

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib til behandling av gliom hos barn over 1 år

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). En lignende metode ble nylig godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EC02 Virkestoffnavn: dabrafenib Handelsnavn: Legemiddelform: dispergerbar tablett MT-søker/innehaver: Novartis Europharm limited (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet 1.4 Tag (merknad) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi) <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; kreft i sentralnervesystemet
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering <input type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gliom er en svulst i hjernens gliaceller (cellene som omgir og støtter nervecellene). Gliom forekommer hovedsakelig hos voksne over 45 år, men alle aldre kan rammes. Pasienter med gliom kan ha alvorlige symptomer som avhenger av området i hjernen hvor tumor oppstår. Symptomer kan være hodepine, kvalme, tap av appetitt, oppkast, muskelsvakhet i en kroppsdel, personlighetsforandringer, endringer i mental kapasitet og konsentrasjon. Omtrent en femtedel av pasienter med gliom har anfall i måneder eller år før sykdommen diagnostiseres. Gliom er en langsiktig og livstruende sykdom på grunn av alvorlig skade på hjernen, og er assosiert med dårlig langtidsoverlevelse. (3) WHO grad I og II gliomer klassifiseres som lavgradige (LGG) og grad III og IV er høygradige (HGG) (5). Hos barn er nesten alle gliomer astrocytomer (5).

I Norge rammes om lag 1100 personer årlig av primær svulst i det sentrale nervesystem (CNS), ca. 1060 voksne og 40 barn. LGG er de vanligste CNS-svulster hos barn og utgjør ca. 40 % av disse. HGG er de vanligste CNS-svulster hos voksne, men betydelig sjeldnere hos barn (5). HGG har en insidens på ca. 0,85 pr 100 000 barn og ungdom fra 0–19 år pr år og utgjør ca. 8–12 % av alle CNS-svulster hos barn (6). I ca. 8% av gliomer er mutasjoner i raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-onkogenet drivermutasjon, litt avhengig av undergruppe av gliom. Det antas at 2-5 barn vil være aktuelle for metoden per år i Norge (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kreft hos barn (inkludert gliomer), oppdatert i 2020 (5).

Kirurgi er primærbehandlingen ved gliom. Ofte vil radikal kirurgi ikke være mulig pga. faren for skade. I en del tilfeller vil partiell reseksjon være hensiktsmessig for å bedre pasientens kliniske tilstand, f.eks. ved hydrocephalus.

Ca. 1/3 av alle LGG-pasienter forventes å trenge ikke-kirurgisk behandling. Strålebehandling kan ha god effekt ved LGG og var tidligere mye brukt. Pga. mulige kognitive seieffekter og sekundærkreft, er radioterapi nå ikke en del av primærbehandlingen. Imidlertid kan det være aktuelt når medikamentell behandling ikke er effektiv nok, spesielt ved små svulster og hos eldre barn og ungdom. Pasienter som ved diagnose / rett etter primærkirurgi har alvorlige nevrologiske symptomer som kan forverres, eller truende synstap, gis medikamentell behandling. Det anbefales å gi behandling i henhold til LOGGIC protokollen. Kombinasjonen vinkristin/karboplatin er standardarmen, vinblastin monoterapi som er mye brukt i dag er andre arm, og den mest eksperimentelle armen er MEK-inhibitor (trametinib).

Det er ikke internasjonal konsensus om beste behandling av barn med HGG. De fleste barn i Norge får kombinasjonsbehandlingen med stråling og temozolomid eller stråling og to ulike kjemoterapi, temozolomid og lomustine. Av ny, utprøvende behandling, nevnes at BRAF-inhibitor gir god respons på svulster som har BRAF-punktmutasjon, og er i dag første-valg når slik mutasjon er påvist.

Virkningsmekanisme

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, inkludert i ca. 50 % av alle melanomtilfeller. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E som er ansvarlig for ca. 90 % av alle observerte BRAF-mutasjoner. Prekliniske data generert fra biokjemiske analyser har vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i kodon 600-mutasjoner. (4)

Tidligere godkjent indikasjon

Dabrafenib i en annen formulering er fra før indisert:

- som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon
- i kombinasjon med trametinib, til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon
- i kombinasjon med trametinib, til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon (4)

Mulig indikasjon

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib hos pasienter over 1 år med positiv BRAF V600 mutasjon lavgradig gliom (LGG) eller relapsert eller behandlingsrefraktær høygradig gliom (HGG) (8).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en åpen, randomisert, kontrollert (LGG-kohort) klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pediatrike pasienter over ett år med BRAF V600E-mutasjonspositiv: -ubehandlet lavgradig gliom (LGG kohort) eller -tilbakevendende/refraktært høygradig gliom (HGG kohort)	Dabrafenib 2 ganger daglig i kombinasjon med trametinib.	LGG kohort: karboplatin med vinkrisin HGG kohort: ingen kontrollgruppe	Hovedutfallsmål (begge kohorter): responsrate (ORR) i de første 32 behandlingssukene Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR)	NCT02684058 G2201 fase II	Avsluttet.
N=149					

OS: totaloverlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode (samme virkestoff, annen formulering) er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2018_041 (ubehandlet NSLC); ID2021_022 (metastatisk anaplastisk thyroideakarsinom); - En annen metode er bestilt, men så avbestilt, til vurdering for delvis overlappende indikasjon: se NyeMetoder ID2021_056 . (sitoiganap)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 10-13 October 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/chmp-agenda-10-13-october-2022-meeting_en.pdf
2. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Lest 20.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>
3. EU/3/20/2372: Orphan designation for the treatment of glioma. Dabrafenib mesylate. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202372>
4. Statens legemiddelverk. Produktomtale Tafinlar. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Sist faglig oppdatert 26.05.2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
6. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. J Neurooncol. 2017 Sep;134(3):541-549.
7. Norvartis Norge. Innspillskjema til metodevarsel fra firma, innsendt 17.03.2023 2023
8. NIHR: Innovation Observatory. Dabrafenib with trametinib for treating paediatric BRAF V600 mutated high-grade or low-grade glioma 2022 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/02/28278-Dabrafenib-Trametinib-for-Glioma-V1.0-FEB2022-NON-CONF.pdf>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.