NYE METODER

Forslag om vurdering eller revurdering av legemidler i Nye metoder

Fagpersoner, organisasjoner og andre kan foreslå at legemidler skal vurderes i en nasjonal metodevurdering.

Det er viktig å merke seg at det er leverandørens ansvar å anmode om vurdering av nye legemidler og nye indikasjoner, samt å levere nødvendig dokumentasjon til Nye metoder. Leverandører finner mer informasjon og eget skjema for anmodning på nettsidene for leverandører.

For legemiddelbruk der det er lite sannsynlig at leverandør vil søke om markedsføringstillatelse (og derfor heller ikke anmode om en vurdering), kan fagpersoner og andre sende inn et forslag om metodevurdering. Det kan også være aktuelt med forslag hvis fagpersoner ser behov for å få vurdert et nytt legemiddel som har fått markedsføringstillatelse uten at leverandøren har anmodet.

Utfylt forslagsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no, og det er ikke anledning til å sende med vedlegg. Det er viktig at forslaget ikke inneholder helseopplysninger om enkeltpersoner. Forslaget skal heller ikke inneholde andre taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser.

Innhold – sjekk av opplysninger
Samtlige punkter må krysses av:

- Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet: ☒
- Forslagsstiller har ikke inkludert taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel helseopplysninger om enkeltpersoner eller avtalepriser: ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 9 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter»: ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 4. november 2026

1. Kontaktopplysninger forslagsstiller	
1.1 Navn	Åsmund Flobak, PhD MD MSc
1.2 Representasjon *Hvem sendes forslaget inn på vegne av?* *Oppgi sykehusavdeling/ arbeidssted, organisasjon eller pasientforening etc. dersom aktuelt*	Dokumentet sendes på vegne av Norsk presisjonsmedisinsk cancer gruppe (NPCG) og IMPRESS-Norway, og er utarbeidet av Åslaug Helland (Oslo Universitetssykehus), Kjersti Elvestad Hestetun (Haukeland universitetssykehus), Emiel Janssen (Stavanger universitetssykehus), Ragnhild Margrete Wold (Universitetssykehuset i Nord-Norge), Katarina Puco (Oslo Universitetssykehus) og undertegnede (St. Olavs hospital og NTNU, studielege IMPRESS og leder NPCG).
1.3 Telefon	00477273717
1.4 E-post	asmund.flobak@ntnu.no

2. Begrunnelse, dokumentasjon og referanser

2.1 Hva gjelder forslaget? *Kryss av for hva forslaget gjelder.* *Hvis Revurdering – fyll ut ID- nummer.* *Hvis Annet – spesifiser kort.*	a) Et nytt virkestoff ☐ b) En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☐ c) En ny styrke eller formulering ☐ d) Off label-bruk ☒ e) Revurdering ☐ av ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst. f) Annet ☐ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
2.2 Gi en begrunnelse for forslaget. *Skriv kort*	BRAF V600E er en onkogen driver som forekommer på tvers av en rekke solide kreftformer. For flere av disse, særlig sjeldne kreftformer, finnes det i dag ingen godkjent målrettet behandling i Norge selv om tumoren har samme molekylære behandlingsmål. Vi baserer søknaden på to grunnlag: 1) Vi har gjennomført en systematisk litteraturgjennomgang og meta-analyse av fem prospektive kliniske studier, seks behandlingskohorter og totalt 304 pasienter med BRAF V600E-muterte avanserte solide tumorer. Pooled objektiv responsrate (ORR) var 47,6 % (95 % KI 35,2–60,3 %) og pooled disease control rate (DCR) 76,7 % (95 % KI 71,6–81,1 %). Leave-one-out-analyser viste ORR mellom 43 % og 52 %, uten at én enkelt studie drev resultatet. I en supplerende eksplorativ analyse av studiene DRUP, ROAR, NCI-MATCH og TAPUR, etter eksklusjon av melanom, ikke-småcellet lungekreft, differensiert og anaplastisk thyreoideakreft samt pediatriske gliomer, fant vi en tilsvarende samlet objektiv responsrate (ORR) på 46,2 % (95 % KI 38,8-53,7 %) blant 184 pasienter med BRAF V600E-muterte solide svulster. For progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) viste individuelle pasientdata fra DRUP, kombinert med rekonstruerte Kaplan-Meier-data fra ROAR, en estimert median PFS på 9,2 måneder (95 % KI 6,2-12,3 måneder; n=146) og en estimert median OS på 17,6 måneder (95 % KI 12,8-26,1 måneder, n=150). Den eksplorative analysen gir ytterligere støtte til at BRAF/MEK-rettet behandling kan gi klinisk relevant og vedvarende sykdomskontroll hos pasienter med BRAF V600E-muterte solide svulster på tvers av ulike histologier. 2) Vi har behandlet 28 pasienter med BRAF V600E-mutasjon gjennom IMPRESS-Norway i perioden 1. april 2021 til 1. august 2024. Blant 27 pasienter som kunne evalueres for respons var ORR 41% (95% KI 25-59) og DCR 70% (95% KI 52-84%), median varighet av respons var 6,5 måneder, og

	inkluderte også pasienter med komplett respons (lengste responder er fortsatt i komplett respons etter 5 år og 5 måneder, og kontinuerer behandlingen). Studiene er hovedsakelig single-arm-studier av tungt forbehandlede pasienter, og det foreligger heterogenitet mellom tumorformer og behandlingsregimer. Til tross for dette viser den samlede dokumentasjonen sterk antitumoraktivitet på tvers av flere histologier. Fagmiljøet mener derfor at det er grunnlag for å vurdere om BRAF/MEK-rettet behandling kan gjøres tilgjengelig for en molekylært definert pasientgruppe med BRAF V600E-mutert avansert solid kreft som mangler tilfredsstillende behandlingsalternativer.
2.3 Hvilken type dokumentasjon bør legges til grunn for vurderingen av legemiddelet i forslaget? *Foreligger det for eksempel resultater fra kliniske studier som kan legges til grunn?* *Skriv kort og oppgi inntil 10 sentrale referanser.*	Det foreligger flere prospektive basket- og multikohortstudier samt en systematisk litteraturgjennomgang og meta-analyse, og resultater fra IMPRESS-Norway. Sentrale referanser: Brabrand S, Samdal Steinskog ES, Blix E, Flobak, Å, Puco K, …, Helland, Å. IMPRESS-Norway: A Nationwide Precision-Oncology Study for Off-Label Targeted Therapies: Results from the First 1,964 Patients. Manuskriptet godkjent for publisering i Lancet Oncology. Eikså A, Subbiah V, Flobak Å. A Tumor Agnostic Evidence Synthesis of Combined BRAF and MEK Inhibition in BRAF V600E Mutated Solid Tumors. Manuskript under fagfellevurdering, 2026. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. Nature Medicine. 2023;29:1103–1112. Salama AKS, Wang V, Macrae ER et al. Phase II Study of Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Updated Results From NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (EAY131) Subprotocol H. JCO Precision Oncology. 2026;10. Shimoi T, Sunami K, Tahara M et al. Dabrafenib and trametinib administration in patients with BRAF V600E/R or non-V600 BRAF mutated advanced solid tumours (BELIEVE, NCCH1901). EClinicalMedicine. 2024;69:102447. Meric-Bernstam F, Rothe M, Mangat PK et al. Cobimetinib Plus Vemurafenib in Patients With Solid Tumors With BRAF

	Mutations: Results From the TAPUR Study. JCO Precision Oncology. 2023;7. Verkerk K, Spiekman AC, Haj Mohammad SF et al. Prospective evaluation of genomics-guided off-label treatment. Nature. 2026. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated approval of dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. 2022.

Informasjon: Om PICO
PICO er et sentralt begrep i metodevurderinger, og opplysningene som innhentes her kan relateres til dette. PICO står for: ● P = pasientgruppe (populasjon) ● I = intervensjon (den nye behandlingen) ● C = komparator (det man sammenligner med - typisk dagens standardbehandling) ● O = utfall / endepunkter (det man ønsker å måle) PICO gir metodevurderingen en ramme ved å definere og avgrense hva som skal vurderes. I noen av de etterfølgende spørsmålene i forslagsskjema viser vi til bokstavene.

3. Legemiddelinformasjon

3.1 Handelsnavn/ legemiddelets navn *Gjelder "I" i PICO*	Tafinlar + Mekinist
3.2 Generisk navn/virkestoff *Gjelder "I" i PICO.*	Dabrafenib + trametinib
3.3 Administrasjonsform og styrke *Oppgi forventet dosering og behandlingslengde dersom det er relevant for forslaget.*	Peroral behandling. Standard voksendosering er dabrafenib 150 mg to ganger daglig kombinert med trametinib 2 mg én gang daglig. Behandling gis normalt kontinuerlig så lenge pasienten har klinisk nytte og toksisiteten er akseptabel.

4. Indikasjon / bruksområde og diagnostikk

4.1 Hvilken indikasjon/bruksområde gjelder forslaget? *Skriv så nøye s*om *mulig hvilke pasienter samt hvilken sykdom eller tilstand som forslaget gjelder.* *Eksempel: Behandling av voksne pasienter med synstap på grunn av væskeansamling i gule flekken*	Behandling av voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk BRAF V600E-mutert solid kreft, utenfor allerede godkjente tumorspesifikke indikasjoner, som har progrediert etter relevant standardbehandling eller hvor tilfredsstillende alternative behandlingsmuligheter ikke foreligger.

(makulaødem) forårsaket av en veneprop i netthinnen. *Gjelder "P" i PICO.* *Merk: Forslagstiller skal fortrinnsvis omtale hele den godkjente indikasjonen når en slik foreligger. Dersom forslaget er avgrenset til en undergruppe, bør dette begrunnes.*	Unntak: colorectal cancer, som per i dag får encorafenib+cetuximab, vil ikke være aktuelle for behandlingen.
4.2 Diagnostikk: Vil bruken av legemiddelet til den foreslåtte indikasjonen kreve en ny type, eller mer omfattende, testing av pasientene enn det som har vært praksis tidligere? *Hvis ja, kommenter kort.* *For eksempel: Er det behov for å analysere en biomarkør eller ta ytterligere prøver for å selektere hvilke pasienter som er aktuelle for behandling i tråd med indikasjonen?*	Ja ☐ Nei ☒ Vet ikke ☐ BRAF V600E må påvises i tumor ved validert molekylær diagnostikk, eksempelvis NGS (sekvensering) eller annen validert molekylær analyse. Slik molekylær diagnostikk er allerede etablert ved norske kreftsentre og og brukes for de fleste pasienter som er aktuelle for slik behandling

5. Historikk for vurdering

5.1 Andre legemidler: Er du kjent med om Nye metoder har vurdert andre legemidler/virkestoff til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder* *Gjelder "C" i PICO.*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5.2 Nordiske land: Er det gjennomført en metodevurdering i et annet nordisk land som du mener er relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi gjerne referanse.*	Ja ☐ Nei ☐ Vet ikke ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5.3 Europeisk samarbeid: Er, eller vil det, bli gjennomført en metodevurdering av det foreslåtte legemiddelet i det europeiske HTAR - samarbeidet?	Ja ☐ Nei ☐ Vet ikke ☒

6. Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

6.1 Har legemiddelet MT i Norge for én eller flere indikasjoner?	Ja ☒ Nei ☐ Vet ikke ☐
6.2 Har legemiddelet markedsføringstillatelse (MT) i Norge for indikasjonen i forslaget?	Ja ☐ Nei ☒ Vet ikke ☐

6.3 Er legemiddelet i bruk i Norge i dag til foreslått indikasjon/bruksområde? *Hvis ja, kommenter kort*	Ja ☒ Nei ☐ Vet ikke ☐ Ja, i begrenset omfang
6.4 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og / eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen? *Kommenter kort*	Ja ☒ Nei ☐ Vet ikke ☐ Andre kombinasjoner av BRAF- og MEK-hemmere inkluderer blant annet vemurafenib/cobimetinib og encorafenib/binimetinib. Disse har tumorspesifikke indikasjoner, men det foreligger ikke en tilsvarende generell tumoragnostisk BRAF V600E-indikasjon i Europa.

7. Sykdommen og behandlingen

7.1 Fagområde *Angi det fagområde som best beskriver metoden i forslaget.*	Velg fagområde fra menyen: Kreft/onkologi
7.2 Hvor mange pasienter dreier det seg om? *Antall pasienter i Norge per år som er aktuelle for behandling med legemiddelet til den aktuelle indikasjonen (ref. punkt 4.1).* *Insidens og prevalens.*	Anslagsvis 10 pasienter per år. Dette vil gjelde pasienter med BRAF V600E-mutasjon, men unntatt de indikasjoner som allerede foreligger, dvs malignt melanom, lungekreft, kolorektalkreft. Basert på IMPRESS-Norway er det startet behandling på 28 pasienter over 3 år, etter at 1964 pasienter ble testet, som gir et realistisk estimat på antall pasienter hvor slik behandling er aktuell nasjonalt.
7.3 Hvilken behandling får pasientene i dag? *Hvilken behandling får pasientene som omfattes av indikasjonen/bruksområdet (ref. punkt 4.1) i dag?* *Hva er dagens standardbehandling?* *Angi gjerne en referanse til for eksempel en nasjonal faglig retningslinje.* *Gjelder «C» i PICO.*	Dette vil være en ekstra behandlingslinje i tillegg til de etablerte, med god sannsynlighet for respons og lav toksisitet.
7.4. Kommenter kort hvilken plass legemiddelet i forslaget kan få eller har. Kommer det i tillegg til, eller erstatter det en annen behandling? *Beskriv det foreslåtte legemiddelets (mulige) plassering i behandlingsalgoritmen.*	Behandlingen foreslås primært som et alternativ for pasienter med avansert BRAF V600E-mutert solid kreft som har progrediert etter etablert behandling eller som ikke har tilfredsstillende standardbehandlingsalternativer. Behandlingen vil dermed i hovedsak erstatte mindre effektiv senere-linjebehandling, individuell off-label-

	behandling eller fravær av aktiv tumorrettet behandling, snarere enn å erstatte etablert effektiv standardbehandling.
7.5 Hva er de viktigste utfallsmålene / endepunktene? *List gjerne opp i punktform.* *For eksempel: økt levetid, økt helserelatert livskvalitet, redusert kvalme, konsekvenser for behov for helsepersonell eller redusert antall sykehusbesøk.* *Gjelder «O» i PICO.*	– Objektiv responsrate (ORR) – Varighet av respons (DoR) – Progresjonsfri overlevelse (PFS) – Totaloverlevelse (OS) – Disease control rate (DCR) – Helserelatert livskvalitet – Behandlingsrelatert toksisitet og seponering

8. Andre relevante opplysninger

Forslaget fremmes av fagmiljøet innen presisjonsmedisin ved Norsk presisjonsmedisinsk cancer gruppe (NPCG) og IMPRESS-Norway, på bakgrunn av et stort udekket klinisk behov for pasienter med sjeldne BRAF V600E-muterte kreftformer og et økende evidensgrunnlag for molekylært styrt behandling på tvers av histologier.

Den observerte objektive responsraten på 47,6 % vurderes som klinisk relevant i en tungt forbehandlet pasientpopulasjon med begrensede behandlingsalternativerResponsratene er i samme størrelsesorden som det som er rapportert for flere målrettede kreftbehandlinger som er besluttet innført i Nye metoder, blant annet erdafitinib ved FGFR3-mutert urotelialkreft (ORR 45,6 %, ID2024_050). Også behandling med lavere responsrate, som trametinib ved tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft (ORR 26 %, ID2025_072), er besluttet innført utenfor godkjent indikasjon (off-label).

Et særlig relevant eksempel er innføringen av dabrafenib/trametinib utenfor godkjent indikasjon (off-label) ved BRAF-mutert anaplastisk thyreoideakarsinom (ID2021_022) i mars 2025, basert på en objektiv responsrate på 53 % hos 36 pasienter. Beslutningen bygget på en forenklet metodevurdering av effekt. Responsraten er i samme størrelsesorden som våre resultater, og vi mener derfor at et tilsvarende vurderingsløp bør vurderes for den foreslåtte pasientgruppen.

Fagmiljøet mener derfor at den observerte behandlingseffekten, sammen med norske erfaringer fra IMPRESS-Norway, gir et godt grunnlag for en nasjonal vurdering av behandlingen.

Den systematiske litteraturgjennomgangen og meta-analysen omfatter 304 pasienter og er, så langt vi kjenner til, den største kvantitative sammenstillingen av tumoragnostisk BRAF/MEK-hemming til nå. Arbeidet har vært presentert på ESMO og er under fagfellevurdering.

9. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av legemiddelet som foreslås metodevurdert. Eksempler:

Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller har andre bindinger knyttet til legemiddelet eller aktører som har interesser i legemiddelet.
Forslagsstiller Åsmund Flobak har ingen økonomiske interesser i saken, men oppgir advisory board-oppdrag for MSD og Novartis, samt foredragsoppdrag for MSD, Pierre Fabre, Janssen, BMS, IPSEN, Amgen, Bayer, Pfizer og Novartis. Kjersti Hestetun har ingen økonomiske interesser i saken, men oppgir å være lokal PI for FORTE-studien (plixorafenib). Forslaget sendes på vegne av Norsk presisjonsmedisinsk cancer gruppe (NPCG).

Mer informasjon om Nye metoder, finnes på nettsiden nyemetoder.no.