

Innhold

Innhold	1
Metodevurdering av ID2023_054	2
Metode	2
Bakgrunn	3
Klinisk dokumentasjon.....	4
Kostnader	8
Oppsummering og vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	10
Referanser	13
Appendiks 1: Logg	14
Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?	16
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	17

Metodevurdering av ID2023_054

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlene dabrafenib (Finlee) og trametinib (Spexotras) som kombinasjonsbehandling ved BRAF V600E-mutasjonspositivt gliom hos barn. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av dabrafenib/trametinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at dabrafenib/trametinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_054: Dabrafenib (Finlee) / trametinib (Spexotras) Bestillerforum for nye metoder En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av barn som er 1 år eller eldre og som har BRAF V600E-mutasjonspositivt lavgradig gliom som trenger systemisk behandling, eller høygradig gliom som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Novartis
Preparat	Finlee, Spexotras
Virkestoff	Dabrafenib, trametinib
ATC-kode	L01E C02 (dabrafenib), L01E E01 (trametinib)
Aktuell indikasjon	Lavgradig gliom: <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av ungdom og barn ≥ 1 år med lavgradig gliom (LGG) med BRAF V600E-mutasjon, som trenger systemisk behandling. Høygradig gliom: <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av ungdom og barn ≥ 1 år med høygradig gliom (HGG) med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen andre indikasjoner for preparatene Finlee og Spexotras. Virkestoffene er imidlertid fra før tilgjengelig i annen formulering (kapsler og tablett) under handelsnavnene Tafinlar og Mekinist, og er tidligere metodevurdert og innført ved flere ulike indikasjoner. Kombinasjonsbehandling med dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) er innført for: <ul style="list-style-type: none"> - Behandling av voksne med avansert NSCLC med en BRAF V600-mutasjon (Nye metoder ID2018_041 og ID2016_083). - Adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon (Nye metoder ID2018_010). - Behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon (ID2014_031).
Virkningsmekanisme	Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-kaskaden. Dabrafenib er en RAF-kinase-hemmer, mens trametinib er en reversibel, høyelektiv, allosterisk hemmer av aktivering og virkning av

	MEK1 og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ERK. Trametinib og dabrafenib hemmer dermed 2 kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og kombinasjonen fører til en samtidig hemming av signalveien.
Dosering	Dabrafenib (Finlee) foreligger som dispergerbare tabletter, og skal gis sammen med trametinib (Spexotras) mikstur. Begge preparatene doseres etter kroppsvekt iht. tabell i de respektive preparatomtalene. Dabrafenib gis to ganger daglig, mens trametinib gis en gang daglig. I henhold til preparatomtalen bør behandling pågå til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Data mangler for pasienter >18 år med gliom, og fortsatt behandling bør baseres på nytte/risiko.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Bakgrunn

Sykdom

Gliom er kreft som oppstår i gliaceller i sentralnervesystemet (CNS). Det er en heterogen gruppe solide tumorer, og gir svært variabelt forløp og prognose.

Lavgradig gliom (LGG) er svulster med malignitetsgrad 1 og 2 etter WHO-klassifisering, og utgjør de vanligste CNS-svulster hos barn. Tumorveksten er langsom hos de fleste, og forløpet kan være fluktuerende eller mer aggressivt med metastasering til hjernehinne. LGG forekommer hyppigst i cerebellum, synsveiene og hemisfærene, men kan oppstå i alle deler av CNS. Symptomer som synsforstyrrelser, balanseforstyrrelser, hodepine, kvalme og brekninger kommer som følge av lokal påvirkning eller økt intrakranielt trykk, og varierer med tumorlokalisasjon. (1)

Høygradig gliom (HGG) er svulster med grad 3 og 4 etter WHO-klassifisering. Slike svulster er de vanligste CNS-svulster hos voksne, men er betydelig mer sjeldne hos barn. HGG kan forekomme i hele CNS. (1)

Prognosen ved LGG og HGG er svært ulik. Mens LGG kan betraktes mer som en kronisk sykdom, er HGG forbundet med betydelig økt risiko for tidlig død.

Pasientanslag

Svulster i CNS er sammen med leukemier de hyppigst forekommende typene av kreft hos barn, dog er kreft hos barn på generell basis sjeldent. I 2023 ble det registrert totalt 66 barn (0-17 år) med CNS-svulster i Norge. Forekomsten har vært relativt stabil de siste 10 årene, med gjennomsnittlig 60 barn diagnostisert årlig (2). Handlingsprogrammet angir at LGG og HGG utgjør henholdsvis om lag 40 % og 8-12 % av alle CNS-svulster hos barn. Med utgangspunkt i gjennomsnittlig årlig forekomst av CNS-svulster rapportert i barnekreftregisteret, tilsvarer dette om lag 24 barn med LGG og 5-7 barn med HGG årlig.

Kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib er kun aktuelt for pasienter med BRAF V600E-mutasjon. Disse utgjør et mindretall av den totale LGG- og HGG-populasjonen. Forekomsten av BRAF V600E-mutasjon ved aktuelle kreftformer varierer med tumorpatologi (3).

Novartis anslår at mellom 3-5 nye pasienter med LGG vil være aktuelle for behandling med dabrafenib/trametinib årlig, og at 1-2 pasienter med HGG vil være aktuelle for behandlingen hvert femte år. Behandlingsvarigheten er usikker, men Novartis anslår 2 års behandlingsvarighet ved LGG og livslang (2 måneder – 5 år) behandlingsvarighet ved HGG. Basert på dette er det estimert at totalt 10 pasienter vil motta behandling det femte året etter en eventuell innføring.

De medisinske fagekspertene DMP har snakket med estimerer et noe lavere årlig tilfang av pasienter enn Novartis. De estimerer at 2 nye pediatriske pasienter med LGG årlig kan være aktuell for kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib i henhold til godkjent indikasjon, mens det kan være snakk om 0-1 nye pasienter årlig med HGG. Samtidig er det noe usikkert hva gjennomsnittlig behandlingsvarighet vil være i klinisk praksis. 73 % og 54 % av henholdsvis LGG- og HGG-pasientene som fikk dabrafenib/trametinib i den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, sto fortsatt på behandling etter 112 uker (4). Totalt sett er tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene at Novartis sitt anslag på 10 pasienter det femte året etter innføring høres rimelig ut når man tar høyde for behandlingsvarighet.

DMP vurderer at Novartis sitt anslag på 10 pasienter årlig det femte året etter en eventuell innføring kan legges til grunn for metodevurderingen.

Dagens behandling og plassering av dabrafenib/trametinib i behandlingsalgoritmen

Behandling av gliom hos barn er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram (1). Kirurgi er primærbehandling ved både LGG og HGG, og grad av reseksjon er en viktig prognostisk faktor. Radikal kirurgi er imidlertid ofte ikke mulig.

Kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib omfattet av denne metodevurderingen gjelder fra første behandlingslinje av pasienter med LGG som har behov for systemisk behandling, og for pasienter med HGG som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi.

Ved behov for systemisk medikamentell behandling for LGG er dagens etablerte standardbehandling vinkristin i kombinasjon med karboplatin. Innrulling i den kliniske studien LOGGIC er også et alternativ, pasientene blir da randomisert til en av tre armer bestående av vinkristin/karboplatin, vinblastin mono eller MEK-hemmer.

For pediatriske pasienter med HGG er det ingen etablert standardbehandling for pasienter som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med angir at pasientgruppen er vanskelig å behandle, og at valg av behandling vil avhenge av individuelle faktorer ved pasienten. Generelt er det mangel på tilgjengelige effektive behandlingsalternativer.

Per i dag er det ikke innført målrettet behandling av gliom hos pasienter med BRAF V600-mutasjon. Handlingsprogrammet angir imidlertid at BRAF-inhibitor gir god respons på svulster som har BRAF-punktmutasjon, og at dette er førstevalg når slik mutasjon er påvist. Testing gjøres i dag rutinemessig på diagnositidspunktet, og de medisinske fagekspertene angir at man søker om å få bruke dabrafenib og trametinib i kombinasjon (Tafinlar/Mekinist off-label) for så å si alle pediatriske LGG- og HGG-pasienter med påvist mutasjon i BRAF V600E.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av barn med gliom med BRAF V600E-mutasjon. Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er den kliniske studien TADPOLE (NCT02684058) (5). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtaler og EMA ved CHMP sin vurderingsrapport i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse (6-9)

Studiedesign	Fase 2, åpen, multisenter, delvis randomisert og kontrollert (LGG-kohort)
Pasientpopulasjon	<p>LGG-kohort (n=110): Pasienter fra 1 til <18 år med BRAF V600-mutasjonspositivt lavgradig gliom (WHO 2016 Grad I og II) som trengte systemisk behandling. Randomisert kohort. Pasienter randomisert 2:1 til intervensjon- og komparatorarm.</p> <p>HGG-kohort (n=41): Pasienter fra 1 til <18 år med relapserende eller refraktært BRAF V600-mutasjonspositivt høygradig gliom. Enkeltarmet kohort.</p>
Intervensjon	<p>Dabrafenib (per oralt, to ganger daglig dosert etter vekt og alder) i kombinasjon med trametinib (per oralt, en gang daglig sammen med dagens første dose av dabrafenib, dosert basert etter vekt og alder). N=73 (LGG-kohort) og 41 (HGG-kohort)</p> <p>Behandling ble gitt inntil tap av klinisk nytte (vurdert av utprøver), uakseptabel toksisitet, oppstart av ny kreftbehandling eller død. Behandling post-progresjon var tillatt dersom utprøver forventet fortsatt klinisk nytte av behandlingen.</p> <p>Flytende formuleringer (dispergerbare tabletter og mikstur; Finlee og Spexotras) ble gitt til de minste/lettste barna, mens eldre/tyngre barn kunne få enten flytende eller faste formuleringer (kapsler og tabletter; Tafinlar og Mekinist). EMA ved CHMP angir at flytende formuleringer hovedsakelig ble gitt til pasienter under 6 år, dvs. til et begrenset antall av studiedeltakerne, mens faste formuleringer ble gitt til majoriteten av studiedeltakerne. Eksakte tall for dette er ikke kjent (8, 9).</p>
Komparator	<p>LGG-kohort: Kjemoterapi; karboplatin og vinkristin. Dosering av karboplatin og vinkristin baserte seg på alder og kroppsoverflate, og ble gitt som ukentlige infusjoner på henholdsvis 175 mg/m² og 1,5 mg/m². Karboplatin og vinkristin ble administrert i et 10-ukers induksjonsregime etterfulgt av åtte 6-ukers sykluser som vedlikeholdsregime. Behandlingsbytte til intervensjon var mulig ved sykdomsprogresjon. N=37</p> <p>HGG-kohort: Ingen komparator.</p>
Utfallsmål	<p>Primært utfallsmål (begge kohorter): Total responsrate (ORR), etter sentral, uavhengig vurdering iht. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-kriterier.</p> <p>Andre viktige utfallsmål: varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), tid til respons (TTR), totaloverlevelse (OS).</p> <p>Datakutt primæranalyse: 23. august 2021. Median oppfølgingstid var da 18,9 måneder (område 7,9-35,4).</p>

Resultater

LGG

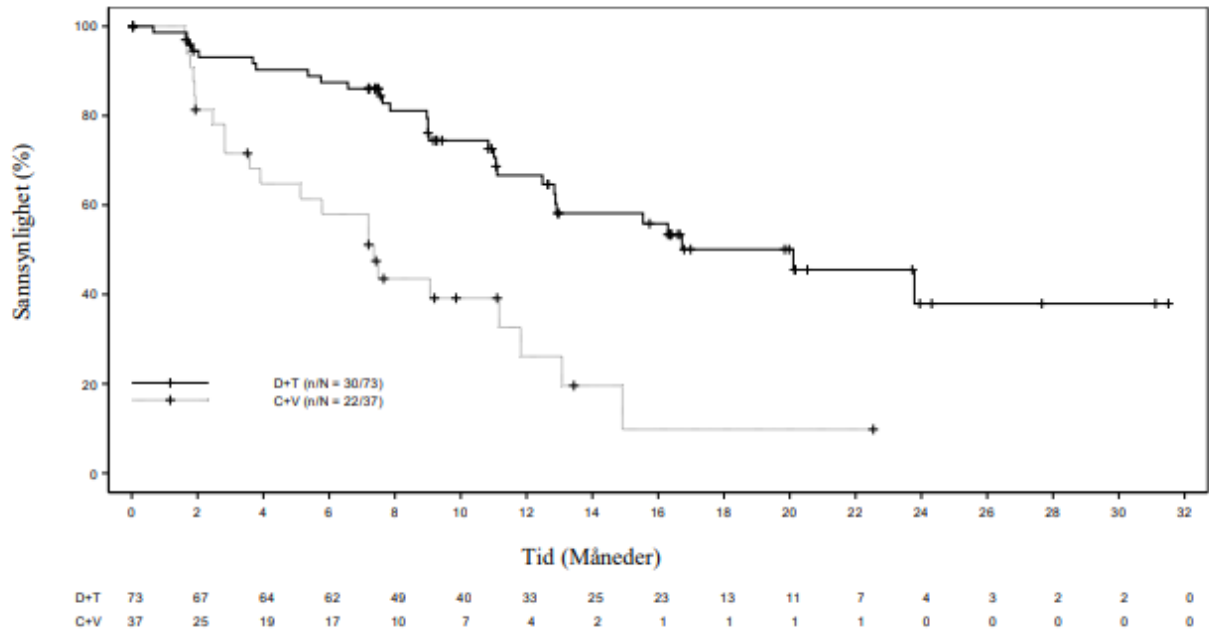
Oppsummert fra preparatomtale: Median alder var 9,5 år. 34 pasienter (30,9 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 36 pasienter (32,7 %) var i alderen 6 til < 12 år og 40 pasienter (36,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 60 % var jenter. Ved første diagnostisering hadde hovedandelen av pasientene (80 %) grad 1 gliom. De vanligste patologiske funnene var pilocytisk astrocytom (30,9 %),

gangliogliom (27,3 %) og LGG ikke annet spesifisert (NOS) (18,7 %). Hos 9 pasienter (8,2 %) var metastatiske områder til stede. Tidligere kirurgi ble rapportert hos 91 pasienter (82,7 %), og blant disse pasientene hadde 28 pasienter (25,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. Bruk av systemiske kortikosteroider ble rapportert hos 36 pasienter (32,7 %).

Ved primæranalysen, etter en median oppfølgingstid på 18,9 måneder (område 7,9-35,4), viste gruppen behandlet med dabrafenib/trametinib en statistisk signifikant forbedring i ORR og PFS sammenlignet med kontrollgruppen, se Tabell 3 og Figur 1. OS-data var umodne, med kun et registrert dødsfall (i kontrollgruppen).

Tabell 3: Responrater og PFS i LGG-kohort i TADPOLE, primæranalyse (6, 7)

	Dabrafenib + trametinib (n=73)	Karboplatin + vinkristin (n=37)
Beste totalrespons		
Komplett respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Delvis respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sykdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ukjent, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)*
Total responsrate		
ORR (CR+PR), 95 % KI	46,6 % (34,8 – 58,6%)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Odds Ratio**	7,19 (2,3 – 22,4), p < 0,001	
Risikoforskjell	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
PFS (måneder), (95 % KI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hasard ratio (95 % KI), p-verdi	0,31 (0,17 – 0,55), p < 0,001	
NE = ikke estimerbar		
*4 pasienter randomisert til karboplatin/vinkristin avbrøt før de fikk behandling.		
**Odds ratio (dabrafenib/trametinib vs. karboplatin/vinkristin) og 95 % KI er fra en logistisk regresjon med behandling som den eneste kovariaten, dvs. det er sannsynligheten for å observere en respons i gruppen med dabrafenib/trametinib sammenlignet med sannsynligheten for å observere respons i gruppen med karboplatin/vinkristin. Odds ratio > 1 favoriserer dabrafenib/trametinib.		



Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS i LGG-kohort i TADPOLE, primæranalyse (6, 7)

Det foreligger også data fra et senere datakutt, 28. april 2023 (final analysis), her referert fra NICE sin metodevurdering (4). Total responsrate var da 54,8% (95 % KI: 42,7-66,5) i intervensjonsarmen, mot 16,2 % (95 % KI: 6,2-32,0) i komparatorarmen. Komplet responsrate var uendret fra primæranalysen. Median varighet av respons iht. sentral, uavhengig vurdering var 30 måneder (95 % KI: 16,6-NE). Etter 60 % hendelser i intervensjonsarmen og 70 % hendelser i komparatorarmen, var median PFS iht. sentral, uavhengig vurdering 24,9 måneder (95 % KI: 12,9-31,6) for pasienter behandlet med dabrafenib/trametinib mot 7,2 måneder (95 % KI: 2,8-11,2) for pasienter behandlet med karboplatin/vinkristin.

HGG

Oppsummert fra preparatomtale: Median alder var 13,0 år. 5 pasienter (12,2 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 10 pasienter (24,4 %) var i alderen 6 til < 12 år og 26 pasienter (63,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 56 % var jenter. Den histologiske graden ved første diagnostisering var grad 4 hos 20 pasienter (48,8 %), grad 3 hos 13 pasienter (31,7 %), grad 2 hos 4 pasienter (9,8 %), grad 1 hos 3 pasienter (7,3 %) og manglende hos 1 pasient (2,4 %). De vanligste patologiske funnene var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisk pleomorft xantoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) og pleomorft xantoastrocytom (9,8 %). Tidligere kirurgi ble rapportert hos 40 pasienter (97,6 %), og blant disse pasientene hadde 24 pasienter (58,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. 33 pasienter (80,5 %) rapporterte om tidligere kjemoterapi. Tidligere strålebehandling ble rapportert hos 37 pasienter (90,2 %). Bruk av systemiske kortikosteroider samtidig med studiebehandling ble rapportert hos 21 pasienter (51,2 %).

ORR i denne kohorten var 56,1 % (23/41, 95 % KI: 39,7 % - 71,5 %) ved tidspunkt for primæranalysen. 12 pasienter oppnådde komplett respons (29,3 %) og 11 pasienter partiell respons (26,8 %). Median varighet av respons var 22,2 måneder (95 % KI: 7,6 – NE). 15 pasienter (65,2 %) var sensurerte ved tidspunkt for primæranalysen.

Ved siste datakutt (28. April 2023) var raten for ORR lik som i primæranalysen, men noen flere pasienter hadde oppnådd komplett respons (14 pasienter, 34,1%). Median varighet av respons var 27,4 måneder (95% KI: 9,2-NE) (4).

Median PFS i henhold til sentral, uavhengig vurdering var 9 måneder (95 % KI: 5,3-20,1), med 14 pasienter (34,1 %) fortsatt uten en hendelse. 17 pasienter (41,5 %) hadde dødd på tidspunkt for sluttanalysen. Estimerte OS-rater ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 77 % (95 % KI: 60,4-87,3) og 61 % (95 % KI: 43,8-74,4).

Sikkerhet

Kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib var generelt godt tolerert i TADPOLE, og sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var overveiende lik den etablerte sikkerhetsprofilen for voksne pasienter. I den kontrollerte kohorten (LGG) ble det registrert flere bivirkninger grad ≥ 3 i kjemoterapiarmen (93,9 %) enn i dabrafenib/trametinib-armen (46,6 %) (8, 9). Alvorlige bivirkninger (grad 3/4) som oftest ble rapportert for pasienter behandlet med dabrafenib/trametinib var nøytropeni (15 %), pyreksi (9 %), forhøyede transaminaser (6 %) og vektoppgang (5 %). For fullstendig oversikt over sikkerhetsprofilen, henvises det til respektive preparatomtaler (6, 7).

Kostnader

Pakningspriser for Finlee og Spexotras er oppsummert i tabellen under. For sammenligning er også priser for Tafinlar og Mekinist inkludert. Her oppgis kostnader basert på maksimal AUP, uten moms. 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, LIS.

Tabell 4: Paknings- og enhetspriser, maksimal AUP uten moms

Preparat	Formulering	Varenr.	Mengde per enhet (mg)	Pakningsstørrelse (antall enheter)	Pakningspris (NOK)	Pris per enhet (NOK)
Dabrafenib (Finlee)	Dispergerbare tabletter	530647	10	420	35 316,96	84,09
Trametinib (Spexotras)	Mikstur (enhet: ml)	474547	0,05	94	8 861,84	94,27
Dabrafenib (Tafinlar)	Kapsler	459037	75	120	55 510,32	462,59
Trametinib (Mekinist)	Tabletter	178273	2	30	79 001,92	2 633,40

Dabrafenib (Finlee) og trametinib (Spexotras) doseres etter vekt, i henhold til tabeller i preparatomtalene som angir dosering for 12 (Finlee) og 14 (Spexotras) ulike vekt kategorier. Tabell 5 og Tabell 6 oppsummerer legemiddelkostnader for fire utvalgte vekt kategorier. For fullstendig oversikt over dosering i henhold til vekt, henvises det til de respektive preparatomtalene (6, 7).

Legemiddelkostnader forbundet med behandling med Tafinlar og Mekinist er beregnet med utgangspunkt i anbefalt dosering (for voksne) i preparatomtalen. Ved administrering til barn off-label vil det bli gjort dosetilpasninger til barnets vekt så langt det er mulig, noe som vil medføre lavere legemiddelkostnader ved bruk av Tafinlar/Mekinist enn angitt for en andel av relevant pasientpopulasjon.

Tabell 5: Legemiddelkostnader, basert på maksimal AUP uten moms.

Preparat	Dosering	Utvalgte vekt kategorier	Antall enheter per dag	Pris per dag (NOK)	Pris per år (NOK)
Dabrafenib (Finlee)	Anbefalt dose baseres på kroppsvekt og gis 2 ganger daglig	8-9 kg	4 dispergerbare tablett (40 mg daglig)	336	122 768
		22-25 kg	12 dispergerbare tablett (120 mg daglig)	1 009	368 305
		34-37 kg*	18 dispergerbare tablett (180 mg daglig)	1514	552 458
		≥51 kg**	30 dispergerbare tablett (300 mg daglig)	2 523	920 764
Trametinib (Spexotras)	Anbefalt dose baseres på kroppsvekt og gis 1 gang daglig	8 kg	6 ml mikstur (0,3 mg daglig)	566	206 462
		22-25 kg	17 ml mikstur (0,85 mg daglig)	1 603	584 976
		34-37 kg*	23 ml mikstur (1,15 mg daglig)	2 168	791 438
		≥51 kg**	40 ml mikstur (2 mg daglig)	3 771	1 376 413
Dabrafenib (Tafinlar)	2 kapsler à 75 mg, 2 ganger daglig	Dosering angitt for godkjent bruk hos voksne pasienter	4 kapsler (300 mg daglig)	1 850	675 376
Trametinib (Mekinist)	En tablett à 2 mg, 1 gang daglig	Dosering angitt for godkjent bruk hos voksne pasienter	1 tablett (2 mg daglig)	2 633	961 190
*Tilsvare vekt kategori for median vekt i LGG-kohorten i TADPOLE (37 kg). **Tilsvare «voksen» dosering.					

Tabell 6: Årlige legemiddelkostnader forbundet med kombinasjonsbehandling, maksimal AUP uten moms.

Kombinasjon	Vektkategorier	Legemiddelkostnad per pasient, per år (NOK)
Dabrafenib (Finlee) i kombinasjon med trametinib (Spexotras)	8 kg	329 230
	22-25 kg	953 281
	34-37 kg*	1 343 896
	≥51 kg**	2 297 176
Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist)	Lagt til grunn dosering som godkjent for voksne pasienter	1 636 566
*Tilsvarende vektkategori for median vekt i LGG-kohorten i TADPOLE (37 kg). **Tilsvarende «voksen» dosering.		

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

Nytte

Effekten av kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib for pediatriske pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv LGG eller HGG er dokumentert gjennom den kliniske studien TADPOLE. Komparator i studien (LGG-kohort) anses som relevant, da karboplatin og vinkristin på generell basis er etablert behandling for pasienter med LGG. De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, mener at pasientpopulasjonen i studien (både LGG og HGG) i all hovedsak er representative for populasjonen i norsk klinisk praksis.

Studien dokumenterer en klinisk relevant og statistisk signifikant nytte av behandling med dabrafenib/trametinib over kjemoterapi for pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv LGG. Ved siste datakutt (april 2023) var hovedresultater, som vurdert av uavhengig komite:

- ORR var 54,8% (95% KI: 42,7-66,5) for pasienter behandlet med dabrafenib/trametinib, mot 16,2% (95% KI: 6,2-32,0) for pasienter behandlet med karboplatin/vinkristin.
- Median varighet av respons var 30 måneder (95% KI: 16,6-NE) i dabrafenib/trametinib-armen.
- Median PFS var 24,9 måneder (95% KI: 12,9-31,6) for pasienter behandlet med dabrafenib/trametinib mot 7,2 måneder (95% KI: 2,8-11,2) for pasienter behandlet med karboplatin/vinkristin.

HGG-kohorten var uten kontrollgruppe, noe som gjør det vanskeligere å tolke effektresultatene. Dette er imidlertid en pasientgruppe med mer aggressiv sykdom og dårlig prognose, hvor det ikke finnes noen etablert standardbehandling og hvor det mangler effektive behandlingsalternativer i aktuell behandlingslinje. Responsratene oppnådd i TADPOLE vurderes av de medisinske fagekspertene å være klinisk betydningsfulle for pasientgruppen. Ved siste datakutt (april 2023) var hovedresultater, som vurdert av uavhengig komite:

- ORR på 56,1 % (95% KI: 39,7- 71,5)
- Median varighet av respons på 27,4 måneder (95% KI: 9,2-NE).
- Median PFS var 9 måneder (95% KI: 5,3-20,1).
- Estimerte OS-rater ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 77 % (95% KI: 60,4-87,3) og 61 % (95% KI: 43,8-74,4).

Det vurderes som positivt at kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib har en mildere bivirkningsprofil enn behandling med kjemoterapi. Oral formulering vurderes også å ha fordeler for pasientene over intravenøs behandling med kjemoterapi i form av at man ikke behøver å reise til sykehus for å motta behandlingen.

Tilbakemeldingen fra medisinske fageksperter er at man i dag, på bakgrunn av resultatene fra TADPOLE, søker om å få bruke dabrafenib og trametinib i kombinasjon (Tafinlar og Mekinist off-label) for så å si alle pediatriske LGG- og HGG-pasienter med påvist mutasjon i BRAF V600E. Riktig dosering og administrasjon av Tafinlar og Mekinist kan være utfordrende, spesielt for de minste barna. Det vurderes derfor som gunstig å få tilgang til en mer barnevennlig formulering av disse legemidlene. Samtidig løfter de medisinske fagekspertene at kapsler/tabletter (Tafinlar/Mekinist) sannsynligvis vil foretrekkes over flytende formuleringer for mange av de eldre barna i norsk klinisk praksis, dersom slik behandling også er tilgjengelig. Tafinlar/Mekinist har ikke markedsføringstillatelse ved aktuell indikasjon, men DMP gjør oppmerksom på at majoriteten av pasientene i TADPOLE faktisk mottok behandling med Tafinlar/Mekinist i stedet for flytende formuleringer.

Ressursbruk

Her oppgis legemiddelkostnader basert på maksimal AUP uten moms. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Legemiddelkostnader for kombinasjonsbehandling med dabrafenib (Finlee) og trametinib (Spexotras) avhenger av pasientens kroppsvekt. Legemiddelkostnader per pasient for et års kombinasjonsbehandling varierer fra om lag 330 000 NOK for de letteste pasientene (8 kg) til om lag 2,3 millioner NOK for de tyngste pasientene (≥ 51 kg), basert på maksimal AUP uten moms. Tas det utgangspunkt i median vekt i LGG-kohorten i TADPOLE (37 kg), vil legemiddelkostnader per pasient for et års behandling være om lag 1,3 millioner NOK.

DMP har sammenstilt kostnader for behandling med barnevennlig formulering av dabrafenib/trametinib (Finlee/Spexotras) med kostnader forbundet med behandling med «voksen» formulering av samme legemidler (Tafinlar/Mekinist). Det gjøres oppmerksom på at slik behandling ikke har regulatorisk godkjenning eller er innført for aktuell pasientgruppe, og det må derfor søkes om bruk for den enkelte pasient. Daglig dosering av Finlee/Spexotras for pasienter ≥ 51 kg tilsvarer anbefalt daglig dosering ved kombinasjonsbehandling med Tafinlar/Mekinist hos voksne pasienter. For pasienter ≥ 51 kg er legemiddelkostnaden for et års behandling med barnevennlig formulering (Finlee/Spexotras) om lag 660 000 NOK mer enn legemiddelkostnaden for et års behandling med kapsler og tabletter (Tafinlar/Mekinist), basert på maksimal AUP uten moms. For pasienter i denne vekt-kategorien, tilsvarende voksendosering, har medisinske fageksperter løftet at kapsler/tabletter (Tafinlar/Mekinist) brukt off-label sannsynligvis vil foretrekkes over flytende formuleringer, spesielt om disse preparatene er tilgjengelig for rutinemessig forskrivning.

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 tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Prognosen ved LGG og HGG er svært ulik. Mens LGG kan betraktes mer som en kronisk sykdom, er HGG forbundet med betydelig økt risiko for tidlig død. 5 års overlevelse for barn med LGG er rundt 95 %. Risikoen for progresjon er imidlertid betraktelig høyere, og sykdommen er også forbundet med senskader, for eksempel i form av betydelig og varig synsreduksjon. 5 års overlevelse for barn med HGG er et betydelig dårligere enn ved LGG, og ligger mellom 15 og 25 % (1).

Budsjettvirkninger

DMP estimerer at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Finlee/Spexotras ved behandling av BRAF V600E-mutasjonspositiv LGG eller HGG vil være om lag 16,8 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Dette er også Novartis sitt anslag for budsjettvirkninger i innsendt dokumentasjon.

Det er lagt til grunn at 10 pasienter vil behandles med Finlee/Spexotras i det femte budsjettåret, og tatt utgangspunkt i årlig legemiddelkostnad beregnet for en pasient som veier 37 kg (median vekt for LGG-kohort i TADPOLE). Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Dersom både Finlee/Spexotras og Tafinlar/Mekinist blir tilgjengelig for rutinemessig forskrivning til pедиатriske pasienter med LGG eller HGG, kan det antas at det hovedsakelig er de yngste pasientene som vil motta behandling med barnevennlig formulering. Budsjettvirkningene vil i så tilfelle bli lavere enn estimert.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. DMP har ikke trukket fra kostnader forbundet med annen behandling som vil fortrenses ved en eventuell innføring. Ettersom de fleste aktuelle pasienter i dag mottar behandling med Tafinlar/Mekinist off-label, vil reelle budsjettkonsekvenser være lavere enn estimert.

Usikkerhet

LGG-kohorten fra TADPOLE er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, ettersom dabrafenib/trametinib er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert kohort. Videre vurderer medisinske fageksperter at pasientene i TADPOLE er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom dabrafenib/trametinib og dagens behandling i den perioden studien varte, for pasienter med LGG.

HGG-kohorten var uten kontrollgruppe, noe som gjør det vanskeligere å tolke og kontekstualisere effektresultatene.

DMP har estimert årlige legemiddelkostnader per pasient behandlet med dabrafenib/trametinib. Legemiddelkostnader for et helt behandlingsforløp er imidlertid usikkert, da dette avhenger av behandlingsvarighet. I henhold til preparatomtalen bør dabrafenib og trametinib gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen anfører også at data mangler for pasienter >18 år med gliom, og at fortsatt behandling bør baseres på nytte/risiko. De medisinske fageksperter DMP har konferert med er usikre på hva som vil være gjennomsnittlig behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis. De bekrefter at pasienter med HGG, som har en mer aggressiv sykdom, vil behandles til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med LGG har et mer kronisk forløp, og kan leve lenge med sykdommen. De medisinske fageksperter opplyser at praksis i dag er å avslutte behandling for LGG etter 2 år i fravær av progresjon, men at rebehandling ved progresjon kan være aktuelt.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 26. mai 2020, lest 06. juni 2024). 2017 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>]
2. Krefregisteret. Årsrapport 2023: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft 2024 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2024-05/%C3%85rsrapport_2023_Nasjonalt_kvalitetsregister_for_barnekreft.pdf]
3. Nunno VD, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implications of BRAF V600E mutation in gliomas: Molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol.* 2022;12.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance: Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 to 17 (TA977) 2024 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta977/evidence>].
5. Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1108-20.
6. DMP. Preparatomtale Finlee [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/finlee-epar-product-information_no.pdf].
7. DMP. Preparatomtale Spexotras [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_no.pdf].
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Assessment report Finlee. Procedure No. EMEA/H/C/005885/0000 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf].
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Assessment report Spexotras. Procedure No. EMEA/H/C/005886/0000 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf].

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemidlene	05-01-2024 (trametinib) 15-11-2023 (dabrafenib)
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-05-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	06-03-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-04-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	23-04-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-05-2024
Rapport ferdigstilt	03-07-2024
Total tid hos DMP ¹	119 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	112 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	47 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	48 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket 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.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Ole Mikal Wormdal	Helse Nord
Magnus Aasved Hjort	Helse Midt-Norge

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Kommunikasjon mellom DMP og medisinske fageksperter har foregått gjennom et digitalt møte og over e-post. Fagekspertene har fått rapportutkast til gjennomlesing for å kvalitetssikre avsnitt der vi henviser til norsk klinisk praksis og kommunikasjon med fageksperter. DMP 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
Ingrid Albert	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikring	Enhetsleder
Hilde Røshol	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

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 (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. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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.

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.

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. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Finlee (dabrafenib) i kombinasjon med Spexotras (trametinib) til behandling av BRAF V600E-mutasjonspositivt gliom hos barn.

I henhold til bestilling fra Bestillerforum har DMP kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av Finlee i kombinasjon med Spexotras ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Virkestoffene dabrafenib og trametinib er også tilgjengelig i annen formulering (kapsler og tabletter) under handelsnavnene Tafinlar og Mekinist. Disse legemidlene er tidligere metodevurdert og innført ved flere indikasjoner til voksne, og er konkurranseutsatt gjennom anbud.

Hovedinntrykket vårt er at rapporten oppsummerer de kliniske gevinstene ved behandlingen godt, og at verdien av Finlee i kombinasjon med Spexotras for behandling av pediatriske pasienter anerkjennes. Vi ønsker imidlertid å tydeliggjøre noen viktige momenter i forbindelse med omtalen av legemiddelkostnader og budsjettkonsekvens:

1. Legemiddelkostnader

Dosering av dabrafenib og trametinib baseres på vekt. **Novartis ønsker å presisere at kostnadene fremstilt i tabell 6 kan oppfattes misvisende og overestimert.**

DMP sammenligner kostnader av dabrafenib og trametinib ved behandlingene

- Finlee i kombinasjon med Spexotras (barnevennlig formulering, hhv. dispergerbare tabletter og pulver til mikstur)
- Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (hhv. kapsler og tabletter).

DMP skriver at for pasienter ≥ 51 kg er legemiddelkostnaden for et års behandling om lag 660 000 kr mer for Finlee + Spexotras sammenlignet med Tafinlar + Mekinist. Videre gjentar rapporten flere ganger at dersom dabrafenib og trametinib blir tilgjengelig for rutinemessig forskrivning til pediatriske pasienter med LGG eller HGG, kan det antas at de yngste vil motta behandling med barnevennlig formulering. **Novartis påpeker at kostnadssammenlikningen mellom de to merkevarerne synes å være irrelevant, da rapporten beskriver at de eldste pasientene forventes å benytte kapsler og tabletter.**

Uavhengig av dette mener vi det ikke vil være riktig å sammenligne kostnadene ved disse legemidlene direkte: Finlee og Spexotras er nye formuleringer spesielt utviklet for å sikre riktig bruk av legemidler hos alvorlig syke pediatriske pasienter med et udekket medisinsk behov. Tafinlar og Mekinist er godkjent for voksne og for helt andre indikasjoner, og vi anfører at legemidlene er konkurranseutsatt i form av anbud.

2. Budsjettkonsekvens

Det er flere punkter som taler for at den reelle budsjettvirkningen vil være betydelig lavere enn tallene som kommer frem i rapporten:

- DMP skriver at det er sannsynlig at budsjettvirkningene vil bli lavere enn estimert, både fordi det forventes at hovedsakelig kun de yngste pasientene vil motta behandling med barnevennlig formulering, samt at kostnader forbundet med dagens behandling ikke er trukket fra.
- DMP vurderer at Novartis sitt anslag på 10 pasienter årlig det femte året etter innføring kan legges til grunn for metodevurderingen, mot DMPs egne medisinske fageksperters estimater om lag halvparten av dette tallet.
- Budsjettkonsekvensen er beregnet med en behandlingstid på 24 måneder, mot 17,4 måneder median behandlingstid i den kliniske studien.
- Doseintensitet er ikke hensyntatt i budsjettberegningen.

Denne rapporten omhandler behandling til en av de hyppigst forekommende krefttypene hos barn. Finlee i kombinasjon med Spexotras er et viktig behandlingstilbud utviklet spesielt for å sikre en liten gruppe pediatriske pasienter med kreft riktig legemiddelbruk. Rapporten anerkjenner at det vil være gunstig å få tilgang til legemidlene med formulering spesielt tilpasset barn.

Tilgjengeliggjøring vil gi effektiv legemiddelbehandling tilpasset barnas vekt og svelgeevne. Pasientene kan behandles hjemme og får dermed muligheten til å leve et normalisert liv med betydelig færre bivirkninger.

Selv om alvorlighet ikke er beregnet, bør pediatrisk gliom anses som en alvorlig tilstand, spesielt for pasienter med HGG der forventet levetid er kort og behandlingen er lindrende og livsforlengende. Novartis ber om at man legger de faktiske kostnader til grunn i beslutning om innføring og at verdien av å utvikle behandlinger spesielt beregnet på pediatriske pasienter anerkjennes.