Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2026_047**
Virkestoff (handelsnavn)	I: Dabrafenib (Tafinlar) II: Trametinib (Mekinist)
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, høyselektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av MEK1 og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ERK. Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien (MEK og RAF), og denne kombinasjonen fører til en samtidig hemming av signalveien.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for to kjente virkestoff. Indikasjonsutvidelsen fikk i april 2026 markedsføringstillatelse (MT) i Europa.
HTAR	Er metoden omfattet av regelverket for felles europeisk utredning av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)? ☐Ja ☒Nei
Bruksområde	Differensiert thyroideakreft (DTC): Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk differensiert thyroideakreft med BRAF V600E-mutasjon, som er refraktær mot eller ikke egnet for radioaktivt jod (RAI), og som har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling.
Forventet dosering	Anbefalt dose hos voksne er: 150 mg (to 75 mg kapsler) dabrafenib to ganger daglig, og 2 mg trametinib (tablett) én gang daglig. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen eller til utvikling av uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Novartis Norge AS
Bakgrunn	Legemidlene dabrafenib og trametinib gitt i kombinasjon har flere godkjente indikasjoner/er markedsført i Norge, og har vært metodevurdert og er besluttet innført i forbindelse med følgende bestillinger/bruksområder: - ID2014_031: Fullstendig metodevurdering av legemidler til bruk ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom (føflekkreft). Kombinasjonsbehandling med MEK-hemmere og BRAF-hemmere innføres ved inoperabelt eller metastatisk malignt melanom. Kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) har med gjeldende priser lavest legemiddelkostnad og skal brukes. - ID2016_083 og ID2018_041: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon innføres til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon. - ID2018_010: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon.

	- ID2021_022: Dabrafenib (Tafinlar) / trametinib (Mekinist) innføres til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. - ID2023_054: Alle tilgjengelige formuleringer av kombinasjonen dabrafenib og trametinib innføres som behandling av barn som er 1 år eller eldre og som har BRAF V600E-mutasjonspositiv: (I) lavgradig gliom som trenger systemisk behandling eller II) høygradig gliom som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang. Differensiert thyroideakarsinom (DTC) er den vanligste formen for skjoldbruskkjertelkreft (ca. 85 %), der papillære karsinomer er den dominerende undergruppen (utgjør anslagsvis 75 %). BRAF V600E-mutasjoner forekommer i 40-80 % av tilfellene ved papillært karsinom. Prognosen for pasienter med thyroideakarsinom er avhengig av mange faktorer, men den viktigste er den histologiske typen. DTC har den beste prognosen, med 10-årsoverlevelse for PTC på ca. 90 %. Ved metastatisk kreft er prognosen dårligere. Den aktuelle anmodningen gjelder for voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk DTC med BRAF V600E-mutasjon, som er refraktær mot eller ikke egnet for radioaktivt jod (RAI), og som har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling. Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram for thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft)[1], sist faglig oppdatert i juli 2026. Pasienter med progressiv lokalavansert eller metastaserende, radiojodrefraktær DTC mottar fortrinnsvis lenvatinib i førstelinje og sorafenib i andrelinje (alternativt lenvatinib dersom denne ikke er brukt i førstelinje). Kabozantinib (Cabometyx) monoterapi er innført (20.10.2025) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk DTC, som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling (ID2021_135). Behandlingene gis så lenge pasientene har klinisk nytte av den enkelte behandling eller til uakseptabel toksisitet. Tradisjonell cellegiftbehandling har liten effekt ved DTC, og anbefales ikke rutinemessig. Effekt og sikkerhet av dabrafenib i kombinasjon med trametinib (D+T) ble undersøkt i studie CDRB436J12301 (J12301-studien)[2]. Studien var en randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie hos voksne pasienter med BRAF V600E-positiv mutasjon, lokalavansert eller metastatisk og radioaktivt jod-refraktær differensiert thyroideakreft (DTC) som hadde progrediert etter opptil to tidligere VEGFR-målrettede behandlinger (inkludert, men ikke begrenset til, lenvatinib eller sorafenib). 153 pasienter ble randomisert til enten behandling med D+T (n=101) eller til placebo (n=52). Pasienter med RET-fusjonspositiv tumor ble ekskludert. Randomisering ble stratifisert basert på tidligere behandling med lenvatinib (ja versus nei) og antall tidligere VEGFR-målrettede behandlinger (1 versus 2). Når progressiv sykdom ble fastslått, kunne kvalifiserte pasienter som var randomisert til placebo krysse over til

[1] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med thyroideakreft. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 03.07.2026). Tilgjengelig fra: Handlingsprogram_Thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft).pdf

[2] CDRB436J12301 (J12301-studien): NCT04940052

	D+T. Pasienter fortsatte med blindet studiebehandling så lenge de opplevde klinisk nytte eller inntil uakseptabel toksisitet oppsto. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS), og de viktigste sekundære endepunktene var total responsrate (ORR) og totaloverlevelse (OS). Pasientkarakteristika: medianalder var 64 år (spredning: 36 til 82 år), med 12 pasienter (8 %) i alderen ≥75 år. Hovedandelen av pasientene var asiatiske (86 %) og 52 % var kvinner. Alle pasientene hadde diagnosen papillær thyroideakreft bekreftet, og ingen pasienter med follikulært thyroideakarsinom ble inkludert i studien. Tidligere behandling med lenvatinib ble rapportert hos 31 % av pasientene, og hovedandelen (78 %) hadde fått én tidligere VEGFR-målrettet behandling. ECOG-status ved baseline var 0 (50 %), 1 (47 %) eller 2 (3 %). Median behandlingsvarighet var 14,5 måneder i D+T-armen og 5,5 måneder i placebo-armen. Resultater fra primæranalysen (datakutt 22.01.2025), etter en median oppfølgingstid på 17 måneder, viste en statistisk signifikant forbedring i både PFS og ORR for pasientene i D+T-armen sammenliknet med pasientene i placebo-armen. Median PFS var på 12,8 måneder (95 % KI: 10,2-21,2) i D+T-armen versus 3,7 måneder (95 % KI: 2,3-7,5) i placebo-armen (HR: 0,38; 95 % KI: 0,25-0,57; p [ensidig] <0,001). ORR var på 57,4 % i D+T-armen (95 % KI: 47,2-67,2) versus 3,8 % (95 % KI: 0,5, 13,2) i placebo-armen (p [ensidig] <0,001). Hasardratio for OS var på 0,66 (95 % KI: 0,36-1,19). Forbedringen i OS var ikke statistisk signifikant. Ved tidspunktet for primæranalysen hadde 30 pasienter (57,7 %) allerede byttet fra placebo-armen til D+T-armen. J12301-studien pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon. Studien er forventet avsluttet i mai 2027. Informasjon i gjeldende preparatomtaler for dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til kombinasjonen D+T. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥20 %) for D+T var pyreksi, fatigue, kvalme, utslett, frysninger, diaré, hodepine, artralgi, oppkast, hoste, blødning og perifert ødem[3]. Det antas å være få pasienter i Norge aktuelle for metoden (D+T). Anmodende firma har anslått at det vil kunne være 10 pasienter årlig, basert på innspill fra medisinske fageksperter. I metodevurderingen av kabozantinib (Cabometyx) (ID2021_135) ved tilsvarende indikasjon som gjelder for denne anmodningen, ble det estimert at 3-7 pasienter årlig kunne være aktuelle for metoden. Dette var basert på tilbakemelding fra den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Den aktuelle studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til indikasjonsutvidelsen, er i seg selv ikke egnet til å etablere relativ effekt av kombinasjonen dabrafenib + trametinib mot dagens standardbehandling. En syntese for å etablere relativ effekt vil i tilfelle måtte basere seg på indirekte sammenlikninger mot relevante komparatorer, som i dette tilfellet kan være kabozantinib (Cabometyx), sorafenib og/eller lenvatinib. Anmodende firma viser til metodevurderingen av kabozantinib (Cabometyx) (ID2021_135) og foreslår at saken kun opplyses ved en egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), og

[3] Preparatomtaler Tafinlar og Mekinist, se www.legemiddelsok.no

	at et prisnotat etter prisforhandlinger vil være tilstrekkelig til å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt. Det antas at relativt få pasienter vil være aktuelle for metoden. Behandlingsprinsippet er kjent fra før, og er innført i Nye Metoder ved alle tidligere vurderte indikasjoner. Med dette som utgangspunkt, mener DMP at det ikke er hensiktsmessig med en grundigere utredning av metoden.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.10.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.