

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	18.12.2024

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_022: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom.

Bakgrunn for saken

Dette er en forenklet metodevurdering/oppsummering, uten innsendt dokumentasjon fra leverandør, av ID2021_022. Oppsummeringen baserer seg på forslag om metodevurdering fra Oslo Universitetssykehus og offentlig tilgjengelig dokumentasjon om dabrafenib/trametinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon. Denne indikasjonen har ikke markedsføringstillatelse i Norge eller Europa.

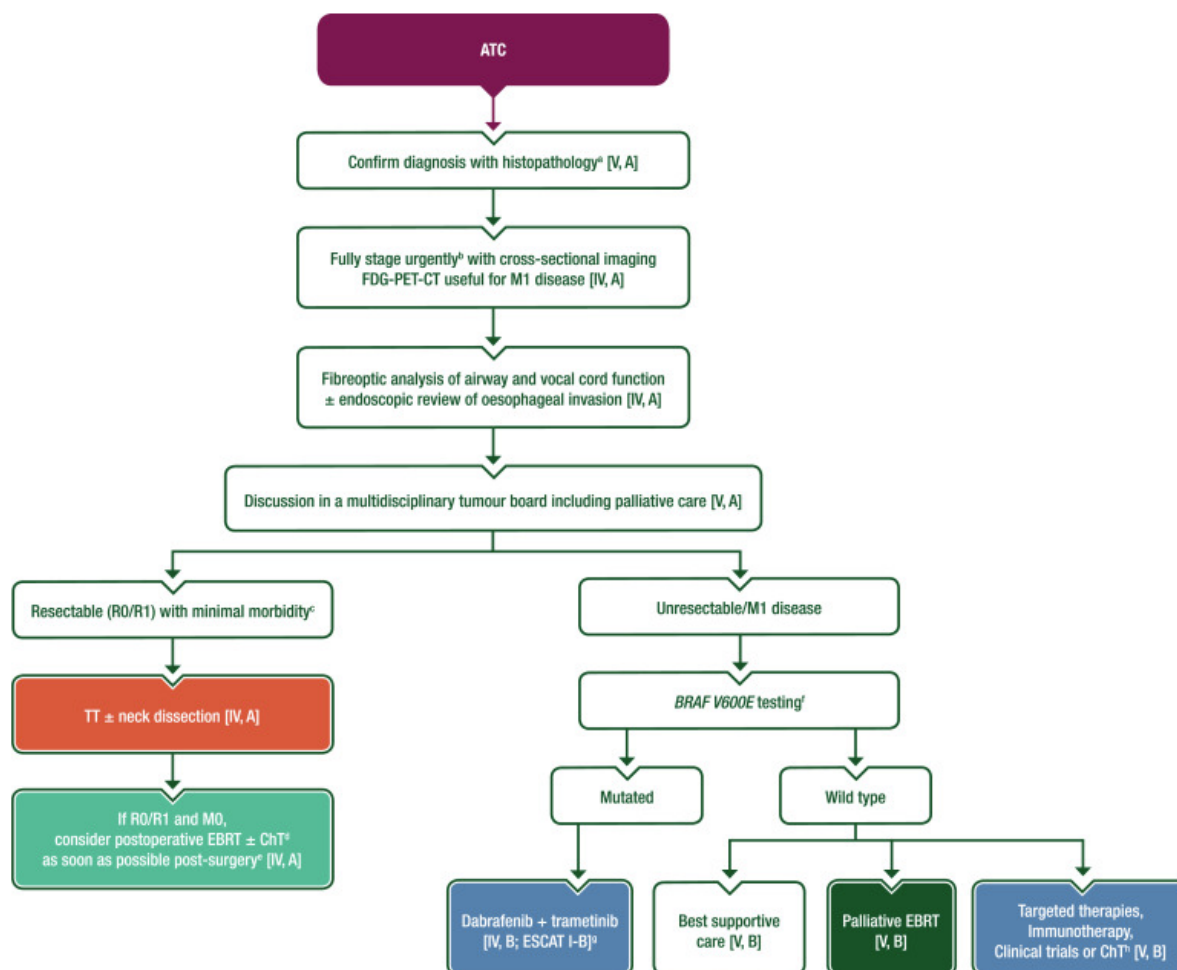
Bestillerforum for nye metoder ga 23.05.2022* følgende oppdrag:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Statens legemiddelverk baserer metodevurderingen på de kliniske studiene som forslagsstiller har henvist til. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

*Dato for presisering av oppdraget. Det ble opprinnelig (15.02.2021) gitt oppdrag om å gjøre en kartlegging av dokumentasjonsgrunnlaget.

Handelsnavn	Tafinlar, Mekinist
Virkestoff	Dabrafenib, trametinib
ATC-kode	L01EC02, L01EE01
Legemiddelfirma	Novartis Norge AS
Aktuell indikasjon	<p>Behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom.</p> <p>Indikasjonen har ikke markedsføringstillatelse i Europa.</p> <p>Kombinasjonsbehandlingen er godkjent av FDA i USA for pasienter med lokalavansert eller metastatisk anaplastisk thyroideakreft med BRAF V600E mutasjon og ingen adekvate lokoregionale behandlingsalternativer¹.</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Dabrafenib og trametinib har flere godkjente indikasjoner som kombinasjonsbehandling². Alle er besluttet innført i Nye Metoder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Er innført (ID2014_031). • Adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon. Er innført (ID2018_010). • Behandling av voksne med avansert NSCLC med en BRAF V600-mutasjon. Er innført (ID2018_041 og ID2016_083). • Behandling av barn ≥ 1 år 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. Barnevennlig formulering av virkestoffene (Finlee, Spexotras) har markedsføringstillatelse for denne indikasjonen, men beslutning i Nye metoder gjelder alle formuleringer av dabrafenib og trametinib. Er innført (ID2023_054).
MT legemiddel	01-12-2013 (Tafinlar), 01-11-2015 (Mekinist)
MT aktuell indikasjon	N/A
Virkningsmekanisme	<p>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, høyselektiv, 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.</p>
Dosering og administrasjonsmåte	<p>Anbefalt dose (ved godkjente indikasjoner) er: 150 mg dabrafenib (kapsler) 2 ganger daglig, og 2 mg trametinib (tablett) 1 gang daglig.</p> <p>Vedvarende behandling anbefales inntil nytte/effekt opphører eller uakseptabel toksisitet utvikles.</p>
Klinisk effekt	<p>Den kliniske studien forslagsstiller viser til er den samme som FDA har vurdert ved innvilgelse av markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon i USA (NCT02034110)¹.</p> <p>Studien består av 9 kohorter av pasienter med sjeldne BRAF V600E mutasjoner, og er en multisenter, ikke-randomisert, åpen studie av effekt/sikkerhet av kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib.</p>

	<p>Her refereres resultater fra datakuttet som lå til grunn for innsendelsen til FDA, datakutt 14-9-20, etter en oppfølgingstid på inntil 78 måneder.</p> <p>ATC-kohorten besto av 36 pasienter. Median alder var 71 år (intervall 47-85), 44 % var menn, 50 % hvite, 44 % asiatiske, og 94 % hadde ECOG funksjonsstatus 0 eller 1. Tidligere kreftbehandling inkluderte kirurgi (83 %), strålebehandling (83 %) og systemisk terapi (67 %).</p> <p>ORR basert på uavhengig review av studiedata (n=36) var 53 % (95 % KI: 35,5-69,6), med en komplett responsrate på 6 % og 47 % partiell respons. Median varighet av respons (n=19) var 13,6 måneder (95 % KI: 3,8-NE).</p>
Bivirkninger	<p>Sikkerhetsprofilen forventes å være lik som ved behandling av allerede godkjente indikasjoner. Det henvises til godkjente preparatomtaler for en oversikt av bivirkninger².</p>
Sykdommen og dagens behandling	<p>Anaplastisk thyroideakarsinom (ATC) er en sjelden og aggressiv form for skjoldbruskkjertelkreft. Alvorlig prognose med 5-årsoverlevelse <20 %³.</p> <p>I Norge ble det i gjennomsnitt diagnostisert 504 pasienter årlig med thyroideakreft i perioden 2019-2023⁴. ATC utgjør under 5 % av nye tilfeller av thyroideakarsinom³. Forslagsstiller anslår at behandling med dabrafenib/trametinib kan være aktuelt for 1-3 pasienter i Norge årlig.</p> <p>Det foreligger et nasjonalt Handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med thyroideakreft, sist faglig oppdatert i 2017³. Her angis det at cytostatika ikke gir lengre levetid eller bedre livskvalitet for pasienter med ATC. Grunnlag for palliativ behandling vurderes individuelt. Det henvises også til internasjonale retningslinjer.</p> <p>Europeiske retningslinjer⁵ angir at kombinasjonsbehandling med dabrafenib (150 mg 2 ganger daglig) og trametinib (2 mg daglig) er førstelinjebehandling for avansert ATC med BRAF V600E mutasjon, dersom tilgjengelig. Det er ingen andre etablerte behandlingsalternativer for pasientgruppen, se figuren under tabellen.</p>
Kostnader	<p>En oppsummering av legemiddelkostnader ved bruk av dabrafenib og trametinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.</p>
Kilder	<p>¹ FDA, Tafinlar label</p> <p>² Preparatomtaler Mekinist og Tafinlar, se www.legemiddelsok.no</p> <p>³ Nasjonalt Handlingsprogram</p> <p>⁴ Kreftregisteret, statistikkbank</p> <p>⁵ ESMO Clinical Practice Guidelines – Thyroid cancer</p>



Figur 1: Europeiske behandlingsanbefalinger ved ATC (kilde: ESMO, Thyroid Cancer Treatment Recommendations)

Anbefaling til Bestillerforum

DMP har opplyst saken, og vurderer at en grundigere utredning av metoden i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP anbefaler at oppdraget kvitteres ut med dette notatet og et prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

ATC er en alvorlig sykdom med kort forventet levetid, hvor det i dag ikke finnes et kurativt behandlingstilbud eller etablert behandling med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet i Norge. Få pasienter vil være aktuell for behandlingen. Behandlingsprinsippet er kjent fra før, og er innført i Nye Metoder ved alle tidligere vurderte indikasjoner.

Direktoratet for medisinske produkter, 18-12-2024

Elisabeth Bryn

Enhetsleder