

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Mekinist (trametinib)

## Utvärderad indikation

Trametinib i kombination med dabrafenib är avsett för adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Mekinist
Aktiv substans	Trametinib
ATC-kod	L01XE25
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	Novartis
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2019-06-01
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Adjuvant behandling vid malignt melanom
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Observation, Opdivo och Keytruda
Antal patienter i Sverige	[--] patienter år 2023 (uppskattning från företaget)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[--] MSEK år 2023 Avser försäljning av kombinationen Mekinist + Tafinlar vid utvärderad indikation och baseras på gällande sidoöverenskommelse för Mekinist mellan företaget och regionerna.

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mekinist	0,5 mg	Burk, 7 tabletter	2 189,78	2 279,83
Mekinist	0,5 mg	Burk, 30 tabletter	9 384,75	9 618,7
Mekinist	2 mg	Burk, 7 tabletter	8 759,1	8 980,53
Mekinist	2 mg	Burk, 30 tabletter	37 539	38 336,03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Hannah Folkesson (hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3062/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

### Förslag till beslut **Bifall**

- Årligen drabbas cirka 4 000 personer av malignt melanom i Sverige. Cirka 45 procent av dessa patienter uppvisar någon typ av mutation i genen för enzymet BRAF.
- Kirurgi har en central roll vid behandlingen av malignt melanom. Vid högriskmelanom finns det dock alltid en viss risk för återfall.
- TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.
- Mekinist i kombination med Tafinlar är avsett för adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom Stadie III med en BRAF-mutation, efter fullständig resektion.
- Den aktiva substansen i Mekinist, trametinib, är en så kallad MEK-hämmare. Tafinlar (dabrafenib) är en hämmare av BRAF.
- Mekinist ingår i högkostnadsskyddet sedan juni 2016 med begränsad subvention. Begränsningen avser behandling av patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.
- Inom ramen för den tidigare ansökan av Mekinist tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna (dnr 3948/2015). Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mekinist inom läkemedelsförmånerna och gör att behandlingskosten minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.
- Observation bedöms vara ett relevant jämförelsealternativ till Mekinist + Tafinlar. Även Opdivo och Keytruda är relevanta jämförelsealternativ. Endast en jämförelse mot Opdivo presenteras eftersom den bedöms vara representativ även för Keytruda.
- Studiedata visar att behandling med Mekinist + Tafinlar förlänger tiden till sjukdomsåterfall (hasardkvot 0,47;  $p < 0,001$ ). Det noteras även en trend mot minskad mortalitet i denna grupp men mortalitetsdata i dagsläget är omogna.
- Indirekt jämförelse visar jämförbar effekt mellan Mekinist + Tafinlar och Keytruda. TLV bedömer att effekten av Keytruda och Opdivo är jämförbar. Följaktligen bedömer TLV att behandlingseffekten av Mekinist + Tafinlar och Opdivo är jämförbar.
- Både Mekinist och Tafinlar är tabletter. Behandling pågår till patienten får återfall, eller som längst i ett år. Baserat på dosintensitet i studien COMBI-AD uppgår behandlingskosten för Mekinist + Tafinlar till cirka [-----] kronor per månad. Behandlingskostnaden per månad är i nivå med motsvarande kostnad för Opdivo.
- I företagets hälsoekonomiska underlag jämförs Mekinist + Tafinlar med observation. Den hälsoekonomiska modellen drivs av effektmåttet återfallsfri överlevnad. I modellen antas att risken för återfall endast skiljer sig åt under den tid det finns data från studien COMBI-AD. Detta bedöms vara rimligt i avsaknad av underlag som stödjer en kvarvarande effekt efter denna tidpunkt.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår denna kostnad till cirka 400 000 kronor. Känslighetsanalyserna indikerar att resultatet är robust. De hälsoekonomiska resultaten är i nivå med resultatet som observerades för Opdivo mot det gemensamma jämförelsealternativet observation.
- Opdivo och Keytruda tas som en intravenös infusion under övervakning av läkare. Mekinist och Tafinlar är tabletter som kan tas i hemmet. Enligt TLV:s bedömning finns det ett behov av sortimentsbredd i form av en peroral beredningsform.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Mekinist som adjuvant behandling av malignt melanom ska ingå i läkemedelsförmånerna.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Maligt melanom .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>10</b>
3.1	Effektmått .....	11
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>17</b>
4.1	Företagets analyser .....	17
4.2	TLV:s analyser .....	18
4.3	Budgetpåverkan.....	20
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	20
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>22</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	22
5.2	Författningstext m.m. ....	22
5.3	Praxis.....	22
<b>6</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>24</b>
6.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	24
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>25</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>27</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	27

# 1 Bakgrund

---

Mekinist (trametinib) ingår sedan juni 2016 i läkemedelsförmånerna med begränsning och subventioneras endast i kombination med Tafinlar (dabrafenib) för behandling av vuxna patienter med icke-operabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Tafinlar ingår däremot i läkemedelsförmånerna med generell subvention. I augusti 2018 fick Mekinist i kombination med Tafinlar ett utökat marknadsföringsgodkännande till att omfatta även adjuvant<sup>1</sup> behandling av vuxna patienter med melanom i stadium III med en BRAF V600-mutation som genomgått en fullständig resektion<sup>2</sup> av tumören. Denna ansökan avser den utökade indikationen.

## 2 Medicinskt underlag

---

*Delar av texten i det medicinska underlaget är hämtad i sin helhet från det nationella vårdprogrammet för malignt melanom 2018<sup>3</sup>.*

### 2.1 Malignt melanom

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utsöndrar hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultraviolette strålning. Vid malignt melanom i huden blir melanocyterna cancerogena och bildar tumörer. Vid sen upptäckt av malignt melanom finns det risk att canceren har hunnit sprida sig (metastasering). Vanligast är spridning till den regionala lymfkärstationen. I ett senare stadium kan spridning ske även till andra organ. Spridning av malignt melanom innebär i regel sämre prognos för patienten.

Malignt melanom utgör den sjätte vanligaste tumörsjukdomen hos män och den femte vanligaste hos kvinnor i Sverige. År 2016 registrerades melanom hos totalt 4 151 individer i cancerregistret. Medianåldern för melanomdiagnos år 2016 var 65 år hos kvinnor och 69 år hos män.

Det råder i dag enighet om att ultraviolett (UV) strålning är den viktigaste omgivningsfaktorn involverad i uppkomst av melanom i huden. Solstrålning är den dominerande UV-källan. Övriga riskfaktorer är bland andra förekomst av melanomärfthet, många och/eller stora födelsemärken, tidigare malignt melanom hos samma individ, om man är ljus, har solkänslig hy, har rött eller ljust hår och om man behandlas med så kallade immunsuppressiva läkemedel.

Hudmelanom innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i melanom som har uppkommit i solbelyst hud. Dessa mutationer leder till att många av tumörcellernas signalvägar kan aktiveras. Bland annat uppvisar cirka 45 procent av patienterna med malignt melanom någon typ av mutation i genen för ett enzym som kallas för BRAF<sup>4</sup>. De två vanligaste mutationsformerna i genen för BRAF kallas BRAF V600E och BRAF V600K varav BRAF V600E är den vanligare formen. Mutationer i BRAF aktiverar i sin tur ett annat protein som kallas MEK. BRAF och MEK är involverade i en viktig signalkedja som reglerar cellernas tillväxt och delning.

Den relativa 5-årsöverlevnaden hos kvinnor är 93 procent jämfört med 86 procent hos män<sup>5</sup>. 2016 avled 289 män och 225 kvinnor av malignt melanom i huden. Drygt 41 000 som hade fått

---

<sup>1</sup> Tilläggsbehandling till operation för att minska risken att sjukdomen kommer tillbaka

<sup>2</sup> Kirurgiskt avlägsnande

<sup>3</sup> Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt Vårdprogram för malignt melanom 2018

<sup>4</sup> BRAF medverkar i en viktig signalväg som styr bland annat celltillväxt och programmerad celledöd. Mutationer i BRAF resulterar i ett protein som är konstant aktiverat, vilket leder till okontrollerad celledelning och uppkomsten av vissa tumörer.

<sup>5</sup> Internetmedicin

diagnosen levde i Sverige i slutet av 2015<sup>6</sup>. Några negativa tumörrelaterade prognostiska faktorer är tumörtjocklek, förekomst av ulceration (sårbildning), lokal spridning till lymfkörtlar (samt antalet engagerade lymfkörtlar) och eventuell förekomst av fjärrmetastaser. Malignt melanom indelas i fyra olika stadier utifrån den internationellt vedertagna AJCC-klassifikationen (American Joint Committee on Cancer), vilken senast uppdaterades 2017 (AJCC/8)<sup>7</sup>:

- Stadium I och II har ingen känd spridning där stadium I omfattar tunnare melanom med den mest gynnsamma prognosen.
- Stadium III innebär regional spridning till närmsta dränerande lymfkörtelstation. Utifrån information om bland andra tumörens tjocklek, antalet angripna lymfkörtlar, förekomst av ulceration samt om det rör sig om mikroskopisk spridning eller kliniskt upptäckt spridning delas stadium III i sin tur i ytterligare fyra undergrupper; IIIA, IIIB, IIIC och IIID.
- Stadium IV är det mest avancerade stadiet med fjärrmetastaser det vill säga dottertumörer i andra delar av kroppen. Beroende på platsen för metastasering (exempelvis mer avlägsna hudpartier/muskler, lunga, visceral<sup>8</sup> organ och CNS) delar man in stadium IV i ytterligare fyra undergrupper.

Kirurgi har en central roll vid behandlingen av malignt melanom om radikalkirurgi är möjlig.

Vid högriskmelanom finns det en viss risk för återfall även efter total resektion av melanom. I ett amerikanskt sjukhusmaterial<sup>9</sup> över 340 patienter med stadium III-melanom som fick behandling under åren 1992 – 2004 var 5-års återfallet hos patienter med stadium IIIA, IIIB och IIIC 37, 68 respektive 89 procent. Återfallet var i form av fjärrmetastasering hos 40-61 procent av patienterna. 5-årsöverlevnaden efter det första återfallet var 11-20 procent. 12-månaders överlevnaden vid stadium IV-malignt melanom uppskattas till 33-62 procent<sup>10</sup>. Hög risk för återfall efter total resektion av melanom har även visats i kliniska studier. I en studie<sup>11</sup> hos 951 patienter med stadium III melanom undersökte man effekten av läkemedlet ipilimumab mot placebo i adjuvant situation efter total resektion av melanom. Efter tre år hade 70 procent av patienterna i placebogruppen antingen återfallit i sjukdomen eller avlidit.

## 2.2 Läkemedlet

Mekinist innehåller den aktiva substansen trametinib och tillhör gruppen MEK-hämmare.

Mekinist godkändes 2014 i monoterapi för behandling av icke-operabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. År 2015 godkändes Mekinist i kombination med Tafinlar för samma indikation. Den nya indikationen (augusti 2018) avser kombinationen Mekinist och Tafinlar för adjuvant behandling av patienter med högriskmelanom i syfte att reducera risken för sjukdomsåterfall.

### 2.2.1 Indikation

Trametinib i kombination med dabrafenib är avsett för adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion.

---

<sup>6</sup> Cancerfondsrapporten 2018

<sup>7</sup> Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492

<sup>8</sup> Organ som ligger i buken

<sup>9</sup> Romano E, Scordo M, Dusza S W et al. Site and Timing of First Relapse in Stage III Melanoma Patients: Implications for Follow-Up Guidelines. J Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3042-7

<sup>10</sup> Balch C M, Gershenwald J E, Soong S et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206

<sup>11</sup> Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016;375:1845-55.

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Mekinist, trametinib, är en så kallad MEK-hämmare. Tafinlar (dabrafenib) är en hämmare av BRAF. Genom att kombinera en MEK-hämmare med en BRAF-hämmare uppnås en mer fullständig hämning av signalkedjan och därmed en starkare antitumöraktivitet vid BRAF-muterat malignt melanom.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Mekinist (tabletter) är 2 mg en gång dagligen. Den rekommenderade dosen av Tafinlar (kapslar), vid användning i kombination med Mekinist, är 150 mg två gånger dagligen.

Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer – adjuvant behandling

Läkemedel med godkänd indikation för adjuvant behandling vid högriskmelanom är:

- Interferon alfa-2b
- Kombinationen Mekinist (trametinib) och Tafinlar (dabrafenib) vid BRAF-muterat malignt melanom
- Opdivo (nivolumab)
- Keytruda (pembrolizumab)

Adjuvant behandling med interferon alfa-2b rekommenderas inte i Nationellt Vårdprogram på grund av begränsad effekt av denna behandling på överlevnaden i kombination med uttalade biverkningar. I Vårdprogrammet anges att kombinationen dabrafenib och trametinib leder till en förlängd återfallsfri- och totalöverlevnad för patienter med BRAF-muterat stadium III-melanom. Vidare anges även att adjuvant behandling med nivolumab leder till en förlängd återfallsfri överlevnad för patienter med stadium IIIB-C- och IV-melanom. Resultatet av klinisk studie med pembrolizumab i adjuvant situation var inte känt vid tidpunkten för framtagandet av det nationella vårdprogrammet. Det ges inga konkreta rekommendationer på hur de olika medlen i praktiken bör användas då formellt EMA-godkännande saknades vid tidpunkten för framtagandet av dokumentet.

TLV har tidigare tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag (Dnr 1121/2018)<sup>12</sup> till regionerna för läkemedlet Opdivo (nivolumab). Under våren 2018 publicerades även resultatet av en klinisk studie som jämförde Keytruda (pembrolizumab) med placebo (observation) för adjuvant behandling av patienter med högriskmelanom.

I ett yttrande till regionerna rekommenderar NT-rådet att både Opdivo och Keytruda bör införas som ett behandlingsalternativ vid adjuvant behandling av melanom<sup>13</sup>. Rekommendationen för användning av Keytruda bygger på en medicinsk bedömning framtagen av vårdprogramgruppen samt det nationellt upphandlade priset för Keytruda. Den nationella vårdprogramgruppens bedömning är att den kliniska effekten av Keytruda och Opdivo är i stort sett likvärdiga för denna specifika indikation. Rekommendationerna för användning av Opdivo och Keytruda vid adjuvant behandling av malignt melanom gäller oberoende av förekomst av BRAF-mutation.

<sup>12</sup><https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2018-11-08-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-vid-adjuvant-behandling-av-hogrisk-malignt-melanom-hos-vuxna.html>

<sup>13</sup><https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/rekommendationer.4.728coe316219da813569b2c.html>



### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att observation är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med kombinationen Mekinist + Tafinlar. Då behandling med Opdivo eller Keytruda inte har implementerats i klinisk praxis ännu, argumenterar företaget mot att betrakta dessa som relevanta jämförelsealternativ.

#### TLV:s diskussion

I enlighet med företaget bedömer TLV att observation är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Mekinist + Tafinlar.

Baserat på tidigare hälsoekonomisk bedömning av Opdivo samt rekommendation från NT-rådet (2019-01-31) bedömer TLV att även PD-1-hämmarna Opdivo och Keytruda utgör relevanta jämförelsealternativ till kombinationen Mekinist + Tafinlar. TLV instämmer dock med företaget att dessa behandlingar i dagsläget sannolikt inte implementerats fullt ut i klinisk praxis. Även vid en full implementering kommer det dock finnas patienter för vilka behandling med Opdivo eller Keytruda inte kommer att vara lämplig (exempelvis på grund av biverkningar eller av praktiska skäl då både Opdivo och Keytruda administreras genom intravenös infusion till skillnad från Mekinist och Tafinlar som ges peroralt). Den perorala beredningsformen med kombinationen Mekinist + Tafinlar innebär en utökad sortimentsbredd jämfört med aktuell beredningsform av Opdivo och Keytruda (infusionsvätska). Peroral beredningsform kan i vissa situationer förenkla terapin då patienten slipper uppsöka sjukvårdsinrättning för att kunna genomgå infusionsbehandling.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att observation är ett relevant alternativ till behandling med Mekinist + Tafinlar som adjuvant behandling vid malignt melanom. Även PD-1-hämmarna Opdivo och Keytruda bedöms vara relevanta jämförelsealternativ.

I de hälsoekonomiska analyserna presenteras endast en jämförelse mot observation.

En övergripande jämförelse görs även mot Opdivo, jämförelsen bedöms vara representativ även för Keytruda. Jämförelsen presenteras i avsnitt 4.2.4.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Utan adjuvant behandling återinsjuknar en majoritet av de opererade patienterna med fjärrmetastaser (stadium IV-sjukdom) inom fem år.

### 2.3.4 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av kombinationen Mekinist (trametinib) + Tafinlar (dabrafenib) i adjuvant situation vid malignt melanom har dokumenterats i en fas III-studie (COMBI-AD).

Tabell 1. Sammanfattning över COMBI-AD-studien

Studiedesign	Behandlingar	Studiepopulation	Utfall
Randomiserad och dubbelblind	<u>Behandlingsgrupp</u> Trametinib 2 mg dagligen + dabrafenib 150 mg två gånger dagligen  <u>Kontrollgrupp</u> Placebo	870 patienter med stadium III sjukdom och BRAF V600-mutation. Adjuvant behandling efter fullständig resektion av melanom	<u>Sjukdomsåterfall eller död</u> Behandlingsgrupp: 37% Kontrollgrupp: 57% HR 0,47; 95% KI 0,39 - 0,58; p<0,001  <u>Totalmortalitet</u> Behandlingsgrupp: 14% Kontrollgrupp: 22% HR 0,57; 95% KI 0,42 - 0,79; p=0,0006*

\*Skillnaden mellan grupperna är inte statistiskt signifikant

## Metod

COMBI-AD var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie hos 870 patienter med malignt melanom och en BRAF V600-mutation. Inkluderade sjukdomsstadier var IIIA (lymfkörtelmetastaser >1 mm i diameter), IIIB och IIIC (stadieindelningen enligt AJCC/7<sup>14</sup>). För detaljer kring baslinjekarakteristika se tabell 2.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika i COMBI-AD-studien

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Dabrafenib plus Trametinib (N=438)	Placebo (N=432)
Median age (range) — yr	50 (18–89)	51 (20–85)
Sex — no. (%)		
Male	195 (45)	193 (45)
Female	243 (55)	239 (55)
BRAF mutation status — no. (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K†	41 (9)	37 (9)
ECOG performance status — no. (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Unknown	3 (1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)
No. of positive lymph nodes — no. (%)		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)
Type of lymph-node involvement — no. (%)		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
Primary-tumor ulceration — no. (%)		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Unknown	6 (1)	6 (1)
In-transit metastases — no. (%)‡		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Unknown	0	1 (<1)

För deltagande krävdes fullständig resektion av melanom med kompletterande lymfkörtelutrymning<sup>15</sup> som skulle ha utförts någon gång under de senaste 12 veckorna innan randomisering. Patienterna randomiserades till att antingen få trametinib 2 mg dagligen + dabrafenib 150 mg två gånger dagligen (*behandlingsgrupp*) eller placebo (*kontrollgrupp*). Den relativa dosintensiteten var cirka [–] procent av de rekommenderade doserna av respektive läkemedel. Behandlingarna gavs under maximalt 12 månader (kortare behandling vid oacceptabel toxicitet, sjukdomsåterfall, dödsfall eller återkallat samtycke för studiedeltagande). Studiematerialet stratifierades enligt typ av BRAF V600-mutation samt sjukdomstadium.

Studiens *primära* effektmått var återfallsfri överlevnad (RFS) definierat som tiden från randomisering till sjukdomsåterfall (lokoregionalt eller fjärrmetastasering) eller död oavsett orsak. Totalöverlevnad (OS) och fjärrmetastasfri överlevnad<sup>16</sup> (DMFS) var *sekundära* effektmått.

<sup>14</sup> American Joint Committee on Cancer. Balch C M, Gershenwald J E, Soong S et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206

<sup>15</sup> Kirurgiskt avlägsnande av samtliga engagerade lymfkörtlar på den aktuella platsen

<sup>16</sup> Tiden från randomisering till antingen återfall i form av fjärrmetastasering eller död oavsett orsak

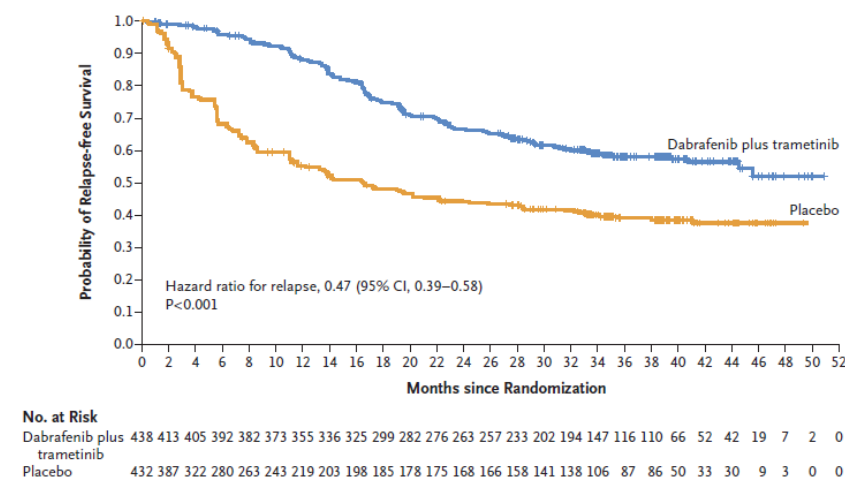
Randomisering av patienterna skedde mellan januari 2013 och december 2014 i totalt 169 studiecentra från 26 länder. Final analys av RFS-händelser var planerad till juni 2017 då 410 förstagångshändelser var förväntade. Ifall effekten på RFS var signifikant vid denna tidpunkt skulle en statistisk analys av OS ske. Om denna OS-analys inte kan visa signifikant effekt kommer en senare analys att ske vid senare tillfälle då tillräckligt många dödshändelser beräknas ha inträffat.

## Resultat

Vid tidpunkten för den första resultatanalysen i juni 2017 var minimum- och medianuppföljningstiderna 2,5 respektive 2,8 år i hela studien (medianuppföljningstiden i behandlingsgruppen var 2,83 år och i kontrollgruppen var 2,75 år).

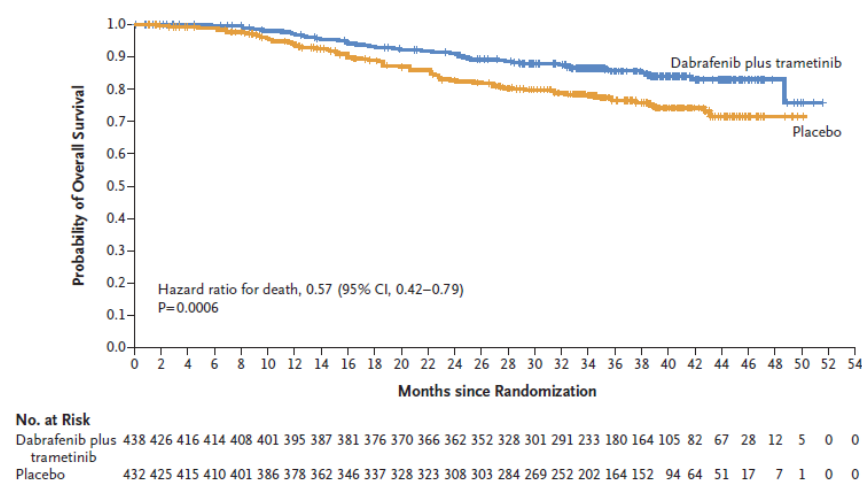
Vid den första analysen noterades en RFS-händelse (återfall eller död) hos totalt 37 procent av patienterna mot 57 procent i kontrollgruppen (HR 0,47; 95% KI 0,39 - 0,58;  $p < 0,001$ ). Mediantiden för RFS hade inte uppnåtts i behandlingsgruppen (95% KI 44,5 - ej uppnådd) jämfört med 16,6 månader (95% KI 12,7 - 22,1) i kontrollgruppen (figur 1). Studiens resultat avseende RFS var konsistent i de undersökta subgrupperna.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för återfallsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i COMBI-AD**



Totalt hade 14 procent av patienterna i behandlingsgruppen avlidit vid tidpunkten för första dataanalysen jämfört med 22 procent i kontrollgruppen (HR 0,57; 95% KI 0,42 - 0,79;  $p = 0,0006$ ) (figur 2). Det erforderliga p-värdet för att konstatera statistisk signifikans var 0,000019. Effekten på totalöverlevnad är därför inte statistiskt signifikant.

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad i COMBI-AD**



25 procent av patienterna i behandlingsgruppen hade antingen utvecklat fjärrmetastasering eller dött jämfört med 35 procent i kontrollgruppen (HR 0,51; 95% KI 0,40 – 0,65; p<0,001).

Vid den andra resultatanalysen i april 2018<sup>17</sup> var uppföljningstiden 10 månader längre (44 månader i behandlingsgruppen versus 42 månader i kontrollgruppen). Hasardkvoten för RFS vid denna analysen var 0,49 (95% KI 0,40 – 0,59; p-värde ej angivet). Mediantiden för RFS var fortfarande ej uppnådd i behandlingsgruppen (95% KI 46,9 – ej uppnådd) jämfört med 16,6 månader (95% KI 12,7 – 22,1) i kontrollgruppen. En statistisk modell baserad på RFS-kurvan visade en cure-rate<sup>18</sup> på 54 procent i behandlingsgruppen mot 37 procent i kontrollgruppen. Fjärrmetastasering stod för 64 procent av alla återfallen i behandlingsgruppen mot 54 procent i kontrollgruppen.

Andelen patienter som fick systemisk cancerbehandling efter återfall var jämförbar i grupperna; 70 procent i behandlingsgruppen mot 72 procent i kontrollgruppen. Däremot var det skillnad på typ av behandling mellan grupperna. Immunterapi var vanligare i behandlingsgruppen (gavs till 52 procent) jämfört med kontrollgruppen (38 procent). Behandling med BRAF-hämmare + MEK-hämmare var å andra sidan vanligare efter återfall i kontrollgruppen (gavs till 55 procent) jämfört med kontrollgruppen (gavs till 37 procent). Kemoterapi erbjöds till 12 procent i behandlingsgruppen jämfört med 9 procent i kontrollgruppen.

### Biverkningar

Patienterna exponerades för trametinib + dabrafenib under 11 månader i median jämfört med 10 månader i median för placebo. Mediantoserna av trametinib och dabrafenib var 283,9 respektive 2,0 mg. Generellt var typ av biverkningarna i behandlingsarmen i överensstämmelse med de rapporterade biverkningarna från studier hos patienter med metastaserande malignt melanom. Biverkningsfrekvenserna var dock högre i COMBI-AD. Som exempel kan det nämnas att behandlingsutsättning på grund av biverkningar skedde hos 26 procent av de patienter som fick kombinationsbehandling i COMBI-AD mot 14-16 procent i de två kliniska studier som dokumenterade kombinationen för behandling av metastaserat malignt melanom. Tabell 3 sammanfattar vissa biverkningar rapporterade i studien.

Tabell 3. Översikt över vissa biverkningar rapporterade i COMBI-AD-studien

Typ av biverkningar	Frekvens i behandlingsgruppen	Frekvens i kontrollgruppen
Grad 3 eller 4* biverkningar	41%	14%
Biverkningar som resulterade i dosreduktion	38%	3%
Biverkningar som resulterade i behandlingsuppehåll	66%	15%
Biverkningar som resulterade i permanent avbrott	26%	3%
Allvarliga biverkningar	27%	4%
Feber	63%	5%
Trötthet	47%	4%
Illamående	40%	<1%
Icke-kutana cancerformer	2%	1%

\*Biverkningar graderas vanligen i en 5-gradig skala: Grad 1 (milda), Grad 2 (måttligt svåra), Grad 3 (svåra men inte omedelbart livshotande), Grad 4 (livshotande) och Grad 5 (dödsfall relaterat till biverkan).

### Utvärdering från EMA

Den europeiska läkemedelsmyndigheten<sup>19</sup> bedömer att adjuvant behandling med kombinationen trametinib + dabrafenib leder till en kliniskt relevant förlängning av den återfallsfria överlevnaden (RFS) som även stöds av en gynnsam trend mot bättre totalöverlevnad. Kombi-

<sup>17</sup> Hauschild A et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018 Oct 22 [Epub ahead of print]

<sup>18</sup> Andelen patienter som sannolikt inte kommer att få ett sjukdomsåterfall

<sup>19</sup> Mekinist Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/550929/2019 26 July 2018

nationsbehandlingen anses däremot vara associerad med påtaglig toxicitet såsom grad 3-4 biverkningar, allvarliga biverkningar, behov av dosreduceringar och behandlingsutsättning på grund av biverkningar.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att adjuvant behandling med trametinib + dabrafenib leder till en kliniskt relevant förlängning av den återfallsfria överlevnaden och en trend mot bättre överlevnad, jämfört med placebo.

### 2.3.5 Mekinist + Tafinlar vs Keytruda som adjuvant behandling - indirekt jämförelse

Mot bakgrund av den senaste rekommendationen från NT-rådet om användning av Opdivo och Keytruda i adjuvant situation är det önskvärt med en indirekt effektjämförelse mellan dessa alternativ och kombinationen Mekinist + Tafinlar.

Det finns dock ett antal utmaningar för en indirekt effektjämförelse mellan Mekinist + Tafinlar och Opdivo:

- 1- COMBI-AD-studien har jämfört Mekinist + Tafinlar med observation medan den pivotala studien med Opdivo, CheckMate 238<sup>20</sup>, har jämfört Opdivo med läkemedlet Yervoy (ipilimumab). Detta gör att en gemensam komparator mellan studierna saknas.
- 2- Cirka 19 procent av patienterna i CheckMate 238 befann sig i sjukdomsstadium IV. COMBI-AD-studien inkluderade dock endast patienter i sjukdomsstadium III.
- 3- För en indirekt jämförelse mellan Mekinist + Tafinlar och Opdivo måste resultatet av en annan studie, EORTC 18071<sup>21</sup> användas. Denna studie jämförde Yervoy med observation i adjuvant situation. En indirekt jämförelse måste alltså ske i två steg.
- 4- Andelen BRAF-muterade patienter har inte rapporterats i EORTC 18071 och behandlingseffekten av Yervoy hos dessa patienter är därför inte känd.

TLV bedömer behandlingseffekterna av Opdivo och Keytruda som jämförbara baserat på följande:

- 1- I samband med den hälsoekonomiska utvärderingen av Opdivo fick TLV ta del av en indirekt jämförelse mellan Opdivo och observation som det företag som marknadsför Opdivo hade låtit göra. Denna jämförelse visade en hasardkvot för RFS på 0,52 (95% KI 0,40-0,68) för Opdivo mot observation. Keynote 054-studien<sup>22</sup> med Keytruda mot observation visar en hasardkvot på 0,57 (95% KI 0,43-0,74) för samma effektmått. En naiv jämförelse av dessa hasardkvoter (samt de överlappande konfidensintervallen) indikerar en jämförbar effekt mellan Opdivo och Keytruda.
- 2- I ett yttrande till landstingen bedömer NT-rådet, i samarbete med den nationella vårdprogramgruppen, behandlingseffekten av Opdivo och Keytruda som jämförbar.

En indirekt jämförelse mellan Mekinist + Tafinlar och Keytruda är enklare att genomföra. Den pivotala studie som har dokumenterat effekten av Keytruda, Keynote 054-studien, har endast inkluderat patienter i sjukdomsstadium III. Andelen BRAF-muterade patienter vid baslinjen samt behandlingseffekten hos dessa har också rapporterats i studien.

<sup>20</sup> Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835

<sup>21</sup> Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):522-30

<sup>22</sup> Eggermont A M M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-801.

Mot bakgrund av ovanstående har TLV bett företaget att komma in med en indirekt jämförelse mellan Mekinist + Tafinlar och Keytruda. Nätverksmetaanalysen<sup>23</sup> visar en hasardkvot på [---] när Mekinist + Tafinlar jämförs med Opdivo gällande effektmåttet RFS. Den indirekta jämförelsen omfattar dock inte effekten på överlevnad då inga sådana data finns rapporterade för Keytruda.

#### **TLV:s diskussion**

En svaghet med den indirekta jämförelsen mellan Mekinist + Tafinlar mot Keytruda är att den inte baseras på en justering för rådande olikheter i prognostiska faktorer i respektive studie. Resultatet av den indirekta jämförelsen bör därför tolkas med försiktighet. Punktestimatet för Mekinist + Tafinlar på [---] skapar dock tolerans för viss felmarginal i beräkningarna.

**TLV:s bedömning:** Föreliggande dokumentation tyder på en jämförbar effekt mellan Mekinist + Tafinlar och Keytruda. TLV bedömer behandlingseffekterna av Keytruda och Opdivo som jämförbara. Baserat på detta bedömer därför TLV att behandlingseffekterna av Mekinist + Tafinlar och Opdivo är jämförbara.

---

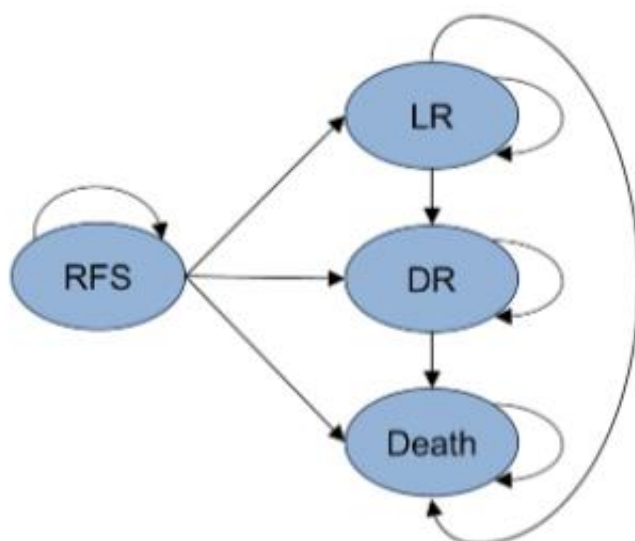
<sup>23</sup> En nätverksmetaanalys (NMA) möjliggör indirekt jämförelse av behandlingseffekterna av två olika läkemedel om dessa har, i var sin studie, jämförts med samma komparator.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som skattar kostnader och effekter av Mekinist i kombination med Tafinlar jämfört med observation, så kallad "watch and wait", som adjuvant behandling av patienter med stadie III BRAF-muterad melanom.

Företagets hälsoekonomiska modell är en semi-markovmodell och har fyra hälsostadier: återfallsfri överlevnad (RFS), lokoregionalt återfall (LR), fjärrmetastaserat återfall (DR) samt död. Samtliga patienter har genomgått radikalkirurgi och befinner sig i det återfallsfria hälsostadiet vid modelleringens start. I detta hälsostadie kan patienterna antingen få adjuvant behandling med Mekinist i kombination med Tafinlar eller endast observeras, detta påverkar i sin tur hur de rör sig i modellen. Företagets modellstruktur återfinns i figuren nedan.

Figur 3. Företagets modell



I det återfallsfria sjukdomsstadiet kan patienter antingen stå på eller av behandling. Detta för att återspegla att behandling med Mekinist + Tafinlar har en begränsad behandlingstid av maximalt tolv månader. Om en patient får ett återfall inom tolv månader från behandlingsstart antas behandlingen med Mekinist + Tafinlar avslutas vid tidpunkten för återfallet.

Hälsostadierna har olika kostnader och övergångssannolikheter kopplade till sig. Det kliniska effektdata som används i modellen hämtas främst från fas III-studien COMBI-AD. Vid modelleringens start är patienterna 50 år. Modellen återspeglar ett livstidsperspektiv med en tidshorisont på 30 år. Cykellängden är en månad lång och kostnader samt effekter diskonteras med tre procent årligen.

**TLV:s bedömning:** Den hälsoekonomiska modellen där Mekinist + Tafinlar jämförs med observation fångar relevanta kostnader och effekter som adjuvant behandling med Mekinist i kombination med Tafinlar medför.

Genomsnittsålder i modellen är 50 år, vilket skiljer sig betydligt från genomsnittsåldern vid insjuknande i Sverige som är 64 år (Socialstyrelsen 2015). I TLV:s analyser antas en genomsnittlig ålder på 64 år. I TLV:s analyser används en tidshorisont på 35 år då senare års överlevnadsdata visar på en förbättrad överlevnad för patientgruppen.

TLV presenterar även en jämförelse mot Opdivo i avsnitt 4.2.4.



## 3.1 Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

#### Återfallsfri överlevnad (RFS)

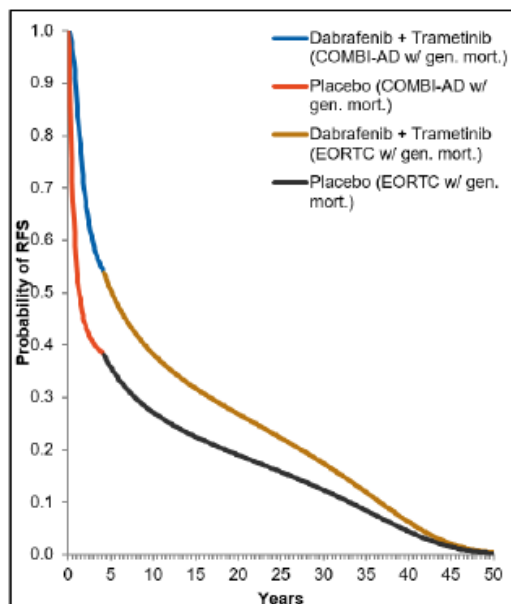
För att uppskatta kostnader och effekter i RFS över tid delas hälsostadiet in i två segment, de första femtio månaderna som korresponderar med den maximala uppföljningstiden i studien COMBI-AD samt månad femtio och framåt.

Baserat på data från COMBI-AD modelleras RFS genom en ”unrestricted mixture-cure modell” under de första femtio månaderna. Företaget använder sig av denna modell för att ta hänsyn till att det finns en sannolikhet att en andel patienter blir botade. Ett antal olika parametriska funktioner har undersökts<sup>24</sup>. Företaget menar att en log-logistisk fördelning har en god statistisk passform<sup>25</sup> och den bästa passformen visuellt sett, varför denna funktionsform används i företagets grundscenario.

För att extrapolera resultaten från COMBI-AD bortom de första femtio månaderna har företaget använt sig av placeboarmen i EORTC 18071-studien som ger data över sju år. Företaget använder samma återfallsrisk som i placeboarmen från EORTC 18071. Risken appliceras till både behandlingsarmen och jämförelsearmen från månad femtio och framåt<sup>26</sup>. Samma risk appliceras således i båda armarna. Företaget menar att detta är ett rimligt antagande då det saknas underlag som styrker att risken för återfall skulle skilja sig åt mellan kombinationsbehandlingen Mekinist och Tafinlar jämfört med observation efter studietiden i COMBI-AD.

Företaget menar att det finns stöd i litteraturen för att patienter med melanom i stadie III har en hög risk för återfall under de första tre åren och att risken för återfall sedan minskar drastiskt. Företaget framhåller dock att om än risken för återfall minskar med tiden har patienter en ökad risk att dö av icke-melanomrelaterade orsaker. Företaget inkluderar därför generell åldersspecifik mortalitet i modellen<sup>27</sup>. I figuren nedan ses företagets modellerade återfallsfria överlevnad.

Figur 4. Företagets modellerade RFS.



<sup>24</sup> De parametriska funktioner företaget utforskat är; exponentiell, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistisk, gamma, generalised-F, och restricted cubic spline. Företaget har utforskat dessa både i ”non-mixture” och ”mixture cure modeller”.

<sup>25</sup> Utvärderat med AIC, Akaike's Information Criterion och BIC, Bayesian Information Criterion.

<sup>26</sup> Risken modelleras med en ”generalised-F non-mixture modell”

<sup>27</sup> Sweden. Sc., Dödstal, per 1000 av medelbefolkningen efter ålder, kön och år. 2017.



Fördelningen mellan typ av återfall (lokoregionalt, fjärrmetastaserat eller död) hämtas de första 50 månaderna från COMBI-AD-studien. Från månad 50 och framåt baseras antagande om typ av återfall på placeboarmen i EORTC 18071-studien.

### **TLV:s diskussion**

Tid till återfall är den drivande parametern i modellen.

Huruvida studien EORTC 18071 är relevant att använda i detta fall kan diskuteras då studien är oselektad, det vill säga både patienter med och utan BRAF-mutation är inkluderade, samt att studiens resultat hos patienter med BRAF-mutation inte är känd. Resultatet av CheckMate-238-studien (Opdivo vs Yervoy) samt Keynote-054-studien (Keytruda vs placebo) indikerar dock jämförbar effekt av immunologiska läkemedel i adjuvant situation oavsett förekomst av BRAF-mutation. Enligt TLV:s bedömning är resultaten i EORTC 18071-studien sannolikt representativa även för patienter med BRAF-mutation.

Företaget antar att efter 50 månader är risken för återfall samma oavsett om patienten fått Mekinist och Tafinlar eller endast observerats. TLV instämmer med företaget att det är ett rimligt antagande i avsaknad på underlag som stödjer någon kvarvarande effektfördel av behandling med Mekinist och Tafinlar. TLV finner heller ingen anledning att tro att risken för återfall i Mekinist och Tafinlararmen skulle vara varken högre eller lägre jämfört med jämförelsearmen.

I den hälsoekonomiska modellen finns även möjlighet att extrapolera RFS-kurvorna med data från COMBI-AD över hela tidshorisonten. Företaget menar dock att denna modellering är mer osäker då risken över tid baseras på begränsad data som främst fångar in perioden där patienterna löper stor risk för återfall. Hur återfallsrisken ser ut över tid är däremot svårt att uttala sig om baserat på COMBI-AD. Eftersom EORTC 18071 ger data för sju år ger studien även information om den period där patienterna har en lägre risk för återfall. Studien visar också att överlevnadskurvorna för Yervoy och placebo planar ut och att överlevnadskurvorna fortsatt är separerade vid uppföljningens slut.

Total överlevnad modelleras inte specifikt i modellen utan är en summa av tid spenderad i övriga stadier (RFS, LR och DR). Vid en jämförelse med registerdata<sup>28</sup> för långtidsöverlevnad hos patienter med malignt melanom och under antagande om samma andel patienter i stadiet III A (20%), B (40%) och C (40%) som i COMBI-AD, förefaller den modellerade 10-årsöverlevnaden vara något för optimistisk när återfallsrisken över tid baseras på COMBI-AD. Överlevnaden efter 10 år som ses i Balch et al. är mer i linje med överlevnaden som ses när risken för återfall över tid modelleras baserat på EORTC 18071. Eftersom registerdatat från Balch et al. är från 2009 kan det å andra sidan tänkas att överlevnaden hos patientgruppen underskattas något. Detta skulle vara ett argument för att COMBI-AD ger en mer rimlig återspeglning av långtidsöverlevnaden.

Sammantaget är den relativa effektskillnaden större när risken för återfall baseras på COMBI-AD över hela tidshorisonten än om risken från månad femtio och framåt baseras på EORTC 18071-studien. Följaktligen är också kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår lägre om risken för återfall över tid baseras på COMBI-AD.

**TLV:s bedömning:** COMBI-AD ger endast data för en begränsad period varför den relativa effekten bortom detta är mycket osäker. EORTC 18071-studien med längre uppföljningstid bedöms vara representativ för den aktuella patientgruppen. Därtill bedöms det som ett rimligt antagande att risken för återfall är densamma i båda armarna efter studietidens slut (månad 50).

<sup>28</sup> Balch C M, Gershenwald J E, Soong S et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206

TLV anser företagets modellering av RFS som rimlig och bedömer den vara förhållandevis konservativ. TLV visar dock en känslighetsanalys där RFS modelleras baserat på studien COMBI-AD över hela tidshorisonten.

#### Lokoregionalt återfall (LR)

De patienter som får ett lokoregionalt återfall förflyttas till hälsostadiet LR. I detta hälsostadie kan patienterna antingen stanna kvar fram till död inträffar, få ett efterföljande lokoregionalt återfall eller få ett fjärrmetastaserat återfall. I hälsostadiet LR antas det inte finnas någon skillnad mellan behandlingsarmarna avseende risk för återfall.

I COMBI-AD följdes patienterna endast till det första återfallet, varför direkt data från studien inte finns tillgängligt. Företaget modellerar därför återfall (efter ett lokoregionalt återfall) baserat på ett antal antaganden. Dels menar företaget att risken för återfall (oavsett typ) är högre om patienten redan upplevt ett lokoregionalt återfall jämfört med om patienten inte tidigare upplevt det. Detta antagande stöds av en studie av Salama et al. (2015) som visade att i upp till 40 månader var risken för återfall högre (2,68 gånger högre i genomsnitt) hos patienter som redan haft ett lokoregionalt återfall jämfört med patienter som inte tidigare haft det. Vidare menar företaget att risken för återfall följer samma mönster som i hälsostadiet RFS, det vill säga en initialt hög risk som sedan avtar.

Mot bakgrund av detta modellerar företaget nytt återfall efter ett lokoregionalt återfall genom att applicera en hasardkvot på 2,53 till observationarmens RFS-kurva. Hasardkvoten appliceras under de första 50 månaderna, därefter antas risken för återfall i hälsostadiet LR vara densamma som i hälsostadiet RFS. Detta betyder att patienterna under de första 50 månaderna efter ett lokoregionalt återfall antas ha en 2,53 gånger högre risk för ett ytterligare återfall, därefter är risken för återfall densamma som för patienter som inte tidigare haft ett lokoregionalt återfall.

Hasardkvoten 2,53 har kalibrerats fram och är enligt företaget den hasardkvot som genererar en återfallsfri överlevnad post-LR som bäst återspeglar den i COMBI-AD.

Av de patienter som återfaller i sin sjukdom baseras fördelningen mellan typ av återfall på en studie av White et al (2002) som studerat 2 505 melanompatienter med metastaser i lymfkörtlarna.

**TLV:s bedömning:** Företagets modellering av hälsostadiet LR förefaller i sin helhet som rimligt. Det finns dock en osäkerhet gällande den antagna hasardkvoten på 2,53. TLV genomför därför känslighetsanalyser där denna varierar med +/- 20 procent. Även durationen av den ökade risken bedöms osäker, TLV visar därför även känslighetsanalyser där detta antagande varierar.

#### Fjärrmetastaserat återfall (DR)

Om patienterna får ett fjärrmetastaserat återfall förflyttas patienten till hälsostadiet DR och stannar i hälsostadiet tills död inträffar. I hälsostadiet erhålls en engångssumma av QALY:s vid tiden för återfallet. Företaget antar samma antal QALY:s oavsett om patienten initialt fått behandling med Mekinist och Tafinlar eller endast observerats.

Engångssumman av QALY:s baseras på TLV:s tidigare utredningar av Mekinist (dnr 4224/2014) och Opdivo (dnr 3948/2015) som första linjens behandling av metastatiskt melanom (vilket motsvarar detta hälsostadie). Företaget utgår sedan från fördelningen av patienter som fick immunoterapi (Opdivo, 44%) eller målsökande behandling (Mekinist, 56%) vid metastaserat återfall i COMBI-AD. Det viktade antalet QALY:s som patienterna erhåller i hälsostadiet DR uppgår till [-----].

Företagets förenklade modelleringen av detta hälsostadie görs för att undvika en serie av modeller (av metastatisk sjukdom). Enligt företaget har överlevnaden post-DR en mindre inverkan på resultatet varför en förenklad metod är motiverad.

**TLV:s bedömning:** Det finns osäkerheter sammankopplade med företagets sätt att modellera hälsostadiet DR. Att modellera hälsostadiet på traditionellt vis medför dock nödvändigtvis inte mindre osäkerheter då detta skulle göras baserat på ett antal antaganden och förenklingar av ett komplext händelseförlopp. Överlevnad i hälsostadiet DR har en mindre inverkan på resultatet varför ett förenklat modelleringsätt bedöms motiverat.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten patienterna upplever i hälsostadierna RFS och LR hämtas från COMBI-AD och är baserad på EQ-5D-3L formuläret. Nyttovikterna justeras för ålder. Då den hälsorelaterade livskvaliteten hämtas från COMBI-AD inkluderas ingen nyttoviktsförlust vid en önskad händelse då detta redan fångas i nyttovikterna.

Tabell 4. Nyttovikter för hälsostadierna RFS och LR.

Hälsostadie	Nyttovikt	Källa
RFS – på behandling	0,854	COMBI-AD
RFS – av behandling	0,869	
LR	0,836	

**TLV:s bedömning:** Den hälsorelaterade livskvaliteten baseras på relevant patientpopulation.

Nyttovikterna förefaller dock något höga, och i linje med den generella befolkningen för ålderskategorin. Det bedöms dock inte vara osannolikt att dessa patienter har en förhållandevis hög livskvalitet i RFS då patienterna per definition är tumörfria.

Det bedöms heller inte vara orimligt att nyttovikterna i RFS och LR är relativt lika då en stor andel patienter antas kunna uppnå resektion genom radikalkirurgi i hälsostadiet LR. TLV visar ett antal känslighetsanalyser där nyttovikterna i modellen varierar. Resultaten visar att nyttovikterna inte har en avgörande inverkan på resultatet.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska modellen inkluderas ett antal olika kostnadsposter, dessa är: läkemedelskostnader, kostnader för uppföljning och övervakning, kostnader till följd av biverkningar, lokoregionala- eller fjärrmetastaserade återfall samt vård i livets slutskede.

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Mekinist är en kapsel och finns i styrkorna 0,5 mg och 2 mg. Båda styrkorna kommer i en förpackningsstorlek av 7 eller 30 kapslar. Mekinist ska tas i kombination med Tafinlar, även Tafinlar är en kapsel. Rekommenderad dos av Mekinist är 2 mg en gång dagligen. Den rekommenderade dosen av Tafinlar, vid användning i kombination med Mekinist, är 150 mg två gånger dagligen. Företagets beräkningar baseras på dosen i studien COMBI-AD.

Både Mekinist och Tafinlar har ett av TLV sedan tidigare fastställt pris. För jämförelsealternativet observation tillkommer inga direkta läkemedelskostnader. I tabellen nedan ses årlig behandlingkostnaden till AUP med Mekinist, Tafinlar, samt kombinationen av de två.

Tabell 5. Behandlingskostnad (AUP) per år med Mekinist och Tafinlar.

	Årlig dos enligt rekommendation	Genomsnittlig årlig dos enligt COMBI-AD	Läkemedelskostnad per månad - dos enligt SPC	Genomsnittlig läkemedelskostnad per månad – baserat på COMBI-AD
Mekinist	730 mg	[---] mg	38 336 kr	[-----] kr
Tafinlar	109 500 mg	[---] mg	59 246 kr	[-----] kr
Mekinist + Tafinlar			97 582 kr	[-----] kr

Notera att den sidoöverenskommelse som tecknades mellan företaget och regionerna inom ramen för den tidigare ansökan av Mekinist (dnr 3948/2015) tillförts detta ärende. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mekinist inom läkemedelsförmånerna och gör att den faktiska behandlingskosten med Mekinist är lägre än vad som anges i tabellen ovan.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

#### RFS

Utöver direkta läkemedelskostnader tillkommer även vårdkostnader för övervakning och uppföljning i det återfallsfria hälsostadiet. Uppskattningar av vårdkostnader och resursutnyttjande har företaget gjort med stöd av deras kliniska experter och finns beskrivna i tabellen nedan.

**Tabell 6. Övrigt resursutnyttjande och kostnader i det återfallsfria hälsostadiet.**

Uppföljning/övervakning	Kostnad kr	Mekinist + Tafinlar	Observation	Båda behandlingsarmarna		
		År 1	År 1	År 2	År 3	År 4
Besök hos onkolog*	1 983	4	2	2	2	0
Kontakt med en sjuksköterska*	517	6	2	2	2	0
Datortomografi**	buk och/eller bäcken	1 442	1	1	1	0
	hjärnan	1 442	1	1	1	0
	brösten	1 648	1	1	1	0
PET-CT**	16 164	1	1	1	1	0
Provtagning**	322	2	2	2	2	0

\*Källa: Södra sjukvårdsregionens prislista, \*\*källa: Region Skånes prislista

Företaget inkluderar även kostnader till följd av biverkningar av grad tre (svåra men inte omedelbart livshotande) och fyra (livshotande) som upplevdes av mer än 5 procent av studiepopulationen i COMBI-AD. Företaget framhåller att feber (pyrexia) är en känd biverkning av behandling med Mekinist och Tafinlar. I modellen antas att samtliga patienter med grad fyra av denna biverkning kommer att behandlas på sjukhus. Detta menar företaget är ett konservativt antagande då de i de flesta fall kan tänkas att sjukhusinläggning inte är nödvändigt då febern kan behandlas med febernedsättande läkemedel och/eller genom behandlingsavbrott.

#### LR

Om en patient får ett lokoregionalt återfall antas 90 procent av patienterna kunna uppnå fullständig resektion med kirurgi. Företaget antar att endast 10 procent av patienterna har ett icke-reversibelt lokoregionalt återfall och behandlas då med systemisk behandling i form av immunoterapi (Opdivo) eller målriktad behandling (Mekinist och Tafinlar). Fördelningen av patienter som får respektive systemisk behandling baseras på COMBI-AD. Vidare antar företaget att [--] procent av de patienter som får systemisk behandling även får andra linjens systemiska behandling.

Andelen patienter som får respektive behandling samt kostnader sammankopplade med dessa återfinns i tabellen nedan. Kostnader i hälsostadiet LR inkluderas som en engångskostnad

**Tabell 7. Kostnader till följd av lokoregionalt återfall.**

Typ av åtgärd	Andel	Kostnad, kr	källa
Datortomografi (bröst, buk och bäcken)	100%	1 442	Region Skånes prislista
Besök hos onkolog	100 %	1 983	Södra sjukvårdsregionens prislista
Reversibelt återfall. radikalkirurgi	90 %	69 931	prislista
Ej reversibelt återfall. Systemisk behandling	10%	1 447 365	Antagande

#### DR

Om en patient får ett fjärrmetastaserat återfall antas en genomsnittlig engångskostnad vid tiden för återfallet. Kostnaden baseras på att samtliga patienter antas få första linjens systemiska behandling, [--] procent antas även få andra linjens systemiska behandling (1 447 365 kronor).

Därtill antas patienter besöka en onkolog och en andel patienter antas även genomgå datortomografi och PET-undersökning.

### 3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar även en engångskostnad som återspeglar vård i livets slutskede. Kostnaden baseras på TLV:s utredning av Yervoy (Dnr 200/2013) och uppgår till 76 613 kronor.

### 3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget presenterar inte några indirekta kostnader i det hälsoekonomiska underlaget.

**TLV:s bedömning:** Kostnader och resursutnyttjande bedöms i sin helhet som relevanta och rimliga.

Skillnaden i totala kostnader mellan behandlingsarmarna drivs främst av läkemedelskostnaden för Mekinist + Tafenlar. Det bedöms som rimligt att dosen baseras på relativ dosintensitet från studien COMBI-AD. Enligt TLV:s bedömning är det sannolikt att många patienter kommer justera ned dosen, i hur stor utsträckning är dock osäkert. Viss kassation kan heller inte uteslutas. TLV visar en känslighetsanalys där dos enligt SPC:n används.

TLV delar företagets bedömning att kostnader för efterföljande behandling skiljer sig åt beroende av om patienter får ett lokoregionalt eller ett fjärrmetastaserat återfall. Dock bedöms även en mindre andel patienter med fjärrmetastaser kunna genomgå radikalkirurgi. Övriga kostnader och resursutnyttjande har en mindre inverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

## 4 Resultat

Enligt TLV:s bedömning är den bästa uppskattningen att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka [-----] kronor när Mekinist + Tafinlar som adjuvant behandling av malignt melanom jämförs med observation.

Det finns en sidoöverenskommelse som tecknades mellan företaget och regionerna inom ramen för den tidigare ansökan av Mekinist (dnr 3948/2015). Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mekinist inom läkemedelsförmånerna och gör att behandlingens kostnader minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende. Med beaktande av innehållet uppgår kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario till 400 000 kronor.

Företagets analyser redovisas i avsnitt 4.1, TLV:s analyser redovisas i avsnitt 4.2.

### 4.1 Företagets analyser

Företagets grundscenario resulterar i en kostnad per vunnet QALY på cirka [-----] kronor och en QALY-vinst på 1,57 när Mekinist i kombination med Tafinlar jämförs med observation. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår denna kostnad till cirka 335 000 kronor.

#### 4.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- Patienternas genomsnittliga ålder är 50 år.
- Tidshorisonten är 30 år
- Återfallsfri överlevnad modelleras baserat på COMBI-AD (Mekinist + Tafinlar vs Placebo) under de första 50 månaderna. Därefter baseras risken för återfall på placeboarmen i EORTC-studien.
- Risken för återfall antas från 50 månader och framåt vara densamma oavsett om patienterna fått adjuvant behandling med Mekinist och Tafinlar eller endast observerats.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 8. Företagets grundscenario.

	Mekinist + Tafinlar	Observation	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----] kr	-	[-----] kr
Kostnader för återfall (LR, DR och död)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår totalt (odiskonterade)	15,78	13,49	1,58
QALY:s totalt (diskonterade)	8,83	7,27	1,57
Kostnad per vunnet Levnadsår			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>[-----] kr</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY med SÖ* inräknad</b>			<b>335 365 kr</b>

\*SÖ: Sidoöverenskommelse om återbäring mellan Regionerna och företaget som marknadsför Mekinist.

#### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört en deterministisk känslighetsanalys där samtliga parametrar varierats i syfte att testa modellens stabilitet. Parametrarna varierades utifrån konfidensintervall för respektive parameter, i de fall detta inte var möjligt har företaget varierat parametrarna med  $\pm 25$  procent. Känslighetsanalysen visar att resultatet har störst känslighet för variation i



risken för återfall efter 50 månader samt risken för ytterligare återfall efter ett lokoregionalt återfall. Resultatet av den deterministiska känslighetsanalysen visar dock att modellen överlag är robust.

Företaget har även genomfört ett antal ytterligare känslighetsanalyser. Resultatet av dessa återfinns i tabellen nedan.

**Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser.**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
<b>Företagets grundscenario</b>		[-----] kr	<b>1,57</b>	[-----] kr
Företagets grundscenario med SÖ* inräknad		[-----] kr	1,57	335 365 kr
Tidshorisont	10 år	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	50 år	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Risk för återfall i hälsostadiet LR (BC, HR=2,53)	HR=1,5	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	HR=5	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Kostnader och effekter i hälsostadiet DR.	Kostnader och QALY:s + 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	Kostnader och QALY:s - 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	Kostnader +25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	Kostnader - 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	QALYs + 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	QALYs - 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr

\*SÖ: Sidoöverenskommelse om återbäring mellan Regionerna och företaget som marknadsför Mekinist.

## 4.2 TLV:s analyser

Då företagets antaganden i stort bedöms som rimliga och förhållandevis konservativa justerar TLV endast ett mindre antal antaganden i grundscenariot. TLV visar dock ett antal känslighetsanalyser för att belysa identifierade osäkerheter. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor och QALY-vinsten till 1,28. Med beaktande av innehållet i den sidoöverenskommelse som finns för Mekinist uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 400 000 kronor. Känslighetsanalyserna visar att resultatet är robust.

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Patienternas medelålder justeras till 64 år
- Tidshorisonten sätts till 35 år.

### 4.2.2 Resultat i TLV:s analyser

**Tabell 10. TLV:s grundscenario.**

	Mekinist + Tafinlar	Observation	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----] kr	-	[-----] kr
Kostnader för återfall (LR, DR och död)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår totalt (odiskonterade)	12,89	11,16	1,73
QALY:s totalt (diskonterade)	7,73	6,45	1,28
Kostnad per vunnet Levnadsår			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY (AUP)</b>			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY med SÖ* inräknad</b>			<b>401 756 kr</b>

\*SÖ: Sidoöverenskommelse om återbäring mellan Regionerna och företaget som marknadsför Mekinist.

**Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser.**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
TLV:s grundscenari (AUP)		[-----] kr	1,28	[-----] kr
<b>Känslighetsanalyser</b>				
Modellering av RFS	Baseras på COMBI-AD över hela tids- horisonten	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Risk för återfall i hälsosta- diät LR (BC, HR=2,53)	HR=2	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	HR=3	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Längd av förhöjd återfalls- risk i LR (BC 50 månader)	30 månader	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	70 månader	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Kostnader och effekter i hälsostadiet DR.	Kostnader och QALY:s + 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	Kostnader och QALY:s - 25%	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Nyttovikter	- 10% i både RFS och LR	[-----] kr	[--]	[-----] kr
	- 10% i LR	[-----] kr	[--]	[-----] kr
Dos av Mekinist + Tafinlar	Enligt SPC:n	[-----] kr	[--]	[-----] kr

### 4.2.3 Osäkerhet i resultaten

I COMBI-AD visades att behandling med Mekinist + Tafinlar ger en statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskad risk för återfall och en trend mot förlängd överlevnad jämfört med placebo. Studien COMBI-AD ger dock endast data för en begränsad period varför det råder osäkerhet om den långsiktiga effekten av Mekinist + Tafinlar. I de hälsoekonomiska beräkningarna antar både TLV och företaget att risken för återfall är samma från månad 50 (studietiden i COMBI-AD) och framåt, oavsett om patienten fått adjuvant behandling med Mekinist + Tafinlar eller endast observerats. Detta bedöms vara ett rimligt antagande i avsaknad på underlag som stödjer någon kvarvarande effektfördel av behandling med Mekinist och Tafinlar efter denna tidpunkt.

Resultatet i företagets känslighetsanalys där tidshorisonten sätts till 10 år minskar osäkerheten gällande långsiktiga effekter då kostnad per vunnet QALY kvarstår på en nivå som är rimlig för läkemedel vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. I sin helhet indikerar känslighetsanalyserna att resultatet är robust.

### 4.2.4 Jämförelse mot Opdivo

Effekten av Mekinist + Tafinlar och Opdivo bedöms som jämförbar, se avsnitt 2.3.5. För båda behandlingarna är maximal behandlingstid 12 månader. TLV bedömer det sannolikt att en andel patienter som behandlas med Mekinist + Tafinlar kommer justera ned dosen, hur stor andel är dock osäkert. I studien COMBI-AD var genomsnittlig dosintensitet cirka [--] procent av rekommenderad dos. Viss dosjustering med Opdivo kan inte uteslutas, omfattningen torde dock vara mer begränsad.

TLV har inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag där Opdivo jämfördes med observation (dnr 1121/2018). Opdivo har varit föremål för nationell upphandling som resulterat i en sekretessbelagd reducering av läkemedelskostnaden. Det avtalade sekretessbelagda priset är inte känt för TLV. I utredningen inom klinikläkemedelsuppdraget baserades läkemedelskostnaden av Opdivo på företaget BMS angivna pris. Detta pris används även i denna utredning.

I tabellen nedan beskrivs behandlingens kostnaden per månad för Mekinist + Tafinlar och Opdivo.

**Tabell 12. Läkemedelskostnader för Mekinist + Tafinlar och Opdivo**

Läkemedel	Rekommenderad dos	Behandlingskostnad per månad
Mekinist + Tafinlar	M: 2 mg en gång dagligen (tablett)	Cirka [-----] * kr (98 000 kr, rekommenderad dos)
	T: 150 mg 2 gånger dagligen (tablett)	
Opdivo	3 mg/kg som en intravenös infusion varannan vecka	Cirka 76 000 Kr**

\*Dosintensitet enligt COMBI-AD

\*\*Räknat på en patient som väger 80 kg samt administreringskostnader på 5000 kr per administreringstillfälle, baserat på TLV:s hälsoekonomiska utvärdering av Opdivo dnr 1121/2018.



Eftersom Mekinist och Opdivo har sekretessbelagda priser är en jämförelse av faktiska behandlingskostnader inte möjlig.

Även vid utvärderingen av Opdivo som adjuvant behandling av malignt melanom (dnr 1121/2018) var jämförelsealternativet observation, de hälsoekonomiska resultaten från respektive utredning kan därför jämföras. Notera dock att indikationen för Mekinist endast omfattar en subgrupp av Opdivos indikation. De hälsoekonomiska resultaten för Opdivo respektive Mekinist + Tafinlar baseras därför på något skilda patientgrupper och en viss skillnad i resultaten är att förvänta.

För Opdivo finns endast hälsoekonomiska resultat baserat på företaget BMS angivna pris, varför inte heller denna jämförelse kan ta hänsyn till sekretessbelagda priser. I utvärdering av Opdivo uppskattades kostnaden per vunnet QALY till cirka 370 000 kronor och QALY-vinsten till 1,78 i TLV:s grundscenari. TLV bedömde att osäkerheten i underlaget var hög, främst baserat på den indirekta jämförelse som användes för att prediktera total överlevnad i modellen.

I denna utredning uppskattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor (AUP) och QALY-vinsten till 1,28 i TLV:s grundscenari. Av den information som finns att tillgå förefaller den största skillnaden i de två utredningarna vara överlevnaden i jämförelsearmen, i utredningen av Opdivo lever dessa patienter i genomsnitt cirka 1,4 år kortare än vad som ses i denna utredning (9,72 år och 11,16 år).

Resultaten i respektive utredning skiljer sig åt något men är på det hela taget i nivå med varandra.

TLV anser att det finns ett behov av utökad sortimentsbredd inom det aktuella terapiområdet. Peroral beredningsform av Mekinist och Tafinlar (till skillnad från PD-1-hämmare som måste administreras genom intravenös infusion på sjukhus) kan i vissa situationer innebära fördelar för både sjukvården och patienten. Vid klassspecifika biverkningar av PD-1-hämmare är det också en fördel att kunna erbjuda behandling med Mekinist + Tafinlar. Sammantaget bedömer TLV att en utökad sortimentsbredd kommer att öka sjukvårdens möjligheter att individanpassa behandlingen på ett mer optimalt sätt.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företagets uppskattade försäljning återges i tabellen nedan. Försäljningsprognosen tar hänsyn till innehållet i sidoöverenskommelsen för Mekinist mellan företaget och regionerna.

**Tabell 13. Företagets försäljningsprognos med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Mekinist.**

	2019	2020	2021	2022	2023
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Försäljningsprognos	[---] miljoner kr	[---] miljoner kr	[---] miljoner kr	[---] miljoner kr	[---] miljoner kr

Företaget menar att ett införande av adjuvant behandling med Mekinist + Tafinlar kommer minska användningen vid metastatiskt melanom, detta då andelen patienter som får återfall kommer att minska.

**TLV:s bedömning:** Sett till den nyligen publicerade rekommendationen av PD-1-hämmare för adjuvant behandling av malignt melanom är det osäkert hur användningen kommer utveckla sig i klinisk praxis. TLV bedömer att företagets uppskattade antal patienter som rimliga och sannolikt något överskattade.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Den kliniska studien COMBI-AD ger endast data för en begränsad tid, den största osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är därför läkemedlets effekt bortom denna tidsperiod. I avsaknad av data som stödjer någon kvarvarande riskreducerande effekt av Mekinist och Tafinlar

antas endast en effektfördel avseende återfallsrisk under den tid det finns data för. TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor och QALY-vinsten till 1,28 när Mekinist + Tafinlar som adjuvant behandling av malignt melanom jämförs med observation. Känslighetsanalyser indikerar att resultatet är robust.

Baserat på dosintensiteten av Mekinist + Tafinlar i studien COMBI-AD samt företaget BMS angivna pris av Opdivo förefaller behandlingskostnaden per månad för Mekinist + Tafinlar och Opdivo vara i nivå med varandra. För båda behandlingarna är maximal behandlingstid 12 månader. Även de hälsoekonomiska resultaten i denna utredning förefaller i stort vara i nivå med vad som sågs i TLV:s utredning av Opdivo jämfört med observation inom klinisk läkemedelsuppdraget.

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 5.3 Praxis

#### **Nyxoid (dnr 159/2018) Sortimentbredd**

I juni 2018 beslutade TLV att Nyxoid skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Nyxoid används som motgift vid överdosering av opioider och är avsett för personer från 14 års ålder och uppåt.

Den aktiva substansen i Nyxoid, naloxon, motverkar effekterna av opioida läkemedel. Nyxoid ges som nässpray.

TLV ansåg att Prenoxad, som innehåller naloxon, utgjorde relevant jämförelsealternativ. Prenoxad har samma indikation som Nyxoid men injiceras intramuskulärt.

TLV bedömde att Nyxoid nässpray är ett användarvänligt alternativ till intramuskulära sprutor, exempelvis kan Nyxoid vara enklare att administrera av personer utan medicinsk utbildning. TLV ansåg även att det finns en koppling mellan förbättrad tillgänglighet av naloxonläkemedel och möjligheten att förhindra opioidrelaterade dödsfall. TLV ansåg att subvention av Nyxoid kan leda till förbättrad tillgänglighet av naloxonläkemedel och samtidigt bidra med förbättrad sortimentsbredd.

TLV bedömde att kostnaden för Nyxoid jämfört med Prenoxad var rimlig i förhållande till den nytta Nyxoid medför och med beaktande av sjukdomstillståndets höga svårighetsgrad.

#### **Espranor (dnr 1905/2017) Sortimentbredd**

TLV beslutade i december 2017 att Espranor skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Begränsningen innebar att läkemedlet endast subventionerades vid övervakad administration. Espranor innehåller den verksamma substansen buprenorfin och är en ersättningsbehandling för opioidberoende vuxna och ungdomar i åldern 15 år och äldre som har samtyckt till behandling av sitt beroende.

TLV bedömde att generiskt buprenorfin var det mest relevanta jämförelsealternativet. TLV framhöll att det fanns en viss osäkerhet gällande övervakningskostnaden för Espranor och dess jämförelsealternativ men konstaterade att Espranor sannolikt är något dyrare än generiskt buprenorfin.

Espranor är en frystorkad tablett som smälter snabbt på tungan. TLV bedömde att det fanns ett värde i Espranors beredningsform med en relativt sett kortare upplösningstid som kan möjliggöra fördelar både för patienten och sjukvården i form av kortare övervakningstid och således minskad risk för felanvändning. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden för Espranor var rimlig, dock endast vid övervakad administrering.

### **Feraccru (dnr 3325/2017) Sortimentetsbredd**

I februari 2018 beslutade TLV att Feraccru skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Begränsningen innebar att läkemedlet endast subventionerades för patienter som inte har uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat. Feraccru används för behandling av järnbristanemi hos vuxna patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

Patienter med järnbristanemi behandlas i första hand med perorala tvåvärda järnpreparat, men vid samtidig inflammation kan upptaget av järn från tarmen vara begränsat. Den aktiva substansen i Feraccru är trevärt järnmaltol. Feraccru är avsett att behandla den patientgrupp som inte har fått tillräcklig effekt av tvåvärd peroral järnbehandling.

TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Feraccru var Monofer som är ett trevärt järnpreparat som administreras intravenöst. Den hälsoekonomiska analysen visade att behandling med Feraccru ledde till en lägre kostnad men något sämre effekt jämfört med Monofer. TLV konstaterade att för patienter som inte har uppnått tillräcklig effekt av tvåvärd peroral järnbehandling och som uppnår en godtagbar effekt med Feraccru, är behandlingskostnaden lägre jämfört med Monofer.

Feraccru erbjuder dessutom en administreringsform som är enklare för patienten själv att hantera än intravenöst trevärt järn. TLV bedömde därför att Feraccru kan bidra till sortimentsbredd för patienter som inte har fått tillräcklig effekt av perorala tvåvärda järnpreparat.

## 6 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Engelska NICE har publicerat en utvärdering<sup>29</sup> av adjuvant behandling med kombinationen Mekinist + Tafinlar hos patienter med malignt melanom och en BRAF V600-mutation. NICE bedömer att denna behandling är en potentiellt innovativ terapi för patienter som genomgått totalresektion av malignt melanom. Den rapporterade trenden mot minskad dödlighet (om än baserat på omogna data) anses vara särskilt lovande. NICE rekommenderar sjukvården att använda kombinationen Mekinist + Tafinlar inom ramen för det återbäringsavtal som sedan tidigare har tecknats mellan det marknadsförandet företaget och NHS.

Kanadensiska CADTH<sup>30</sup> rekommenderar också att Mekinist i kombination med Tafinlar subventioneras för adjuvant behandling av malignt melanom enligt indikationen.

### 6.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt. Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl a pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan återges den information företaget kommit in med.

[Denna tabell har sekretessbelagts i sin helhet-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

<sup>29</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544>

<sup>30</sup> <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-melanoma-adjuvant-therapy-details>

## 7 Sammanvägning

---

Malignt melanom utgör den 6:e vanligaste tumörsjukdomen hos män och den 5:e vanligaste hos kvinnor i Sverige. År 2016 registrerades melanom hos totalt 4 151 individer i cancerregistret. Drygt 41 000 svenskar lever med en melanomdiagnos idag.

Malignt melanom indelas i fyra olika stadier. Stadium I och II har ingen känd spridning. Stadium III innebär regional spridning till närmsta dränerande lymfkörtelstation. Stadium IV är det mest avancerade stadiet med fjärrmetastaser det vill säga dottertumörer i andra delar av kroppen. Cirka 45 procent av patienter med malignt melanom uppvisar någon typ av mutation i genen för ett enzym som kallas för BRAF V600. Mutationer i BRAF aktiverar i sin tur ett annat protein som kallas MEK. BRAF och MEK är involverade i en viktig signalkedja som reglerar cellernas tillväxt och delning.

Kirurgi har en central roll vid behandlingen av malignt melanom förutsatt att radikalkirurgi är möjlig. Vid högriskmelanom finns det dock alltid en viss risk för återfall även efter total resektion av melanom.

TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Utan adjuvant behandling återinsjuknar en majoritet av de opererade patienterna med fjärrmetastasering (stadium IV-sjukdom) inom fem år.

Denna utredning avser Trametinib (Mekinist) i kombination med dabrafenib (Tafinlar) som adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion.

Den aktiva substansen i Mekinist, trametinib, är en så kallad MEK-hämmare. Tafinlar (dabrafenib) är en hämmare av BRAF. Genom att kombinera en MEK-hämmare med en BRAF-hämmare uppnås en mer fullständig hämning av signalkedjan och därmed en starkare antitumöraktivitet vid BRAF-muterat malignt melanom.

Mekinist ingår i högkostnadsskyddet sedan juni 2016 med begränsad subvention. Begränsningen avser behandling av patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Inom ramen för den tidigare ansökan (dnr 3948/2015) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mekinist inom läkemedelsförmånerna och gör att behandlingskosten minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

TLV delar företagets bedömning att observation är ett relevant jämförelsealternativ till Mekinist + Tafinlar. Även Opdivo och Keytruda bedöms utgöra kliniskt relevanta jämförelsealternativ. Utöver en jämförelse mot observation presenterar TLV endast en jämförelse mot Opdivo, jämförelsen bedöms vara representativ även för Keytruda.

Studiedata från fas III-studien COMBI-AD visar att adjuvant behandling med Mekinist + Tafinlar förlänger tiden till sjukdomsåterfall eller död (hasardkvot 0,47; 95% KI 0,39 - 0,58;  $p < 0,001$ ). Vid tidpunkten för analysen var mediantiden för återfall eller död inte uppnådd i behandlingsgruppen men var 16,6 månader i kontrollgruppen. Det har även noterats en trend mot minskad mortalitet i behandlingsgruppen, men mortalitetsdata är i dagsläget omogna.

Företaget har även kommit in med en indirekt effektjämförelse av effektmåttet återfallsfri överlevnad mellan Mekinist + Tafinlar och Keytruda. Analysen visar jämförbar effekt mellan alternativen [-----]. Mot bakgrund av att TLV bedömer behandlingseffekten av Keytruda och Opdivo som jämförbar, bedömer TLV följaktligen att behandlingseffekten av Mekinist + Tafinlar är jämförbar med Opdivo.

I TLV:s hälsoekonomiska analys där Mekinist + Tafinlar jämförs mot observation uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor och vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår till 1,28. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet QALY till 400 000 kronor i TLV:s grundscenario. Den största osäkerheten i utredningen rör den långsiktiga effekten av Mekinist + Tafinlar. I de hälsoekonomiska beräkningarna antas från månad 50 (studietiden i COMBI-AD) och framåt att risken för återfall är densamma oavsett om patienten fått adjuvant behandling med Mekinist + Tafinlar eller endast observerats. Detta bedöms vara ett rimligt antagande i avsaknad på underlag som stödjer någon kvarvarande effektfördel av behandling med Mekinist och Tafinlar efter denna tidpunkt. Den hälsoekonomiska modellen är relativt okänslig för långsiktiga effekter och känslighetsanalyser indikerar robusta resultat.

TLV har inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag där Opdivo jämfördes med observation (dnr 1121/2018). Opdivo har varit föremål för nationell upphandling som resulterat i en sekretessbelagd reducering av läkemedelskostnaden. Det avtalade sekretessbelagda priset är inte känt för TLV. I utredningen inom klinikläkemedelsuppdraget baserades läkemedelskostnaden av Opdivo på företaget BMS angivna pris. Detta pris används även i denna utredning.

TLV bedömer det sannolikt att en andel patienter som behandlas med Mekinist och Tafinlar kommer justera ned dosen, hur stor denna andel är dock osäkert. Viss dosjustering med Opdivo kan inte uteslutas, omfattningen torde dock vara mer begränsad. Sammantaget förefaller behandlingens kostnaden per månad för Opdivo och kombinationen Mekinist och Tafinlar vara i nivå med varandra. För båda behandlingarna är maximal behandlingstid 12 månader. Även kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår samt vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår för kombinationen Mekinist och Tafinlar respektive Opdivo jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet observation förefaller vara i nivå med varandra.

Opdivo och Keytruda tas som en intravenös infusion under övervakning av läkare. Mekinist och Tafinlar är tabletter som kan tas i hemmet. Enligt TLV:s bedömning finns det ett behov av sortimentsbredd i form av en peroral beredningsform. TLV bedömer att en utökad sortimentsbredd ökar sjukvårdens möjligheter att individanpassa behandlingen på ett mer optimalt sätt.

Samtantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Mekinist som adjuvant behandling av malignt melanom ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.