the characteristics, molecular profiles, and clinical outcomes of patients who were screened during a 1-year period from April 2012 to April 2013.*

Det bemerkes at det foreligger oppdaterte og publiserte data fra BRF113928-studien (datakutt 28.04.2017 og 24.02.2021), som er tilgjengelig for denne metodevurderingen, mens siste datakutt for EPAR var noe tidligere (08.08.2016). Ved det siste datakuttet (24.02.2021) var median responsvarighet (DoR) 10,2 måneder, median PFS var 10,8 måneder og median OS var 17,3 måneder. Ved dette siste analysetidspunktet var det imidlertid kun én pasient i kohort C som fortsatt fikk behandling med studielegemiddel (kombinasjonen dabrafenib/trametinib). Dette gjør at det er knyttet stor usikkerhet til effektstørrelsene på disse endepunktene for kombinasjonen dabrafenib/trametinib.

Tilgjengelige data tyder på at:

- BRAF-mutasjon er en prognostisk faktor.
- Effekten på ORR og PFS anses for dokumentert.
- OS-gevinsten er marginal, men ingen negativ effekt på OS er vist.
- Eksisterende data gir ikke grunnlag for å sammenlikne effekten av OS og PFS med annen tilgjengelig behandling, som f.eks. (kjemo-)immunterapi.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av kombinasjonen dabrafenib/trametinib til førstelinjebehandling av pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjonspositiv NSCLC vil framkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 31-03-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

Referanser

1. NyeMetoder. Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Indikasjon III: Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft [updated 11.06.2018. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dabrafenib-tafinlar-og-trametinib-mekinist-indikasjon-iii>.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Tafinlar (dabrafenib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Mekinist (trametinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_no.pdf.
4. 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. 28.06.2018.
5. NyeMetoder. Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi [updated 24.09.2018. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dabrafenib-tafinlar-og-trametinib-mekinist->.
6. Kreftregisteret. Kreft i Norge [updated 08.06.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>.
7. Kreftregisteret. Lungekreft [updated 02.11.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>.
8. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft: Årsrapport 2021 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft.
9. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Lungekreft [updated 18.03.2022. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/svulster/lungekreft>.
10. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram. 2023.
11. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;84:36–8.
12. European Medicines Agency. Assessment report: Mekinist (trametinib) / Tafinlar (dabrafenib) - Procedure No. EMEA/H/C/WS/0996. 23.02.2017.
13. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):642-50.
14. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
15. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2017;18(10):1307-16.

16. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2022;17(1):103-15.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket (SLV) sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av dabrafenib og trametinib (Tafinlar + Mekinist) som kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Vi anerkjenner at det i denne saken foreligger et begrenset datagrunnlag, noe som også er naturlig ettersom pasienter med metastatisk NSCLC med en BRAF V600 mutasjon er en svært liten pasientgruppe. De data som foreligger er imidlertid positive og viser at dabrafenib + trametinib kan gi en bedre prognose for pasienter hvor prognosen i utgangspunktet er dårligere enn for pasienter uten mutasjon, og hvor det er et klart udekket medisinsk behov. Det er begrensede behandlingsmuligheter tilgjengelig og pasientene behandles i dag med immunterapi i førstelinje, til tross for at det også kun foreligger begrensede data på effekt og sikkerhet i denne pasientgruppen.

SLV anerkjenner at BRAFV600 mutasjon er en prognostisk faktor. Pasienter med metastatisk NSCLC med BRAF V600 mutasjon har en dårlig prognose, og en norsk undersøkelse av Brustugun med medarbeidere viser en forventet median total overlevelse på 9,3 måneder for pasienter i stadium 4. SLV har i sin rapport ikke beregnet absolutt prognosetap (APT), men vi ønsker å påpeke at SLV i tidligere metodevurderinger har beregnet APT i området 11,5 -16 QALYs i vurderinger innen førstelinjebehandling av NSCLC. Det er dermed ingen tvil om at dette er en alvorlig tilstand.

Dabrafenib + trametinib (Tafinlar + Mekinist) er den eneste godkjente målrettede behandlingen for denne pasientgruppen. Metodevurderingen av dabrafenib + trametinib i førstelinje ble foreslått av Norsk lungecancergruppe, og dette er et ønsket behandlingsalternativ for norske klinikere. Nytt ved behandlingen er sannsynliggjort gjennom rapporten, og vi mener det også er sannsynlig at ressursbruken er akseptabel med gjeldende RHF-pris. Videre vil det være lite usikkerhet knyttet til budsjettkonsekvens ved en positiv beslutning ettersom pasientantallet er lavt og behandlingen vil avsluttes når pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen.

I tillegg til godkjent finansiering og bruk over flere år innen melanom er dabrafenib + trametinib også inkludert i IMPRESS studien, hvor Novartis dekker studiemedisin i kohorter innen flere ulike indikasjoner. Novartis håper at også pasienter med NSCLC nå vil få tilgang til denne målrettede behandlingen.