

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

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering i henhold til bestilling ID2016_083: «Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi». Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt fra Novartis for å dokumentere nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av dabrafenib og trametinib hos NSCLC pasienter med BRAF V600 mutasjon mot dagens behandling.

Bakgrunn

Dabrafenib og trametinib er henholdsvis BRAF og MEK-hemmere som har hatt markedsføringstillatelse til behandling av avansert melanom og som nylig har fått utvidet bruksområde til ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med BRAF V600 mutasjon. Den generelle kliniske effekten ved behandling med denne kombinasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 20 NSCLC pasienter med progresjon etter kjemoterapi er aktuelle for kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De fleste pasientene som har BRAF V600E mutasjonen vil i dag enten få kjemoterapi (pemetreksed, docetaxel) eller immunterapi (atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab) i stadium III og IV etter progresjon på kjemoterapi. En enarmet fase II studie (BRF113928) som viste tumorrespons hos pasienter med avansert BRAF-mutert NSCLC dannet grunnlag for markedsføringstillatelse. Virkemekanismen er kjent. Novartis måtte gjennomføre flere indirekte sammenlikninger for å etablere relativ effekt. Pemetreksed ble vurdert som mest relevant alternativ behandling i den helseøkonomiske analysen. BRAF-status hos pasientene i samtlige studiene identifisert via litteratursøket var ikke kjent, og derfor kan det ikke kontrolleres for eller utføres matching for BRAF status, gjennom en indirekte sammenlikning. Størrelse og retning på relativ effekt versus komparator er således svært usikker.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at resultater fra de innsendte indirekte sammenlikninger (NMA og MAIC) er alt for usikre til å anvende som utgangspunkt for videre analyser av kostnadseffektivitet av dabrafenib/trametinib hos NSCLC pasienter i andrelinjebehandling. Den relative effekten av dabrafenib/trametinib anses for ikke godt nok dokumentert. Dette skyldes både metodologiske utfordringer knyttet til den praktiske gjennomføringen av indirekte sammenlikninger og faktum at relativ effekt av målrettet BRAF behandling må vurderes mellom populasjoner med kjent BRAF-mutasjon for å sikre en valid sammenlikning. Pasientpopulasjonen og tumorhistologi i de andre inkluderte studiene i innsendte analyser er ikke sammenliknbare eller mulige å matche for med hensyn på BRAF-status.

Den innsendte helseøkonomiske modellen ser i utgangspunktet relevant ut, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå

merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller formelt godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt.

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.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib ved behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft vil være om lag 19,8 millioner NOK per år i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Tilsvarende budsjettberegninger når LIS priser for 2018 ligger til grunn er på ca. ■■■ millioner NOK. Beregningene er basert på at kombinasjonen dabrafenib/trametinib erstatter behandling med pemetreksed. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Årlige legemiddelkostnader per pasient basert maks AUP (inkl mva) er estimert til:

- Kombinasjon dabrafenib/trametinib: 1 585 717,12 NOK
- Pemetreksed: 100 326,91 NOK

Årlige legemiddelkostnadene basert på LIS AUP (inkl mva) er estimert til:

- Kombinasjon dabrafenib/trametinib: ■■■■■ NOK
- Pemetreksed: ■■■■■ NOK

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) MED BRAF V600 MUTASJON	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT MED BRAF MUTASJON	9
1.4.1 <i>Behandling med dabrafenib i kombinasjon med trametinib</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Komparator</i>	10
1.4.4 <i>Behandling med pemetreksed</i>	10
1.4.5 <i>Behandling med immunterapi</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	12
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning</i>	15
2.2 KONKLUSJON.....	17
3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	18
3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	18
3.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	19
3.3 BUDSJETTVIRKNING	20
REFERANSER.....	23
APPENDIKS 1: MAIC OG NMA	25
APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	30
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	34

LOGG

Bestilling:	ID2016_083: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft
Presisering	Bestillerforum RHF har i sitt møte 23. april 2018 presisert det tidligere gitte oppdraget (Bestillerforum RHF 24.10.2016) etter innspill fra Legemiddelverket. Bestillerforum RHF endrer oppdrag til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dabrafenib (Tafinlar) som kombinasjonsterapi med trametinib (Mekinist) til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis (begge preparater)
Preparat:	Tafinlar i kombinasjon med Mekinist
Virkestoff:	Dabrafenib i kombinasjon med 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:	
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-09-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-11-2017
Klinikere kontaktet	15-02-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-01-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	28-06-2018
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Kristian Samdal Randi Krontveit Krystyna Hviding
Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun Reino Heikkilä
Klinisk ekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Klinisk ekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NSCLC	Ikke småcellet lungekreft
ORR	Objective Response Ratio
PRR	Partial response Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
SF	Submission file
NMA	Nettverksmetaanalyse
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
APT	Absolutt prognosetap
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
EPAR	European public assessment report

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen omhandler dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) kombinasjonsbehandling for ikke småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med BRAF V600 mutasjon, etter progresjon på kjemoterapi. Det er også sendt inn forslag til hurtig metodevurdering hos terapinaive NSCLC pasienter med BRAF-mutasjon.

Novartis har levert en nettverksmetaanalyse som dokumentasjon av relativ effekt og en modell for å vise kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har vurdert dette dokumentasjonsgrunnlaget.

1.2 IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) MED BRAF V600 MUTASJON

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos kvinner og menn i Norge og den mest vanlige på verdensbasis. I 2015 ble det registrert 3 035 nye tilfeller i Norge, og samme år døde 2 158 pasienter av denne sykdommen. Ikke-småcellet lungekreft er karakterisert av en rekke mutasjoner og genomforandringer. Mutasjoner er ofte årsaken til patogenesen ved NSCLC. Over 60 % av avanserte NSCLC tumorer drives av genetiske mutasjoner eller endringer i kromosomer. Alle BRAF-positive er adenokarsinomer, men 49,1 % av alle lungekreft-tilfeller (ikke bare NSCLC) var adenokarsinom i 2016. Noen flere kvinner enn menn har V600E mutasjonen. BRAF V600 mutasjon er relativt sjeldent med prevalens 1-4 % av alle NSCLC tilfeller. Det utføres ikke rutinemessig testing for mutasjonen fordi målrettet behandling ikke tidligere har vært tilgjengelig. Insidensen og frekvensen av BRAF V600 mutert NSCLC er ikke kjent, men norske data tyder på at om lag 2 % av lungekreftpasienter med adenokarsinom tester positivt for BRAF V600E. Novartis har antatt at om lag 20 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med dabrafenib og trametinib etter 1.linje behandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

NSCLC er en alvorlig sykdom forbundet med høy dødelighet og redusert livskvalitet for pasientene. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har kvantifisert alvorlighetsgrad ved beregning av absolutt prognosetap (APT). Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger. Alvorlighetsberegningene er basert på resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen til Novartis. Legemiddelverket har ikke validert den innsendte modellen på grunn av manglende dokumentasjon av relativ effekt. Legemiddelverket har likevel valgt å benytte modellen for å gi et anslag på sykdommens alvorlighet for den aktuelle pasientgruppen. Siden modellen ikke er validert, er imidlertid alvorlighetsberegningen heftet med stor usikkerhet og er å betrakte som indikativ.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens standardbehandling definert som behandling med pemetreksed etter progresjon på platinabasert kjemoterapi, tilsier et APT på ca. 15,5 QALY for NSCLC pasienter med BRAF V600 mutasjon. Beregningene er basert på en gjennomsnittsalder for pasientgruppen på 64 år, hentet fra kohort B i BR113928 studien (1). Gjennomsnittsalder for de aktuelle

pasientene i norsk klinisk praksis vil kunne avvike fra dette. Siden alvorlighetsberegningene i denne metodevurderingen er å betrakte som indikative, har ikke Legemiddelverket undersøkt i hvor stor grad gjennomsnittsalderen fra studien er representativ i norsk klinisk praksis. Estimert APT er imidlertid sammenlignbart med tidligere alvorlighetsberegninger utført av Legemiddelverket for behandling av NSCLC i andrelinje (2).

1.4 BEHANDLING AV IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT MED BRAF MUTASJON

BRAF-mutasjoner er sjeldne med en prevalens på 1-4 % av alle NSCLC tilfeller. Det er kun dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon som er godkjent for målrettet behandling av NSCLC pasienter med BRAF V600 mutasjon. Kombinasjonsbehandlingen er under metodevurdering.

1.4.1 Behandling med dabrafenib i kombinasjon med trametinib

- Indikasjon

Denne metodevurderingen gjelder følgende indikasjon: Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600 –mutasjon. (Indikasjon III) Metodevurderingen er avgrenset til bruk etter progresjon på kjemoterapi.

Dabrafenib, som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, er også godkjent til behandling av avansert melanom.

- Virkningsmekanisme

Trametinib er en intracellulær signalhemmer (MEK-hemmer), mens dabrafenib er en BRAF-kinasehemmer som inaktiverer virkningen av MEK. Ved å hemme MEK signalering hemmes signalveien som er avgjørende for proliferasjon av tumorceller. Per i dag benyttes dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib i behandling av avansert melanom med BRAF V600 mutasjon. Dabrafenib og trametinib i kombinasjon har synergieffekt på RAS-RAF-MEK-ERK signalveien som er ansvarlig for tumorvekst og overlevelse. De fleste pasienter vil oppnå resistens mot BRAF-hemmere ved re-aktivering av MAPK-signalvei. Kombinasjonsbehandling med hemming av både BRAF og MAPK signalveiene med trametinib og dabrafenib kan forsinke resistensutvikling og forbedre pasientutfallet. Både trametinib og dabrafenib gis oralt.

- Dosering

Anbefalt dose av dabrafenib i kombinasjon med trametinib, er 150 mg (to 75 mg kapsler) to ganger daglig (som tilsvarer en daglig dose på 300 mg). Anbefalt dose av trametinib, i kombinasjon med dabrafenib, er 2 mg én gang daglig.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene (insidens $\geq 20\%$) for behandlingen med dabrafenib i kombinasjon med trametinib var pyreksi, kvalme, diaré, fatigue, frysninger, oppkast, artralgi, hypertensjon, utslett og hoste.

For utfyllende informasjon henvises til SPC (3, 4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft anbefaler at alle pasienter med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype rutinemessig testes for EGFR- og ALK-mutasjoner som ledd i primærdiagnostikk (5). BRAF-mutasjoner ved lungekreft har rapportert prevalensrate på 1-4 % av alle NSCLC tilfellene (6-9). Denne mutasjonen er tilnærmet utelukkende sett hos pasienter med adenokarsinom. En studie utført av Brustugun et al viste at 2,3% av norske pasienter med adenokarsinom ved NSCLC var BRAF positive (6). De fleste kreftcellene som har BRAF V600 mutasjonen er avhengig av MEK aktiviteten for vekst og overlevelse, og dermed er sensitive for selektive BRAF og MEK hemmere. Det er ikke etablert rutinetesting testing for BRAF ved NSCLC. Novartis antar at testraten for BRAF mutasjon i dagens praksis ligger på omlag 30 %.

Måltrettet behandling er etablert ved ALK og EGFR mutasjoner, men ikke for BRAF V600. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi med påvist EGFR- eller ALK-mutasjoner skal tilbys måltrettet behandling i første linje. Ved PD-L1-uttrykk $<50\%$ og ikke påvist EGFR- eller ALK-mutasjoner er platinum-basert cellegift førstevalg. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling enten med immunterapi, måltrettet behandling eller cellegift. Innspill fra norsk kliniker tyder på at i andrelinje etter kjemoterapi dersom BRAF-behandling ikke blir aktuell eller om BRAF-mutasjon ikke er påvist, vil immunterapi være aktuell behandling hos de med PD-L1 1-49% (ca 1/3 av alle pasienter), mens pemtreksed vil gis til de med PD-L1-negative svulster (ca 1/3 av alle). Karboplatin/vinorelbin kan gis i andrelinje til de som har fått pembrolizumab i førstelinje (ca 1/3 av alle pasienter). Pemtreksed gis i tredje linje hos de som fikk immunterapi i første eller andrelinje.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det er flere komparatorer som er relevante for denne metodevurderingen: pemtreksed eller immunterapi med atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab.

Novartis har valgt pemtreksed som alternativ terapi i sin helseøkonomiske modell og innsendte kostnadseffektivitetsanalyse. Dette fordi pemtreksed er mye brukt og antas å være det produktet som i størst grad vil bli fortrent, eller rettere sagt forskjøvet et ledd bakover i behandlingssekvensen ved innføring av kombinasjonsterapi med dabrafenib og trametinib.

1.4.4 Behandling med pemtreksed

Vedlikeholdsbehandling med pemtreksed etter gjennomført induksjonsbehandling kan vurderes hos behandlingsmotiverte pasienter med ikke-plateepitelhistologi i Eastern cooperative oncology group performance status 0-1 (ECOG, klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering. 0-1 tilsvarer at pasienten er

fullt oppegående med respons eller stabil sykdom etter innledende kjemoterapi). Behandlingen fortsetter til klinisk og/eller radiologisk progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger.

Det er ikke gjort randomiserte, kontrollerte direkte sammenlignende studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib versus pemetreksed hos pasienter med avansert eller metastatisk NSCLC. Effekt av pemetreksed ved BRAF V600E mutert NSCLC er ikke undersøkt.

1.4.5 Behandling med immunterapi

- Pembrolizumab (Keytruda) er innført i Norge til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.
- Atezolizumab (Tecentriq), pembrolizumab og nivolumab (Opdivo®) er innført ved lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Det er ikke gjort randomiserte, kontrollerte direkte sammenlignende studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib versus atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab hos pasienter med avansert eller metastatisk NSCLC. Effekt av disse legemidlene ved BRAFV600E mutert NSCLC er ikke undersøkt.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dabrafenib/trametinib fikk markedsføringstillatelse i Europa 03-04-2017 til behandling av avansert NSCLC med en BRAF V600-mutasjon. Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser i august 2016. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert og anvendes i indirekte sammenlikninger av dabrafenib/trametinib med andre intervensjoner (se kap 2.1.2).

Effekten av dabrafenib og trametinib har blitt evaluert i en pågående fase II studie (BRF113928). Studien BRF113928 er en enarmet tre-kohort, multisenter, ikke-randomisert, åpen, klinisk fase II utført på voksne pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet diagnose med BRAF V600E mutasjonspositiv metastatisk (stadium IV) NSCLC for å undersøke effekten av dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib.

Tabell 1. Oversikt over BRF113928 studien (1).

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
BRF113928 (NCT01336634)	Planchard 2016 (10)	Kohort A: Voksne pasienter med BRAF V600E avansert NSCLC (N=84)	dabrafenib 150 mg BID	ingen
	Planchard 2016 (11)	Kohort B: Voksne pasienter med BRAF V600E avansert NSCLC og tidligere behandlet med kjemoterapi (N=59)	dabrafenib 150 mg BID + trametinib 2 mg SID	ingen
	Planchard 2017 (1)	Kohort C: Voksne pasienter med BRAF V600E avansert NSCLC og tidligere ubehandlet (N=34)	dabrafenib 150 mg BID + trametinib 2 mg SID	ingen

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen er avgrenset til pasientgruppen som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. Kohort B i studien BRF113928 er derfor relevant for denne metodevurderingen og er beskrevet i tabellen under.

Tabell 2. Oversikt over kohort B i BRF113928 studien.

Design	Multisenter, ikke-randomisert, åpen, klinisk fase II
Pasientpopulasjon	Stadium IV BRAF V600E NSCLC 1-3 tidligere behandlinger, herunder ≥ 1 platinabasert kjemoterapi
Intervensjon	Dabrafenib 150 mg peroralt to ganger daglig Trametinib 2 mg peroralt én gang daglig N=57
Komparator	Ingen
Primært utfallsmål	ORR, utprøvert. Andel pasienter med bekreftet complete response (CR) eller partial response (PR) (basert på RECIST 1.1)
Sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS); Varighet av respons (DoR) Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet

Inklusjonskriterier var blant annet BRAF V600E-mutasjon. ORR, DoR og PFS ble også vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC) som en sensitivetsanalyse. Ingen helse-relatert livskvalitetsdata ble samlet inn i studie BRF113928.

Resultater:

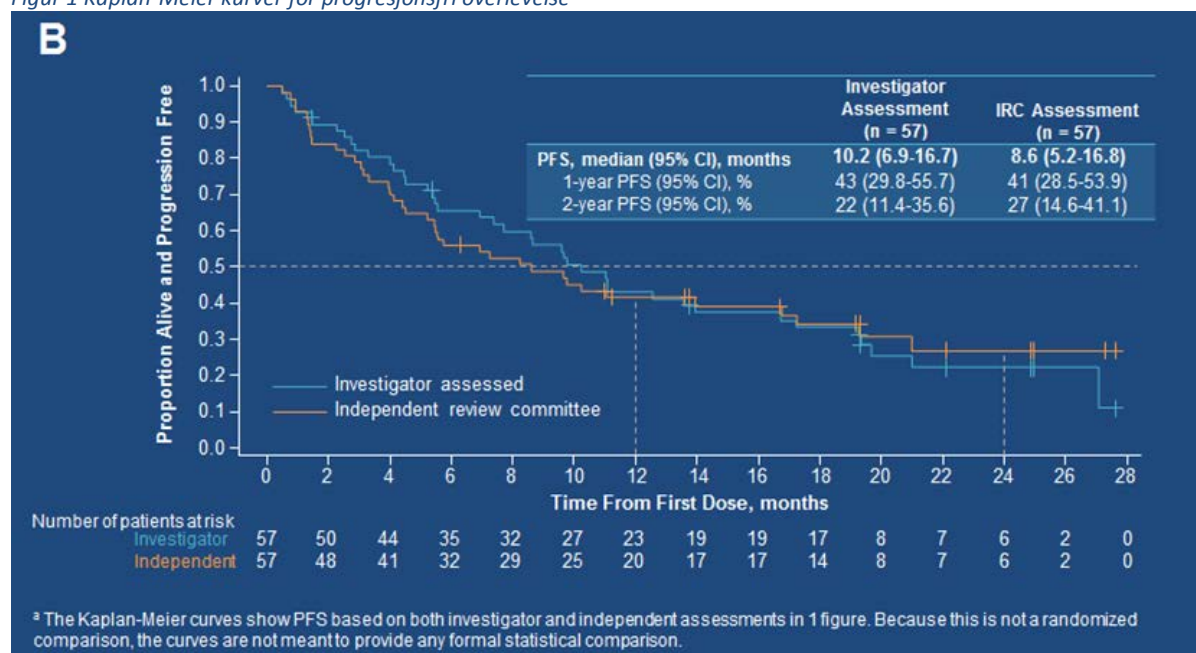
Resultater fra siste datakutt (8. august 2016) er angitt i tabellen under.

Tabell 1 Resultater fra kohort B i studie BRF113928 (datakutt 8. august 2016).

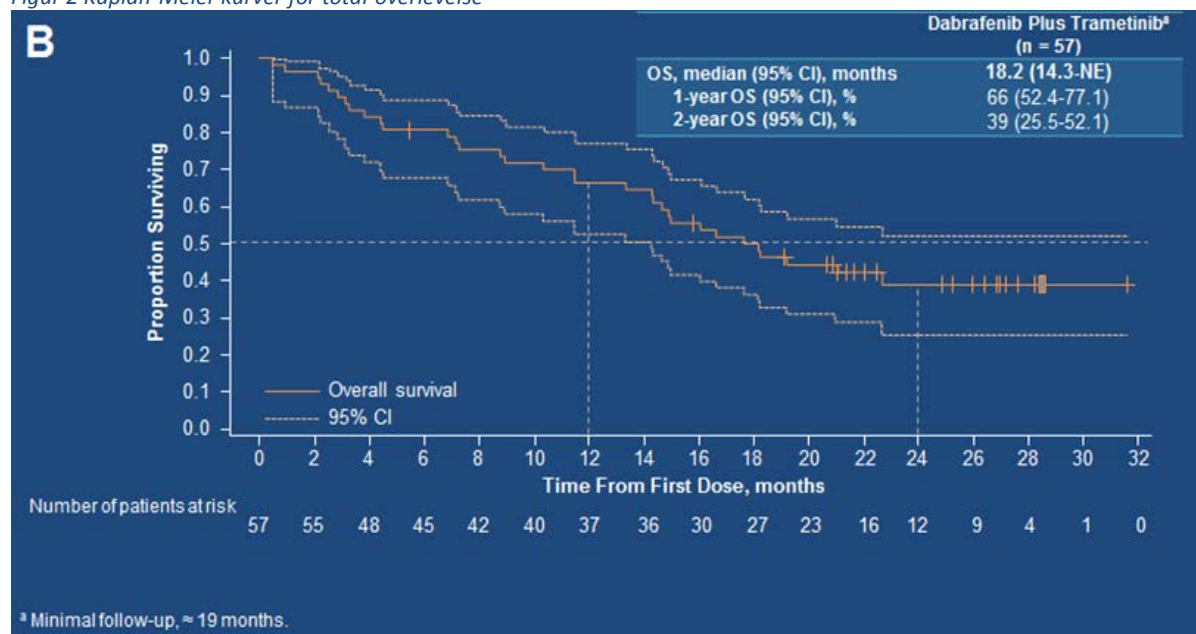
	Investigator Assessment	IRC Assessment
Best response, n (%)		
Complete response	3 (5)	2 (4)
Partial response	35 (61)	34 (60)
Stable disease	8 (14)	4 (7)
Progressive disease	7 (12)	8 (14)
Noncomplete response/nonprogressive disease	0	3 (5)
Not evaluable	4 (7)	6 (11)
ORR, n (%)	38 (66.7)	36 (63.2)
95% CI, %	52.9-78.6	49.3-75.6
DCR, n (%)	46 (80.7)	43 (75.4)
95% CI, %	68.1-90.0	62.2-85.9

Kurvene under viser Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS og OS.

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse



Figur 2 Kaplan-Meier kurver for total-overlevelse



Legemiddelverkets vurdering

Kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib fikk markedsføringstillatelse basert på responsdata (ORR) fra den enarmede studien BRF113928. Klinisk effekt er vurdert av EMA til å være etablert, men idet studien er enarmet er det ingen sammenlikning mot annen behandling. EMA bemerket i sin publiserte European public assessment report (EPAR) at svært få pasienter oppnådde komplett respons. Fullt respons ble sett hos hhv. 3 og 2 pasienter, delvis respons hos hhv 35 og 34 pasienter vurdert av utprøver og IRC (12).

Følgende står i EPAR (12) kap 2.5.3. Discussion on clinical efficacy:

“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 study 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.”

“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.”

Tilgjengelige data tyder derfor 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 tilstrekkelig grunnlag for å sammenlikne effekten på OS og PFS ift annen behandling

Fordi studien BRF113928 var enarmet var det nødvendig å levere ytterligere dokumentasjon for å vise relativ effekt av dabrafenib/trametinib mot aktuell komparator.

2.1.2 Indirekte sammenlikning

Direkte sammenliknende studier av dabrafenib/trametinib versus andre behandlingsregimer mot avansert NSCLC finnes ikke på nåværende tidspunkt. Novartis har i august 2016 oppdatert et tidligere litteratursøk (fra mars 2015, for metodevurdering av ceritinib innsendt NICE). For utfyllende beskrivelse og vurdering av litteratursøket og indirekte sammenlikninger, se Appendiks 1.

Basert på et litteratursøk fra august 2016 ble det gjort flere indirekte sammenlikninger. Kohort B fra BRF113928 ble sammenliknet via matching-adjusted indirect comparison (MAIC) mot både docetaxel og nivolumab fra CheckMate 057 for å bli koblet til et nettverk av andre studier spesifisert og identifisert via litteratursøket. Disse studiene inkluderte følgende behandlinger: nivolumab, nintedanib/docetaxel, pembrolizumab, erlotinib, pemetreksed, docetaxel og best supportive care (BSC). Det ble så utført en nettverksmetaanalyse (NMA).

Legemiddelverkets vurdering

Metodikkene (MAIC og NMA) er beskrevet i litteraturen. I dokumentasjonen fra Novartis er metodene anvendt i henhold til publisert metodologi. Det er forhold rundt litteratursøket (fra 2016) og seleksjon av studier (14 studier identifisert etter søk, men 10 inkludert i analyser, de resterende 4 er ikke redegjort for) som kan introdusere usikkerhet om evidensgrunnlaget er troverdig. Disse forholdene har ikke hatt betydning for videre vurdering. Legemiddelverket har derfor ikke sett nærmere på dette fordi vi vurderer at en indirekte sammenlikning uansett er uegnet siden det ikke finnes data om BRAF V600 status i komparatorstudiene.

Det er en avgjørende begrensning i Novartis sine analyser at BRAF-status i de inkluderte studiene ikke er sammenliknbare eller mulige å matche for. Pasientene i kohort B fra BRF113928 hadde alle BRAF positiv tumorhistologi, utelukkende av ikke-plateepiteltype (98 % adenokarsinom) og i stadium IV. Pasientene i CheckMate 057-studien, som ble brukt til å inkludere kohort B fra BRF113928 i nettverket av studier, hadde stadium III/IV (92 % stadium IV) eller tilbakevendende NSCLC av ikke-plateepitel type (93 % adenokarsinom). BRAF status for pasientene i CheckMate 057 er imidlertid ikke kjent. Det var derfor ikke mulig å kontrollere eller matche for BRAF status som er en viktig effektmodifiserende faktor.

Det var heller ingen av de andre studiene identifisert via litteratursøket som hadde informasjon om BRAF status. Andelen pasienter som er BRAF-positive antas imidlertid å være lav i disse studiene siden dette er en sjelden mutasjon ved lungekreft med en prevalensrate på 1-4 %. Siden dabrafenib/trametinib er målrettet behandling ved BRAF mutasjon vil ikke sammenlikningen med en populasjon fra en studie hvor denne statusen ikke er kjent, være valid. Dette forsterkes av at historiske data brukt i søknaden om markedsføringstillatelse (IFCT studien) kan tyde på at NSCLC pasienter med BRAF mutasjoner viser ulikt naturlig forløp sammenliknet med pasienter uten mutasjoner. Median OS var lengre hos BRAF muterte NSCLC (median 15,2 -17,2 måneder uavhengig av om BRAF målrettet behandling ble gitt) sammenliknet med pasienter uten mutasjoner (median 11,8 måneder), uavhengig av mottatt behandling (12). BRAF-mutasjon ser dermed ut til å være en prognostisk faktor. Størrelse og retning på relativ effekt versus de komparatorene som det er gjort indirekte sammenlikning mot er således svært usikker og kan ikke benyttes til å fastslå om dabrafenib/trametinib har bedre eller dårligere effekt enn de andre behandlingsregimene (se Appendiks 1).

Innsendt dokumentasjon kan ikke anvendes til å anslå størrelse og retning på relativ effekt av dabrafenib/trametinib sammenliknet med de andre inkluderte behandlingene av NSCLC etter kjemoterapi.

Pågående studier

Kohort C fra BR113928 er pågående kohort og utføres på pasienter med BRAF V600E avansert NSCLC hvor pasientene får kombinasjon av dabrafenib og trametinib i førstelinje.

2.2 KONKLUSJON

Det er ikke utført kontrollerte fase III studier med dabrafenib og trametinib ved avansert NSCLC, og markedsføringstillatelse ble gitt på bakgrunn av resultater fra en enarmet fase II studie. Pasientgruppen i andrelinje er relativt liten med antatt 20 pasienter i norsk praksis per år. EMA konkluderer med at kombinasjonen av dabrafenib og trametinib i andrelinjebehandling ikke har en ugunstig effekt på progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for pasienter med BRAF positiv NSCLC, men tilgjengelige data viser kun effekt på ORR og PFS. Relativ effekt mot alternative terapier som immunterapi eller kjemoterapi kan ikke etableres fordi det er mangel på relevante studier hvor BRAF-status er kjent.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen innlevert av Novartis der dabrafenib/trametinib sammenlignes med pemetreksed siden det mangler pålitelige data om relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Den innsendte helseøkonomiske modellen ser i utgangspunktet relevant ut, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor 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.

3 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningene er basert på antagelser gjort av Novartis, i et scenario der kombinasjonen dabrafenib/trametinib fortrenger behandling med pemetreksed. Enkelte antagelser er hentet fra den innsendte helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen, men har likevel valgt å bruke antagelser fra den helseøkonomiske analysen i budsjettberegningene. Det betyr at antagelsene som ligger til grunn for budsjettberegningene er antatt å være relevante for denne metodevurderingen, men ikke nødvendigvis som referanser i fremtidige metodevurderinger. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

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

- Det antas at 1251 pasienter lever med adenokarsinom og av disse er 70% i stadium IIIb-IV NSCLC.
- 2,3% av pasientene med adenokarsinom er BRAF positive.
- 2% befolkningsøkning over de neste fem årene.
- Testing av BRAF-mutasjon gjøres hos ca. ¼ av pasientene i dag og vil øke til 80 % de neste fem årene.
- Det antas at 100 % av pasientene som er BRAF positive vil begynne med kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib.

Flere pasienter vil falle fra før andrelinje behandling med dabrafenib og trametinib vil være aktuelt. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mente at maksimalt 70 % av pasientene som tester positivt på BRAF mutasjon ved diagnostidspunkt vil være aktuelle for kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib i andrelinje. Legemiddelverket har derfor nedjustert antall aktuelle pasienter i forhold til dette. De øvrige forutsetningene er uendret.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) i de første fem årene er presentert i tabell 2. Dersom Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 3.

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dabrafenib/trametinib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib)	4	6	7	9	13
Pemetreksed	10	9	8	6	3

Tabell 3: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dabrafenib/trametinib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib)	0	0	0	0	0
Pemetreksed	14	15	15	15	16

3.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelpriser for relevante pakninger per mai 2018:

Virkestoff	Pakning	Maks AUP (inkl mva)	LIS AUP (inkl mva)
dabrafenib	75 mg, 120 stk (kapsler)	69 557,90 NOK	
trametinib	2 mg, 30 stk (kapsler)	99 478,20 NOK	
pemetreksed	500 mg, 1 stk (hetteglass)	12 981,10 NOK	

Det antas doseintensitet på 84,3 %, 90,0 % og 96,6 % for henholdsvis dabrafenib, trametinib og pemetreksed. Legemiddelkostnader per pasient er basert på gjennomsnittlig behandlingstid satt til 10,55 måneder for behandling med dabrafenib/trametinib og 2,76 måneder for behandling med pemetreksed.

Dette tilsier følgende årlige legemiddelkostnader per pasient basert maks AUP (inkl mva):

- Kombinasjon dabrafenib/trametinib: 1 585 717,12 NOK
- Pemetreksed: 100 326,91 NOK

Årlige legemiddelkostnadene basert på LIS AUP (inkl mva):

- Kombinasjon dabrafenib/trametinib: [redacted] NOK
- Pemetreksed: [redacted] NOK

3.3 BUDSJETTVERKNING

Budsjettkonsekvensene er presentert i to scenarier. Et scenario der budsjettvirkninger kun er basert på legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten, og et scenario som også inkluderer andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

Budsjettkonsekvenser kun basert legemiddelkostnader:

De estimerte budsjettvirkninger med hensyn på legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (maks AUP inkl mva) ved innføring av metoden er presentert i tabell 4. Budsjettkonsekvenser i år 5 ved å innføre behandling med dabrafenib/trametinib utgjør ca. 19,3 millioner NOK, når legemiddelpriser er basert på maks AUP (inkl mva).

Tabell 4: Estimerte budsjettkonsekvenser av produkt ved aktuell indikasjon (NOK).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Behandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) innføres i spesialisthelsetjenesten	7 346 138	10 417 245	11 902 635	14 873 416	20 915 303
Behandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) innføres ikke i spesialisthelsetjenesten	1 404 577	1 504 904	1 504 904	1 504 904	1 605 231
Budsjettkonsekvenser	5 941 561	8 912 341	10 397 731	13 368 512	19 310 072

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS AUP for 2018 (inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 5 på ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettkonsekvenser med andre relaterte kostnader:

Novartis har beregnet administrasjonskostnader relatert til behandling med pemtreksed. Dette består av kostnader relatert til intravenøs infusjon på sykehus, samt premedisinering med vitamin B12, folsyre og deksametason som brukes sammen med pemtreksed. Novartis har beregnet disse kostnadene til 4 798 kr per måned. Det er også kostnader relatert til testing av pasienter for BRAF mutasjoner. Novartis har beregnet gjennomsnittlig kostnaden ved å finne en BRAF V600 pasient til 50 000 NOK, med dagens testregime. De estimerte budsjettvirkninger når andre relevante kostnader i spesialisthelsetjenesten inkluderes er vist i tabell 4. Budsjettkonsekvenser i år 5 ved å innføre behandling med dabrafenib/trametinib utgjør ca. 19,8 millioner, når legemiddelpriser er basert på maks AUP (inkl mva).

Tabell 5: Estimerte budsjettkonsekvenser av produkt ved aktuell indikasjon (NOK).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Behandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) innføres i spesialisthelsetjenesten	7 678 569	10 836 433	12 358 580	15 402 874	21 605 033
Behandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) innføres ikke i spesialisthelsetjenesten	1 589 980	1 703 550	1 703 550	1 703 550	1 817 120
Budsjettkonsekvenser	6 088 589	9 132 883	10 655 030	13 699 324	19 787 913

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS AUP for 2018 (inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 5 på ca. ■■■ millioner NOK.

Når det gjelder beregninger av kostnadene forbundet med å finne en BRAF V600 pasient var tilbakemeldinger fra klinikere at dette anslaget virket høyt. Ved Oslo universitetssykehus HF har man blant annet utviklet en egen test for å identifisere BRAF mutasjoner som gir vesentlig lavere gjennomsnittkostnader for å finne en BRAF positiv pasient¹. Dette har imidlertid ikke vesentlig betydning for budsjettvirkningene. Dersom man legger anslag fra OUS til grunn i beregningene, reduseres budsjettkonsekvensene med ca. 600 000 NOK.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 19,3 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når kun legemiddelkostnader ligger til grunn og legemiddelprisene er basert på maks AUP. Tilsvarende budsjettkonsekvenser med legemiddelpriser basert på LIS priser for 2018 blir på ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Dersom det inkluderes andre relevante kostnader for spesialisthelsetjenesten i budsjettberegningene ble budsjettkonsekvensene i år 5 beregnet til ca. 19,8 millioner NOK og ca. ■■■ millioner NOK med legemiddelpriser basert på henholdsvis maks AUP (inkl mva) og LIS AUP (inkl mva).

Budsjettberegningene er basert på en antagelse om at kombinasjonsbehandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) erstatter behandling med pemtreksed. Det er vanskelig å definere en entydig komparator til kombinasjonsbehandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib). Behandling med immunterapi er også et alternativ i klinisk praksis. Behandling med immunterapi er vesentlig dyrere enn behandling med pemtreksed. Dersom kombinasjonsbehandling med Tafinlar/Mekinist (dabrafenib/trametinib) erstatter behandling med immunterapi vil budsjettkonsekvensene være lavere enn de estimerte budsjettkonsekvensene.

¹ Novartis beregninger anslo dette til 50 000 NOK per BRAF positive pasient, mens anslag fra OUS tilsier 7 500 NOK per BRAF positive pasient.

Statens legemiddelverk, 28-06-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Kristian Samdal
Krystyna Hviding
Randi Krontveit
Saksutredere

REFERANSER

1. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1307-16.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda_%20lungekreft_oppd_2016.pdf].
3. Legemiddelverket EMA. Mekinist (trametinib) Preparatomtale (SPC): EMA; 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=Tafinlar&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>].
4. Legemiddelverket EMAE. Tafinlar (Dabrafenib) Preparatomtale (SPC) 2013 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2018 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>].
6. Brustugun OT, Khattak AM, Tromborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;84(1):36-8.
7. Burger MC, Ronellenfitsch MW, Lorenz NI, Wagner M, Voss M, Capper D, et al. Dabrafenib in patients with recurrent, BRAF V600E mutated malignant glioma and leptomeningeal disease. *Oncol Rep*. 2017;38(6):3291-6.
8. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z, et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e101354.
9. de Langen AJ, Smit EF. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(1):46-58.
10. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):642-50.
11. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):984-93.
12. European Medicines Agency. EPAR Mekinist Tafinlar 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf].
13. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(9):1471-2288.

14. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
15. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
16. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014;17(2):157-73.
17. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations PRISMA Extension for Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(11):777-84.

APPENDIKS 1: MAIC OG NMA

Novartis` systematisk litteratursøk og nettverksmetaanalyse av effekten av dabrafenib i kombinasjon med trametinib til BRAF V600E avansert NSCLC som er tidligere behandlet

Beskrivelse

Direkte sammenliknende studier mellom dabrafenib/trametinib og andre behandlingsregimer mot avansert eller metastatisk NSCLC finnes ikke på nåværende tidspunkt. Novartis har i august 2016 oppdatert et tidligere litteratursøk (fra mars 2015, for metodevurdering av ceritinib innsendt NICE).

Hensikten med litteratursøket er å bruke det i en metodevurdering (HTA) av dabrafenib/trametinib hos pasienter med avansert eller metastatisk BRAF V600E mutasjonspositiv NSCLC som er tidligere behandlet. Hovedmålet angis som

- *å sammenlikne effektutfall mellom følgende behandlinger for pasienter med tidligere behandlet eller metastatisk NSCLC: dabrafenib/trametinib, nivolumab, nintedanib/docetaxel, pembrolizumab, erlotinib, pemetreksed, docetaxel og best supportive care (BSC)*

Litteratursøket ble beskrevet som en oppdatering av søket fra mars 2015 og ble gjort i august 2016 i følgende databaser: MEDLINE, EMBASE og Cochrane med manuell sjekk av bibliografier og metaanalyser fra de siste tre år. Søket ble supplert med søk i ESMO (2014), ASCO (2014-2016), ELCC (2014-2016), WCLC (2013, 2015) og ClinicalTrials.gov (til august 2016).

Inklusjonskriterier:

- Population: Adults (≥ 18 years of age; also include if $\geq 80\%$ population is adult) Patients with advanced or metastatic (stage IIIB or IV) NSCLC. Adult patients with BRAF-mutant advanced or metastatic (stage IIIB or IV) NSCLC. If a study assessed a mixed population (e.g., early stage and advanced/late stage), we included the study if outcomes of interest were reported specifically for the population of interest (i.e., advanced or metastatic (stage IIIB or IV) NSCLC).
- Intervention: The intervention included at least one of the following drugs as subsequent-line treatment in the advanced/metastatic setting: Dabrafenib (monotherapy), Dabrafenib + trametinib, nivolumab (monotherapy), Nintedanib + docetaxel, Docetaxel (monotherapy only if not combined with nintedanib), Pemetrexed (monotherapy only), Pembrolizumab, (monotherapy only), Erlotinib (monotherapy or combination therapy), Bevacizumab (monotherapy or combination therapy), Best supportive care/standard palliative care
- Study design: All clinical trials (i.e., randomized controlled trials (RCTs), open-label trials, single-arm trials (SATs)) for novel agents (i.e., dabrafenib, trametinib, nivolumab, nintedanib,); cross-over RCTs were included if data were presented at cross-over, RCTs only for other treatment options (i.e., docetaxel, pemetrexed, erlotinib, bevacizumab, best supportive care/palliative care) were included and the RCTs need to include at least two intervention of interest., Studies published as abstracts or conference presentations were included if adequate data were presented

- Outcomes: At least one of the following outcomes was reported: Response rate (RR), Duration of response (DOR), Overall survival (OS), Time to progression (TTP), Time to treatment failure (TTF), Progression-free survival (PFS)
- Language restrictions: English

Ekklusjonskriterier:

- Study population: Non-human study, Patients under 18 years old, Patients of whom all had squamous cell carcinoma, Not NSCLC disease (e.g. small cell lung cancer), Early stage of NSCLC (i.e., not advanced or metastatic NSCLC or stage IIIB or stage IV NSCLC), Patients with EGFR-mutant or ALK-mutant advanced or metastatic NSCLC
- Interventions: Studies did not include any of the treatments specified in the inclusion criteria, First-line treatments of study interventions in the advanced or metastatic setting were assessed
- Intervention setting: Study interventions in neoadjuvant, adjuvant, or maintenance setting were also excluded
- study design and publication type were also excluded: Duplicate publication of the same trial, Observational studies, Case reports, Commentaries and letters, Recommendations/guidelines, Non-systematic reviews (i.e., narrative review article). Systematic reviews and meta-analyses were maintained during database search, but were excluded before level 1 screening. (Systematic reviews and meta-analyses were re-visited to make sure none of the relevant studies are missed.)
- Outcomes: Studies not providing sufficient data on clinical evidence listed in the inclusion criteria (i.e. not reporting RR, DOR, OS, TTP, TTF, PFS)
- Language: Studies not in English

To-nivå screening av studier ble gjort av to reviewere uavhengig av hverandre, og uoverensstemmelser i inklusjon/eksklusjon av studier ble håndtert av en tredje reviewer.

Det ble gjort en nettverksmetaanalyse (NMA) basert på de studiene som ble indentifisert via litteratursøket. For å inkludere den enarmede dabrafenib/trametinib studien til nettverket ble det simulert en pseudo-studie mellom dabrafenib/trametinib studien og en av studiene i nettverket ved hjelp av matching adjusted indirect comparison (MAIC). Individuelle pasientdata (IPD) fra kohort B i dabrafenib/trametinib studien BRF113928 ble anvendt i matching mot publiserte studiedata for docetaxel og nivolumab fra CheckMate 057 da denne oppfylte inklusjonskriteriene og hadde dosering av docetaxel og nivolumab i overensstemmelse med EMA godkjenning. Egnethetsvurdering mhp studiedesign, behandlingsarmer, pasientpopulasjon, inklusjon/eksklusjonskriterier, utvalgsstørrelse og måling av utfall ble gjennomført. Fra BRF113928 kohort B ble følgende baseline karakteristika matchet for: alder, kjønn, rase, røykestatus, ECOG status, tumorhistologi, antall tidligere behandlinger, beste respons på tidligere anti-cancer behandling, tidligere vedlikeholdsbehandling og tidligere radioterapi.

Kaplan-Meier kurver fra CeckMate 057 ble digitalisert og IPD simulert basert på Guyots algoritme (13). Disse ble validert ved å sammenlikne deskriptiv statistikk fra simulerte data med publiserte data. Matchingen ble gjort som beskrevet av Signorovitch (14, 15).

Pseudostudien basert på MAIC mellom dabrafenib/trametinib og nivolumab ble brukt for å knytte dabrafenib/trametinib til nettverket og gjøre en NMA. Globale studier identifisert etter litteratursøket ble inkludert for ovenfor angitte behandlinger, og begrenset til EMA godkjente doseringsregimer, mens studier med andre mutasjoner (ALK, EGFR) ble ekskludert.

Separate NMA ble gjennomført for hvert utfall. Bayesiansk metodologi ble anvendt i de statistiske analysene, og fixed og randomeffekt analyse ble gjennomført. Vage non-informative priors ble valgt for DCR og ORR. For forløpsdataene (OS og PFS) ble fraksjonal polynommodell anvendt fordi den ikke antar proporsjonal hasard. Modellene er beskrevet som i Jansen et al (16), og 11 ulike modeller med ulike opphøyning (power) ble testet for hvert utfall, og non-informative priors ble brukt. Modelltilpasning ble vurdert basert på DIC for både binære utfall (ORR og DCR) og forløpsdata (PFS og OS).

Etter litteratursøket og gjennomgang av grålitteratur, ble det ble inkludert 14 unike studier (40 studier, 8 artikler, 32 konferanseabstrakter). Tabellen under viser hvilke studier som ble plukket ut etter litteratursøket til å bli inkludert i de ulike analysene. Maksimalt 10 studier ble inkludert, som vist i tabellen under.

Trial acronym	MAIC vs. Docetaxel	MAIC vs. Nivolumab	Binomial NMA		Fractional Polynomial NMA	
			ORR	DCR	PFS	OS
BRF113928 ⁴	x	x	x	x	x	x
CheckMate 057 ¹⁴	x	x	x	x	x	x
TAX317 ²⁰			x	x		x
GFPC 05-06 ²¹			x	x		x
NCT00095199 ²²			x	x		
JMEI ²³			x	x	x	x
BR 21 ²⁴			x		x	x
TAILOR ²⁵			x	x	x	x
Keynote-010 ²⁶			x		x	x
Lume_lung1 ²⁷			x	x	x	x

For MAIC var det kun CheckMate057 som ble inkludert. Det var betydelige ulikheter mellom CheckMate057 og kohort B i BRF113928 mhp studiedesign (randomisert fase III vs. enkeltarmet fase II), pasientpopulasjon (stadium III/IV eller tilbakevendende ikke-plateepitel NSCLC vs. stadium IV BRAF positive NSCLC hvor de fleste pasientene hadde ikke-plateepitel histologi), ECOG status (0-1 vs. 0-2), tidligere behandling (1 vs. opp til 3) og mulighet for vedlikeholdsbehandling (tillatt vs. ikke tillatt).

Legemiddelverkets vurdering

En NMA bør vurderes i henhold til relevans og troverdighet, og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement med støtte fra annen litteratur (16, 17).

Relevans

Pasientpopulasjonen er voksne pasienter med avansert eller metastatisk (stadium IIIB eller IV) NSCLC og voksne pasienter med BRAF mutasjon avansert eller metastatisk (stadium IIIB eller IV) NSCLC. Relevante intervensjoner og utfall er inkludert.

Oppsummert ansees relevansen tilstrekkelig.

Troverdighet

Evidensgrunnlaget

Evidensgrunnlaget er basert på litteratursøk som er gjort i flere ulike relevante databaser og konferanser samt manuell sjekk av referanselister (grålitteratur). Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert a priori og er entydige. Seleksjon av studier er beskrevet. Litteratursøket er fra 2016. Det kan ikke utelukkes at det er tilkommet nyere studier som omhandler akkurat denne pasientpopulasjonen.

Basert på dette litteratursøket fra august 2016 ble det gjort flere indirekte sammenlikninger. Kohort B fra BRF113928 ble sammenliknet via MAIC mot både docetaxel og nivolumab fra CheckMate 057 for å bli koblet til et nettverk av andre studier spesifisert og identifisert via litteratursøket. Det ble så utført en nettverksmetaanalyse (NMA).

Legemiddelverkets vurdering

Metodikkene (MAIC og NMA) er beskrevet i litteraturen. I dokumentasjonen fra Novartis er metodene anvendt i henhold til publisert metodologi. Det er imidlertid forhold rundt litteratursøket og seleksjon av studier (14 studier identifisert etter søk i henhold til PRISMA diagrammet, men 10 inkludert i analyser, de resterende 4 er ikke entydig redegjort for) som introduserer usikkerhet om evidensgrunnlaget er troverdig. Under inklusjonskriterier står blant annet responsrate (RR) og varighet av respons (DOR) angitt som utfallsmål. I metodebeskrivelsen og resultatene omtales imidlertid utfallene objektiv responsrate (ORR) og sykdomskontrollrate (DCR). Dette svekker troverdigheten.

Imidlertid er en avgjørende begrensning i analysene at pasientpopulasjonen og tumorhistologi i de inkluderte studiene ikke er sammenliknbare eller mulige å matche for. Pasientene i kohort B fra BRF113928 hadde BRAF positiv tumorhistologi hovedsakelig av ikke-plateepiteltype og i stadium IV. Pasientene i CheckMate 057 som ble brukt til å inkludere kohort B fra BRF113928 i nettverket av studier hadde stadium III/IV eller tilbakevendende NSCLC av ikke-plateepitel type. Det var derfor ikke mulig å kontrollere eller matche for BRAF status som er en viktig effektmodifiserende faktor. Ingen av de andre studiene identifisert via litteratursøket hadde informasjon om BRAF status. Siden dabrafenib/trametinib er målrettet behandling ved BRAF mutasjon vil ikke sammenlikningen med en populasjon fra en studie hvor denne statusen ikke er kjent være valid. Dette forsterkes av at historiske data brukt i søknad om markedsføringstillatelse (IFCT studien) kan tyde på at NSCLC pasienter med BRAF mutasjoner viser ulikt naturlig forløp sammenliknet med pasienter uten mutasjoner (12). Median OS var lengre hos BRAF

muterte NSCLC (median 15,2 -17,2 måneder uavhengig av om BRAF målrettet behandling ble gitt) sammenliknet med pasienter uten mutasjoner (median 11,8 måneder), uavhengig av mottatt behandling (12).

Størrelse og retning på relativ effekt versus komparator er således svært usikker og kan ikke benyttes til å fastslå om dabrafenib/trametinib har bedre eller dårligere effekt enn de andre behandlingsregimene. I tillegg er kohort B fra BRF113928 enarmet og resultatene fra studien er ikke sammenliknet med en annen terapi. Effekten er usikker. EMA konkluderer med at tumorrespons er vist, men at svært få pasienter oppnådde komplett respons og at effekten på PFS og OS ikke kan bli evaluert skikkelig på grunn av enarmet studiedesign (12). Når det samtidig er indikasjoner på at BRAF mutasjon er en prognostisk faktor og det ikke kan matches for denne faktoren i en justert indirekte sammenlikning, er det ikke mulig å etablere et estimat for relativ effekt versus komparator. Resultatene fra den innleverte NMA er dermed svært usikre og beskrives ikke nærmere.

Legemiddelverket mener at evidensgrunnlaget ikke er tilfredsstillende i foreliggende dokumentasjon.

Innsendt dokumentasjon kan ikke anvendes til å anslå størrelse og retning på relativ effekt av dabrafenib/trametinib sammenliknet med de andre inkluderte behandlingene i andrelinjebehandling av NSCLC.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Alvorlighetsberegningene er basert på resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen til Novartis. Legemiddelverket har ikke validert den innsendte modellen på grunn av manglende dokumentasjon av relativ effekt. Legemiddelverket har likevel valgt å benytte modellen for å gi et anslag på sykdommens alvorlighet for den aktuelle pasientgruppen. Siden modellen ikke er validert, er imidlertid alvorlighetsberegningen heftet med stor usikkerhet og er å betrakte som indikativ. Prinsippene for alvorlighetsberegningen er beskrevet under.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 7 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 6: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	64
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,63
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15,5 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

Tabell 7: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Dabrafenib/trametinib er den eneste godkjente målrettede behandlingen for pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med BRAF V600 mutasjon. Pasientgruppen er liten, og Legemiddelverket (SLV) har anslått at kun 4 pasienter i år 1 og 13 pasienter i år 5 vil være aktuelle for behandlingen.

Pasientene har en svært dårlig prognose, og en norsk undersøkelse av Brustugun med medarbeidereⁱ viser en forventet median total overlevelse på 9,3 måneder for pasienter i stadium 4. Den innsendte legemiddeløkonomiske analysen til Novartis estimerer en gjennomsnittlig helsegevinst på 1,2 år og 0,9 kvalitetsjusterte leveår med en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår innenfor det som normalt aksepteres.

Novartis har forståelse for at det er knyttet en del usikkerhet til denne metodevurderingen og innsendt modell. Hvis kravene til dokumentasjon blir urimelig høye, lukker man imidlertid døren for mange små pasientgrupper der det ikke vil være mulig å gjennomføre relevante indirekte eller direkte sammenligninger. Vi mener også det er urimelig at vi skal dokumentere at alternativ behandling faktisk har effekt hos pasienter med positiv BRAF status, slik som SLV krever.

Dabrafenib/trametinib benyttes til flere indikasjoner for pasienter med BRAF V600 mutasjon i Norge. Grad av dokumentasjon varierer med pasientgruppens størrelse. Legemidlene er godt dokumentert for malignt melanom (godkjent av Beslutningsforum i april 2016 og prisen er senere redusert) som er den største indikasjonen med ca 150 pasienter årlig. Legemidlene benyttes også mot lavgradige gliomer (utenfor indikasjon) og Novartis tilbyr barn som ikke kan benytte tablettene gratis pulver til mikstur etter individuell søknad.

Novartis vil oppfordre Beslutningsforum til å vurdere alle sider av saken; fra dokumentasjonskrav til særlig små pasientgrupper, til en helhetlig vurdering av kostnadseffektiviteten av dabrafenib/trametinib. Legemidlene er dokumentert kostnadseffektive for malignt melanom og i tillegg får flere barn gratis behandling av Novartis i Norge. Selv med en betydelig usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten til de 4 til 13 pasientene som vil være aktuelle for denne indikasjonen, mener vi at legemidlene totalt sett for alle indikasjoner er kostnadseffektive. Av hensyn til en svært liten og veldefinert pasientgruppe mener vi det vil være riktig å godta en større usikkerhet enn normalt i denne saken.

Vi er videre uenige i noen av innsigelsene SLV har kommet med, og vi vil kommentere enkelte viktige punkter nedenfor.

1. Det er dokumentert at dabrafenib/trametinib har en effekt; spørsmålet er hvor stor effekten er.

Vi anerkjenner at det er en usikkerhet knyttet til effekten, og da spesielt på overlevelse (OS). Dette er en målrettet behandling, i motsetning til andre tilgjengelige legemidler som benyttes i behandling av denne pasientgruppen. Ser man på virkningsmekanismen til de to virkestoffene i kombinasjon er det forventet at man ved hemming av både BRAF og MAPK-signalveiene kan forsinke resistensutvikling og dermed bedre utfallet for pasient.

I henhold til preparatomtalen er det anbefalt at behandlingen bør pågå inntil pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen eller til utvikling av uakseptabel toksisitet. Den relevante pasientgruppen vil være under tett oppfølging av spesialist, og vi mener det hovedsakelig kun vil tilkomme kostnader for pasienter som faktisk har effekt av behandlingen.

2. Det er umulig å gjøre en indirekte sammenligning justert for BRAF status fordi ingen andre tilgjengelige legemidler har denne dokumentasjonen.

Legemiddelverket fremhever at dabrafenib/trametinib er en målrettet behandling ved BRAF mutasjon og at en indirekte sammenligning med andre legemidler for studiepopulasjoner hvor denne statusen ikke er kjent, ikke vil være valid.

Novartis ønsker å poengtere nettopp at dabrafenib/trametinib er *den eneste godkjente målrettede behandlingen* til ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600 mutasjon. Det er verdt å merke seg at *ingen av de andre godkjente behandlingene har data på relativ effekt for pasienter med BRAF mutasjon*. Det er dermed usikkert hvor god effekt pasienter med denne mutasjonen har av dagens behandling og videre også usikkert hvor kostnadseffektiv behandlingen er. Det synes urimelig at SLV pålegger oss en annen bevisbyrde enn andre tidligere godkjente legemidler innen samme indikasjon.

3. Det er usikkerhet knyttet til hvorvidt BRAF V600 mutasjon er en prognostisk faktor.

Tilgjengelig datagrunnlag er begrenset og ikke entydig på hvilken retning denne i så fall går. Det vil derfor være rimelig å anta at prognosen for disse pasientene er på linje med pasienter uten BRAF mutasjon inntil man har mer konklusive data.

SLV refererer til EMAs vurdering i European Public Assessment Report (EPAR)ⁱⁱ, og viser til resultater fra IFCT studien. EMA kommenterte imidlertid også følgende: «*The natural history of NSCLC harbouring BRAFV600 mutations is not completely clear due to contrasting results in the literature. Indeed BRAF V600E mutations in NSCLC have been associated with shorter overall survival (OS) and lower response rates to platinum-based chemotherapy than in patients with wild-type BRAF (Marchetti et al 2011, Cardarella et al 2013, Kris et al 2014). However, a report from Lung Cancer Mutation Consortium indicated that there was no difference in overall survival with outcomes similar to the general NSCLC population (Villaruz et al 2015), whereas in the Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT) database BRAF V600E mutations were associated with a slightly longer survival rates when compared with BRAF wildtype patients*».

Brustugun med medarbeidere har også utført en studie som inkluderte 979 norske pasienter. 1,7 % av den totale studiepopulasjonen hadde BRAF V600 mutasjon, mens 2,3 % av pasientene med adenokarsinom hadde denne mutasjonen. Forfatterne konkluderte med at median OS for BRAF-positive pasienter ikke var dårligere enn det som er forventet for hele NSCLC populasjonen, med en median OS på rundt ett år for stadium-IV pasienter og 23,2 måneder OS for hele gruppen med BRAF mutasjon.

4. Budsjettkonsekvensen ved innføring av dabrafenib/trametinib vil være begrenset.

Pasientantallet er lavt og behandlingen vil avsluttes når pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen. Budsjettanalysen i metodevurderingen benytter pemetreksed som komparator, men det er grunn til å tro

at immunterapi vil være en like relevant komparator, noe som vil føre til en vesentlig lavere merkostnad enn estimert av SLV.

ⁱ Brustugun O T, Khattak A M, Trømborg A K et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lunc Cancer* 2014; 84:36–38.

ⁱⁱ European Medicines Agency. EPAR Mekinist Tafinlar 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf