

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Mektovi (binimetinib) Braftovi (enkorafenib)

Utvärderad indikation

Binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation

Enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Mektovi Braftovi
Aktiv substans	Mektovi: binimetinib Braftovi: enkorafenib
ATC-kod	Mektovi: L01XE41 Braftovi: L01XE46
Beredningsform	Mektovi: Filmdragerad tablett Braftovi: Kapsel
Företag	Pierre Fabre Pharma Norden AB
Typ av ansökan	Nya Läkemedel
Sista beslutsdag	23 maj 2019
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Malignt melanom som inte går att operera eller som har metastaserat, och då patienten har en BRAF V600-mutation
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Mekinist + Tafinlar
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar antalet nya patienter per år till cirka [---] vid fullskalig försäljning
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	175 miljoner kronor (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mektovi	15 mg	84 tabletter	23 991,91	24 518,00
Braftovi	50 mg	28 kapslar	6 244,32	6 415,46
Braftovi	75 mg	42 kapslar	14 111,47	14 439,95

¹ Avser total försäljning på apotek för Mekinist, Tafinlar och Zelboraf under senaste 12 månaderna till och med januari 2019. Hämtat från Concise 2019-02-19

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömgren (medicinsk utredare), Carl Lundberg (hälsoekonom), Hannah Folkesson (hälsoekonom), Madeleine Jacobi (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: Mektovi: 2739/2018 och Braftovi: 2740/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	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.
Företagets pris	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**

- Malignt melanom är en typ av cancer som utgår från melanocyter, cellerna som bildar melanin, vårt kroppsegna pigment.
- Båda läkemedlen har i kombination med varandra indikationen nedan:
 - behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.
- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en för tidig död.
- Mektovi innehåller den aktiva substansen binimetinib och tillhör gruppen MEK-hämmare. Braftovi innehåller den aktiva substansen enkorafenib och tillhör gruppen BRAF-hämmare.
- TLV bedömer att Mekinist (dabrafenib) i kombination med Tafinlar (tramefenib) är det mest relevanta jämförelsealternativet eftersom de är rekommenderade i vårdprogrammet för malignt melanom från maj 2018 för den relevanta patientgruppen och de ingår i högkostnadsskyddet.
- Företaget har i sin kliniska studie COLUMBUS jämfört effekten av kombinationen Mektovi + Braftovi med Zelboraf. Kliniskt signifikanta fördelar i progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) uppmättes och färre biverkningar rapporterades i jämförelse med Zelboraf.
- Mektovi + Braftovi har i en indirekt jämförelse jämförts mot Mekinist + Tafinlar. Det saknas data som påvisar en statistiskt signifikant skillnad mellan kombinationerna till Mektovi + Braftovis fördel.
- Eftersom det finns en sidoöverenskommelse som omfattas av sekretess mellan regionerna och det företag som marknadsför Mekinist, används det gemensamma jämförelsealternativet Tafinlar för att sedan uppskatta kostnadseffektiviteten mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar.
- TLV genomför även en tilläggsanalys där Mektovi + Braftovi jämförs med Zelboraf baserat på data från COLUMBUS. PFS- och OS-data från COLUMBUS tyder på att behandlingsvinsten för läkemedelsgruppen är större än den som TLV fastställde i utredningen av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015).
- TLV bedömer osäkerheten i resultaten för tilläggsanalysen som hög. Osäkerheten ligger framför allt i den modellerade överlevnaden samt i behandlingens längd.
- Inom ramen för förmånslagets möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Mektovi uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s kostnadsjämförelse till 703 000 – 933 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i tilläggsanalysen uppgår till 416 000 – 572 000 kronor.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och regionerna bedömer TLV att kostnaden för Mektovi + Braftovi jämfört med Mekinist + Tafinlar eller Zelboraf är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen medför.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Mektovi + Braftovi ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	7
1.1	Maligt melanom	7
1.2	Läkemedlen.....	7
1.3	Behandling och svårighetsgrad	8
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	9
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ	17
2.2	TLV:s tilläggsanalys – Mektovi + Braftovi jämfört med Zelboraf	18
3	Resultat	21
3.1	TLV:s kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar ...	21
3.2	TLV:s tilläggsanalys	22
3.3	Samlad bedömning av resultaten	23
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	24
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	24
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	24
5	Regler och praxis	25
5.1	Den etiska plattformen.....	25
5.2	Författningstext m.m.....	25
5.3	Praxis.....	25
6	Sammanvägning	26
7	Referenser	27
Bilagor	28
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	28

1 Medicinskt underlag

1.1 Malignt melanom

Malignt melanom är en typ av cancer som utgår från melanocyter, cellerna som bildar melanin, vårt kroppsegna pigment. Vanligen uppstår malignt melanom i huden, men även ögon och slemhinnor kan drabbas [1].

Enligt Nationellt Vårdprogram för Malignt Melanom från 2018 diagnostiseras cirka 4 000 invasiva maligna melanom (melanom) i huden årligen och ca 3 000 förstadier (in situ melanom) till sjukdomen i Sverige. Varje år avlider över 500 patienter av melanom i Sverige.

Patienter med melanom handläggs initialt ofta inom öppenvården. Uppföljning vid lokaliserad sjukdom, större kirurgi inklusive portvaktskörtelkirurgi liksom utredning och behandling av avancerad sjukdom sker vanligen inom specialistsjukvården vid de större sjukhusen i Sverige. Tidig upptäckt och kirurgiskt borttagande av melanom är fortfarande avgörande för prognosen.

Melanomtumörer innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i de melanom som har uppkommit i solbelyst hud. Det stora antalet mutationer leder till att många av cellernas signalvägar aktiveras i melanomtumörer. Flera typer av genmutationer är vanligt förekommande, till exempel aktiverande mutationer i gener som *BRAF* och *NRAS* och inaktivering eller förlust av tumörsuppressorgener som *CDKN2A* och *PTEN*. Av speciellt intresse är *BRAFV600*-mutationer som är de vanligaste kända mutationerna i melanomtumörer, eftersom denna är en förutsättning för svar på målsökande behandling med BRAF-hämmare [2].

1.2 Läkemedlen

Mektovi innehåller den aktiva substansen binimetinib och tillhör gruppen MEK-hämmare. Mektovi godkändes av den Europeiska kommissionen inom den centrala godkännandeprocessen i september 2018 för behandling i kombination med Braftovi. Den aktuella ansökan gäller endast kombinationsbehandling.

Braftovi innehåller den aktiva substansen enkorafenib och tillhör gruppen BRAF-hämmare. Braftovi godkändes av den Europeiska kommissionen inom den centrala godkännandeprocessen i september 2018 för behandling i kombination med Mektovi. Den aktuella ansökan gäller endast kombinationsbehandling.

1.2.1 Indikation

Mektovi:

Binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation

Braftovi:

Enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation

1.2.2 Verkningsmekanism

Mektovi:

Binimetinib hämmar BRAF:s aktivering av MEK och MEK-kinasets aktivitet. Binimetinib hämmar tillväxten av BRAF V600E-muterade melanomceller och motverkar tumörtillväxt [3].

Braftovi:

Enkorafenib hämmar RAF/MEK/ERK-signalvägen i tumörceller som uttrycker flera muterade former av BRAF-kinas (V600E, D och K). I synnerhet hämmar enkorafenib tillväxten hos BRAF V600E-, och K-muterade melanomceller.

Binimetinib (MEK-hämmare) och enkorafenib (BRAF-hämmare) hämmar båda MAPK-signalvägen vilket resulterar i bättre effekt mot tumörer [4].

1.2.3 Dosering/administrering

Mektovi:

Den rekommenderade dosen Mektovi är 45 mg (tre 15 mg-tabletter) två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, vilket motsvarar en total daglig dos på 90 mg. Behandlingen ska fortsätta tills patienten inte längre har nytta av den eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt [3].

Braftovi:

Rekommenderad dos Braftovi är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib. Behandlingen ska fortsätta tills patienten inte längre har nytta av den eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt [4].

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I det nationella vårdprogrammet för malignt melanom från maj 2018 [2] anges att kombinationsbehandling med en BRAF- och MEK-hämmare bör ges till patienter med generaliserat melanom som har BRAF-mutation:

Evidens och rekommendationer

Hos patienter med generaliserat hudmelanom bör tumörer analyseras om förekomst av BRAF-V600E-mutation. En patient med generaliserat melanom som har BRAF-mutation bör erbjudas behandling med kombinationen BRAF- och MEK-hämmare. (++++)

I Sverige rekommenderas BRAF-hämmare i första hand i kombination med MEK-hämmare även om singelbehandling kan övervägas i särskilda fall efter diskussion på multidisciplinär konferens.

Sedan september 2015 är kombinationsbehandling godkänd av EMA gällande Tafinlar (dabrafenib) och Mekinist (trametinib) och sedan november gällande Tafinlar (vemurafenib) och Cotellie (kobimetinib).

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Mekinist (dabrafenib) i kombination med Tafinlar (tramefenib) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Mekinist i kombination med Tafinlar är rekommenderade i vårdprogrammet för malignt melanom från maj 2018 för den relevanta patientgruppen och de ingår i högkostnadsskyddet.

TLV:s bedömning:

TLV delar företagets mening och gör bedömningen att Mekinist (dabrafenib) i kombination med Tafinlar (tramefenib) är det mest relevanta jämförelsealternativet.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en för tidig död.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

I detta underlag diskuteras endast den relativa effekten mellan kombinationen binimetinib och enkorafenib jämfört med vemurafenib då endast de är relevanta för denna utvärdering.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
COLUMBUS, (CMEK161B2301) Dummer et al., maj och oktober 2018 [5] [6]	Randomiserad fas III 1:1:1 Öppen studie	enkorafenib och vemurafenib	enkorafenib + binimetinib n=192 enkorafenib n=194 vemurafenib n=191	Kombinationen enkorafenib + binimetinib visade en bättre effekt än vemurafenib

Metod (Ur produktresumén för Mektovi [3])

Säkerheten och effekten av binimetinib i kombination med enkorafenib utvärderades i en randomiserad (1:1:1), öppen, multicenterstudie i fas 3 med aktiv kontroll, hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat BRAF V600E- eller K-muterat melanom (studie COLUMBUS/CMEK161B2301). Mutationen detekterades med hjälp av BRAF-analys. Patienterna hade histologiskt bekräftad kutant eller okänt primärt melanom, dock exkluderades patienter med melanom i uvea eller slemhinnor. Patienterna som tidigare hade fått adjuvant behandling och/eller en tidigare immunterapiomgång för icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom inkluderades. Patienter med tidigare behandling med BRAF-/MEK-hämmare exkluderades.

Patienterna i studien randomiserades till antingen:

- binimetinib 45 mg peroralt två gånger dagligen plus enkorafenib 450 mg peroralt (n=192)
- enkorafenib 300 mg peroralt dagligen (n=194) eller
- vemurafenib 960 mg peroralt två gånger dagligen (n=191)

Behandling pågick fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC)-stadier (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b, respektive IVM1c), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus (0 respektive 1) och tidigare immunterapi för icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (ja eller nej).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) för binimetinib plus enkorafenib jämfört med vemurafenib enligt bedömning av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC). Av prövarna bedömd PFS, var en understödande analys. Sekundära effektjämförelser utgjordes av total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), responsens varaktighet (DoR) och sjukdomskontrollfrekvens (DVR), bedömt av BIRC och av prövarna.

Patienternas medianålder var 56 år (intervall 20–89), 58 % var män, 90 % var kaukasier och 72 % hade ECOG-funktionsstatus 0 vid baslinjen. De flesta patienterna hade metastaserad sjukdom (95 %) och var i stadium IVM1c (64 %). 27 % av patienterna hade förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) vid baslinjen, 45 % hade ≥ 3 organ med tumörens engagemang vid baslinjen och 3,5 % hade hjärnmetastaser. 27 patienter (5 %) hade tidigare behandlats med checkpoint-hämmare (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) för icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (8 patienter i behandlingsgruppen som fått binimetinib plus enkorafenib (4 %) och 7 patienter i vemurafenib-armen (4 %)), inkluderat patienter med metastaserad sjukdom (6 patienter som fått binimetinib plus enkorafenib och 5 patienter i vemurafenib-armen) och patienter med tidigare adjuvant behandling (2 patienter bland patienter som fått binimetinib plus enkorafenib och 2 patienter i vemurafenib-armen).

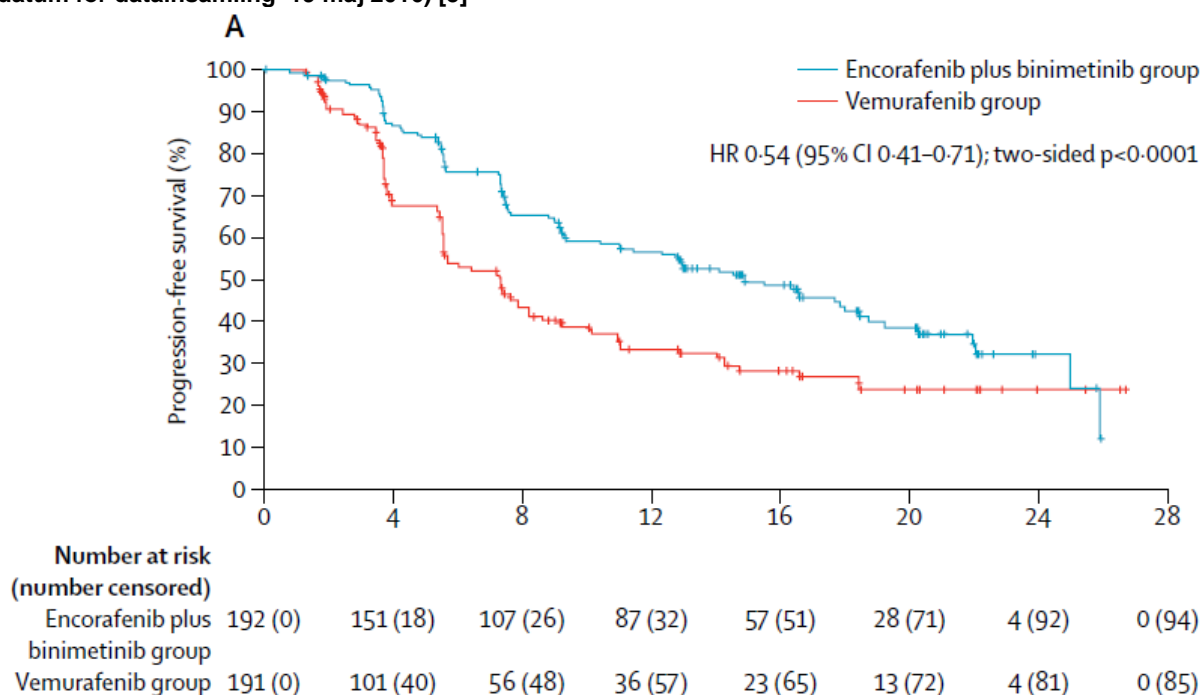
Medianexponeringstiden var 11,7 månader för patienterna som behandlades med binimetinib plus enkorafenib och 6,2 månader för patienterna som fick vemurafenib. Relativ dosintensitet (RDI) för patienterna som fått binimetinib plus enkorafenib var i median 99,6 % för binimetinib och 100 % för enkorafenib och 94,5 % för vemurafenib.

Resultat (Ur produktresumén för Mektovi [3])

Progressionsfri överlevnad

En statistiskt signifikant förbättring av PFS påvisades hos patienterna som behandlades med binimetinib plus enkorafenib jämfört med patienterna som behandlades med vemurafenib. Enligt figur 1 nedan utifrån datainsamling i maj 2016 var resultatet i PFS HR: 0,54 (95 % KI 0,41, 0,71) vilket skiljer sig något från resultatet som presenteras i tabell 2 nedan utifrån datainsamling i november 2017 (HR: 0,51 (95 % KI 0,39; 0,67)).

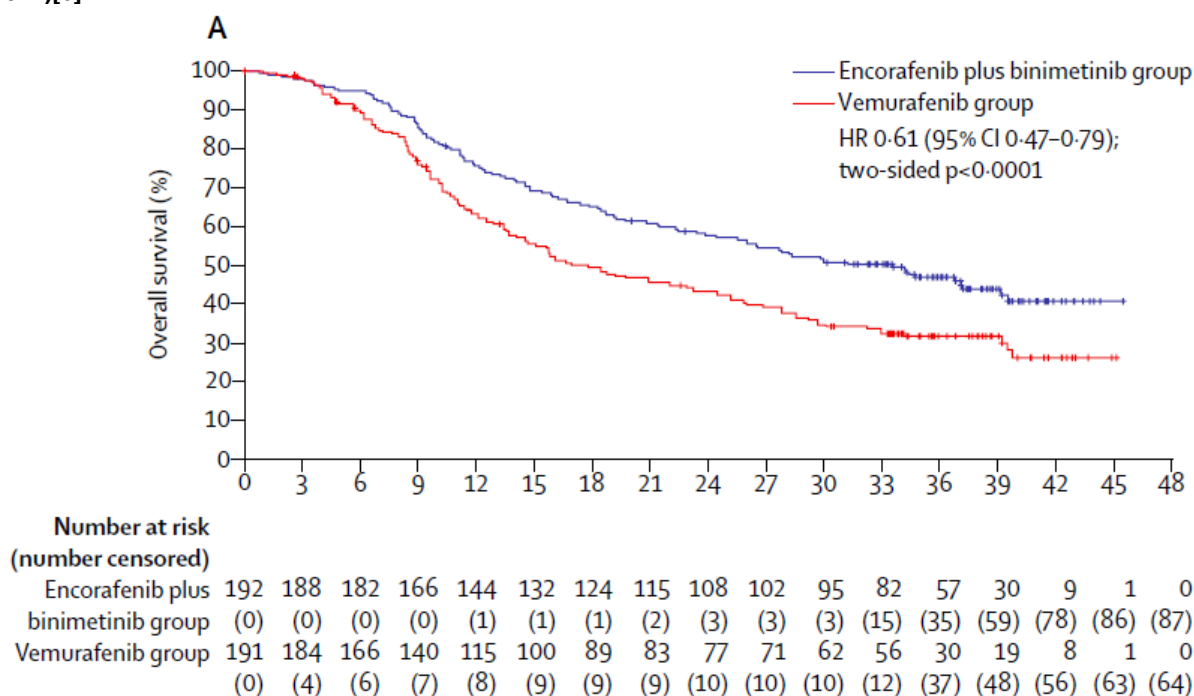
Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad enligt oberoende central granskning (sista datum för datainsamling 19 maj 2016) [5]



Totalöverlevnad

En interim OS-analys (slutdatum 7 november 2017) visade en statistik signifikant förbättrad OS för gruppen som fått binimetinib plus encorafenib jämfört med vemurafenib (se Figur 2).

Figur 2. Kaplan-Meier plot över interimresultat för total överlevnad (datum för datainsamling: 7 November 2017)[6]



En ungefär lika stor andel av patienterna i varje behandlingsarm fick efterföljande behandling med checkpoint-hämmare, främst pembrolizumab, nivolumab och ipilimumab (34,4 % hos patienterna som fick binimetinib plus encorafenib och 39,8 % i vemurafenib-armen).

Tabell 2 sammanfattar effektresultaten baserat på en central granskning av data utförd av en blindad oberoende röntgenkommitté.

Effektresultat baserade på prövarens bedömning stämde överens med den oberoende centrala bedömningen. Ej stratifierade subgruppsanalyser visade på punkttestimat till fördel för Combo 450, bland annat LDH vid baslinjen, ECOG-funktionsstatus och AJCC-stadium.

Tabell 2. Resultat från studie COLUMBUS, [3]

	enkorafenib + binimetinib n = 192	vemurafenib n = 191
PFS**		
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	7,3 (5,6; 7,9)
HR (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde	0,51 (0,39; 0,67) <0,001	
Bekräftad total respons*		
Total responsfre- kvens, n (%)	121 (63,0)	77 (40,3)
CR, n (%)	15 (7,8)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Responsduration*		
Median, månader (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	12,3 (6,9; 16,9)
OS**		
Median, månader (95 % CI)	33,6 (24,4; 39,2)	16,9 (14,0; 24,5)
HR (95 % CI) (vs Vem) p-värde (stratifierad log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001	

*Sista datum för datainsamling: 19 maj 2016

**Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 7 november 2017

CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DCR = frekvens sjukdomskontroll (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gäller endast patienter utan mållesion som inte uppnådde CR eller har PD); HR = riskkvot; NE = kan ej beräknas; PFS = progressionsfri överlevnad; SD = stabil sjukdom, Vem = vemurafenib.

aRiskkvot baserad på stratifierad Cox proportionell riskmodell

bLog-rank p-värde (tvåsidigt)

Livskvalitet (QoL) (slutdatum: 19 maj 2016):

Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), livskvalitetsformuläret från European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) och Euro-QoL-5 Dimension-5 Level-undersökning (EQ-5D-5L) användes för att utreda patientrapporterade resultat (PRO) på hälsorelaterad livskvalitet, funktionsförmåga, melanomsymtom och behandlingsrelaterade biverkningar. En definitiv 10-procentig försämring på FACT-M och EORTC QLQ-C30 inträffade signifikant senare hos patienter som behandlades med binimetinib plus enkorafenib jämfört med vem. Mediantiden till definitiv 10 % försämring av FACT-M-poäng uppnåddes inte hos patienterna som fick binimetinib plus enkorafenib och var 22,1 månader (95 % CI: 15,2, NE) i vemurafenib-armen med en HR för skillnaden på 0,46 (95 % CI: 0,29; 0,72). En analys av tiden till definitiv 10-procentig försämring av EORTC QLQ-C30-poäng gav liknande resultat.

Patienterna som fick binimetinib plus enkorafenib rapporterade ingen förändring eller en lätt förbättring av genomsnittlig förändring från baslinjen för EQ-5D-5L-poäng vid alla besök, medan patienterna som fick vemurafenib rapporterade lägre poäng vid alla besök (med statistisk signifikanta skillnader). En utvärdering av poängförändringen över tid visade på samma tendens för EORTC QLQ-C30 och vid alla besök för FACT-M [3].

Biverkningar

I den kliniska studien COLUMBUS hade patienterna som behandlades med enkorafenib + binimetinib en 50 % längre behandlingstid i genomsnitt än de i vemurafenibgruppen (52,2 versus 27,1 veckor). Trots det hade patienterna som fått enkorafenib + binimetinib en bättre biverkningsprofil än de i jämförelsegruppen.

En lägre andel patienter fick minst en biverkning av grad 3 eller 4 (57,8 % versus 63,4 %), biverkningar som leder till behandlingsavslut rapporterades för 12,5 % versus 16,7 %, biverkningar som orsakar behandlingsavbrott/dosreduktion behandlingsavslut rapporterades för 47,9 % versus 61,3 %) och biverkningar som behöver ytterligare vård behandlingsavslut rapporterades för 85,9 % versus 91,9 %. En liknande andel patienter i båda grupperna fick allvarliga biverkningar (34,4 % versus 37,1 %) [7].

Biverkningar enligt produktresumén

Vid den rekommenderade dosen (n=274) till patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom var de vanligaste biverkningarna (> 25 %) hos patienter som behandlades med binimetinib administrerat tillsammans med enkorafenib trötthet, illamående, diarré, kräkningar, näthinneavlossning, buksmärtor, artralgi (ledvärk), förhöjt CK (kreatinkinias) i blodet samt myalgi (muskelvärk)².

Asymtomatisk CK-förhöjning³ kan ses hos patienter som behandlas med binimetinib och raddomyolys (skelettmuskelsönderfall) har rapporterats i mindre vanliga fall (<1% - 0,1%). CK- och kreatininnivåer ska kontrolleras varje månad under de första 6 månaderna och (därutöver) enligt klinisk indikation. Beroende på symtomens svårighetsgrad och CK-förhöjningens eller kreatininförhöjningens storlek, kan dosreduktion, behandlingssuppehåll eller permanent utsättning av binimetinib krävas.

LVD (vänsterkammardysfunktion), definierat som symtomatiska eller asymtomatiska minskningar av hjärtats ejektionsfraktion, kan förekomma när binimetinib administreras. Mätning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) med ekokardiogram eller MUGA-scanning (multi-gated acquisition) rekommenderas innan binimetinib sätts in, 1 månad efter behandlingsstart och därefter med ca 3-månadersintervall eller oftare om kliniskt indicerat, så länge behandlingen pågår. En LVEF-sänkning kan hanteras genom tillfälligt behandlingssuppehåll, dosreduktion eller permanent utsättning av behandlingen [3].

TLV:s bedömning:

Företaget har i sin kliniska studie COLUMBUS jämfört effekten av kombinationen enkorafenib + binimetinib med vemurafenib. Signifikanta fördelar i PFS och OS uppmättes och biverkningarna var färre jämfört med vemurafenib.

Säkerhets- och tolerabilitetsprofilen har totalt sett visat sig vara till fördel för enkorafenib + binimetinib jämfört med den för vemurafenib. De biverkningar som rapporterades är generellt hanterbara och acceptabla för patientgruppen med hänsyn tagen till effekten.

Livskvaliteten visade sig även fördelaktig för enkorafenib + binimetinib. Då studiedesignen var öppen finns dock en osäkerhet i tolkning av resultaten av mätningarna av livskvaliteten då patienterna visste vilken behandling de fick.

² Smärta i muskler, och syftar då företrädesvis på skelettmuskulerna

³ CK: Kreatinkinias, även kallat kreatinfosfokinas

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan enkorafenib + binimetinib och jämförelsealternativet dabrafenib + trametinib har företaget inkommit med en indirekt jämförelse dem emellan. Både en naiv jämförelse och en nätverksmetaanalys (NMA) har utförts.

I nätverksmetaanalysen har vemurafenib använts som gemensamt ankare, för att jämföra resultat för OS, PFS och biverkningar. Den studie som använts av företaget för kombinationen dabrafenib + trametinib versus vemurafenib är COMBI-v [8]. I tabellen nedan redovisas företagets resultat i NMA för PFS. Företagets resultat i basecase baseras på den opublicerade siffran HR: 0,49 mellan enkorafenib + binimetinib jämfört med vemurafenib. Deras känslighetsanalys baseras på den publicerade siffran HR: 0,54 [5].

I Tabell 3 och 4 nedan redovisas företagets resultat i nätverksmetaanalysen för kombinationen enkorafenib + binimetinib versus dabrafenib + trametinib. Endast numeriska skillnader har påvisats:

Tabell 3. Resultat i skillnad i PFS enligt företagets NMA för enkorafenib + binimetinib versus dabrafenib + trametinib. Data on file.

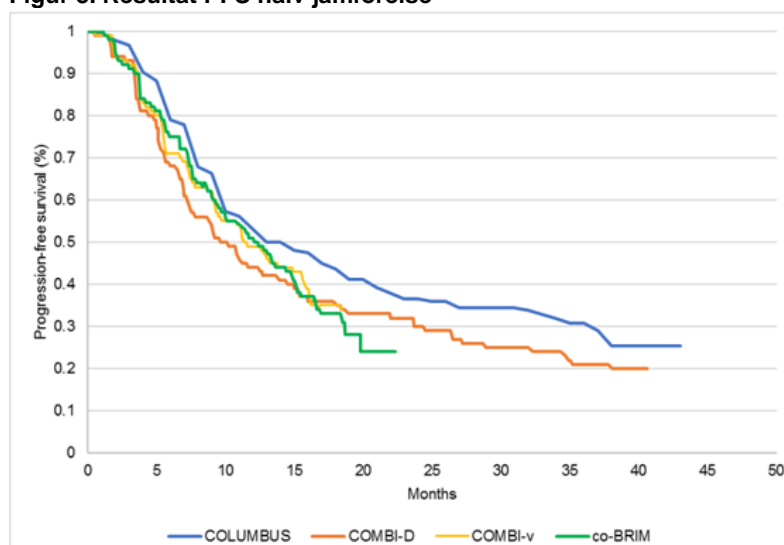
PFS	Enco+Bini 450 vs Dabra+Tram
Företagets grundscenari HR (95% CrI)	0,77 (0,57,1,04)
Företagets känslighetsanalys (Cox PH modell)	0,74 (0,54,1,00)
Företagets känslighetsanalys (Log rank)	0,80 (0,59,1,09)

Tabell 4. Resultat i skillnad i OS enligt företagets NMA för enkorafenib + binimetinib versus dabrafenib + trametinib. Data on file.

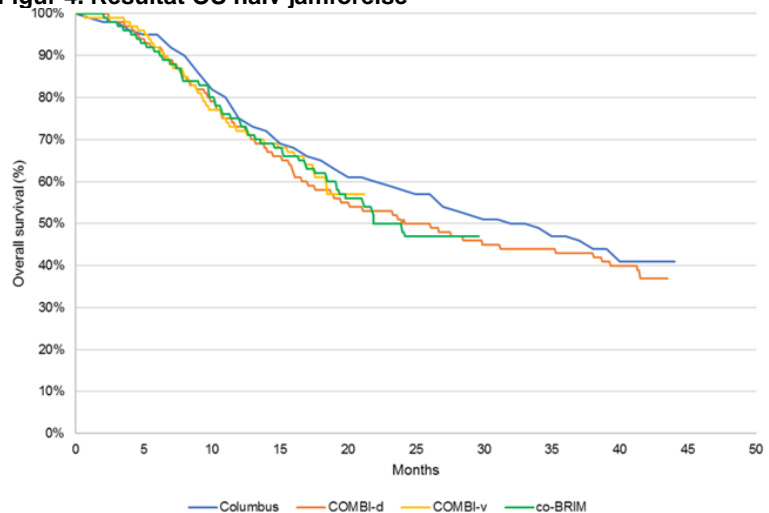
OS	Enco+Bini 450 vs Dabra+Tram
Grundscenari (OS) HR (95% CrI)	0,89 (0,65,1,23)

I Figur 3 och 4 nedan redovisas företagets naiva jämförelse för effektmåten PFS och OS hos kombinationsbehandlingarna i studierna COLUMBUS: enkorafenib + binimetinib, COMBI-v: dabrafenib + trametinib, COMBI-d: dabrafenib + trametinib och co-BRIM: cobimetinib + vemurafenib:

Figur 3. Resultat PFS naiv jämförelse



Figur 4. Resultat OS naiv jämförelse



Företaget har även gjort en indirekt jämförelse av biverkningar mellan kombinationerna med resultaten i tabell 5 nedan. Resultaten visar att biverkningar oavsett allvarlighetsgrad var numeriskt fler för kombinationen enkorafenib + binimetinib jämfört med dabrafenib + trametinib. Biverkningarna var däremot numeriskt färre för enkorafenib + binimetinib vid allvarliga biverkningar. Skillnaderna i biverkningar mellan läkemedlen var inte kliniskt signifikanta.

Tabell 5. Resultat i skillnad i biverkningar enligt företagets NMA för enkorafenib + binimetinib versus dabrafenib + trametinib

	Enco+Bini 450 vs Dabra+Tram OR (95% CrI)
Any grade ≥ 3 AEs	1,18 (0,70, 1,98)
Serious AEs	0,86 (0,52, 1,43)

Enligt EMA:s utredningsrapport för Mektovi, 2018 [7] har liknande andel biverkningar rapporterats för de båda kombinationerna.

Nedan listas de vanligaste biverkningarna för kombinationerna ur deras Produktresuméer:

Produktresumé Mekinist [9]:

De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 20 %) för trametinib i kombination med dabrafenib var: pyrexia, trötthet, illamående, frossa, huvudvärk, diarré, kräkningar, artralgi och hudutslag

Produktresumé Braftovi [4] och Mektovi [3]:

De vanligaste biverkningarna (> 25 %) hos patienter som behandlades med binimetinib administrerat tillsammans med enkorafenib var trötthet, illamående, diarré, kräkningar, näthinneavlossning, buksmärta, artralgi, förhöjt CK i blodet samt myalgi.

TLV:s diskussion

Den indirekta jämförelsen innehar stora osäkerheter, såsom osäkerhet kring justeringar av skillnader i patientkarakteristika. I figurerna för den naiva jämförelsen ovan saknas grafen för kontrollarmarna med vemurafenib respektive dabrafenib. Då är det inte känt om kontrollarmarna har jämförbara resultat mellan studierna, vilka skulle kunna bero på skillnader i patientpopulationer, ger det den naiva jämförelsen ytterligare en osäkerhet i resultaten.

Endast numeriska men inte statistiskt signifikanta effektfördelar kunde visas. Därmed gör TLV bedömningen utifrån de data som idag finns tillgängliga att det inte går att säga att den ena kombinationen (Mektovi + Braftovi) är bättre än den andra (Mekinist + Tafinlar) vad gäller behandlingseffekt eller biverkningar.

I den hälsoekonomiska analysen jämförs däremot Mektovi + Braftovi med Tafinlar. Effekten hos Tafinlar har av TLV tidigare bedömts vara jämförbar med Zelboraf⁴. Mekinist + Tafinlar har även jämförts mot Tafinlar i den kliniska studien COMBI-d. Patientgrupperna och studie-designen mellan studierna COMBI-v, COMBI-d [10] och COLUMBUS har bedömts vara jämförbara enligt EMA:s utredningsrapport för Mektovi, 2018 [7]. Säkerhetsprofilen har även av EMA bedömts vara jämförbar för dessa studier. I den hälsoekonomiska analysen gör därmed TLV en jämförelse där den kliniska effekten är hämtad från jämförelsen mot Zelboraf men där kostnaderna för Tafinlar är applicerade, se avsnitt 3.

TLV:s bedömning: Utifrån de data som idag finns tillgängliga, gör TLV bedömningen att det inte går att säga att den ena kombinationen (Mektovi + Braftovi) är bättre än den andra (Mekinist + Tafinlar) vad gäller behandlingseffekt eller biverkningar.

⁴ Ur beslut för Tafinlar, diarienummer 3953/2014

2 Hälsoekonomi

Företaget har i sin ansökan inkommit med en kostnadsnyttoanalys där Mektovi + Braftovi jämförs med Mekinist + Tafinlar. Som beskrivits i avsnitt 1.3.2 bedömer TLV att Mekinist + Tafinlar är det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV bedömer att effekten av Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar är jämförbara (se avsnitt 1.4.2). Det finns en sidoöverenskommelse för Mekinist från ärendet med diarienummer 3948/2015. Återbäringsnivån i den sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför denna information inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte genomföra en kostnadsjämförelse där kostnaderna för Mektovi + Braftovi jämförs med de faktiska kostnaderna för Mekinist + Tafinlar.

TLV gör därför en kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar genom det gemensamma jämförelsealternativet Tafinlar. På så vis kan TLV göra en bedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes Mekinist (dnr. 3948/2015).

TLV genomför även en tilläggsanalys där Mektovi + Braftovi jämförs med Zelboraf. Syftet är att publicera en uppdaterad analys för läkemedelsgruppen som bättre återspeglar verkliga kostnader och effekter för läkemedelsgruppen i dagsläget. Utifrån PFS- och OS-data som företaget kommit in med i sitt underlag, gör TLV bedömningen att behandlingens vinst för behandling med BRAF-hämmare i kombination med MEK-hämmare är högre än den som TLV fastställde i sitt grundscenario för Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar (dnr. 3948/2015). I tilläggsanalysen används företagets modell för Mektovi + Braftovi som främst bygger på den pivotala studien COLUMBUS.

2.1 Kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ

Nedan beskrivs TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar genom ett gemensamt jämförelsealternativ. TLV har tidigare använt ett gemensamt jämförelsealternativ för att genomföra en kostnadsjämförelse i utvärderingen av Kisqali mot spridd bröstcancer (dnr. 1781/2017).

2.1.1 Jämförelse av kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår

Ett sätt att ta hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns för Mekinist är att genomföra en kostnadsjämförelse med hjälp av ett gemensamt jämförelsealternativ. Kostnadsjämförelsen görs genom att uppskatta kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar mot det gemensamma jämförelsealternativet Tafinlar. Eftersom effekten av Mektovi + Braftovi bedöms vara jämförbar med Mekinist + Tafinlar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår huvudsakligen bero på skillnader i kostnader.

2.1.2 Gemensamt jämförelsealternativ

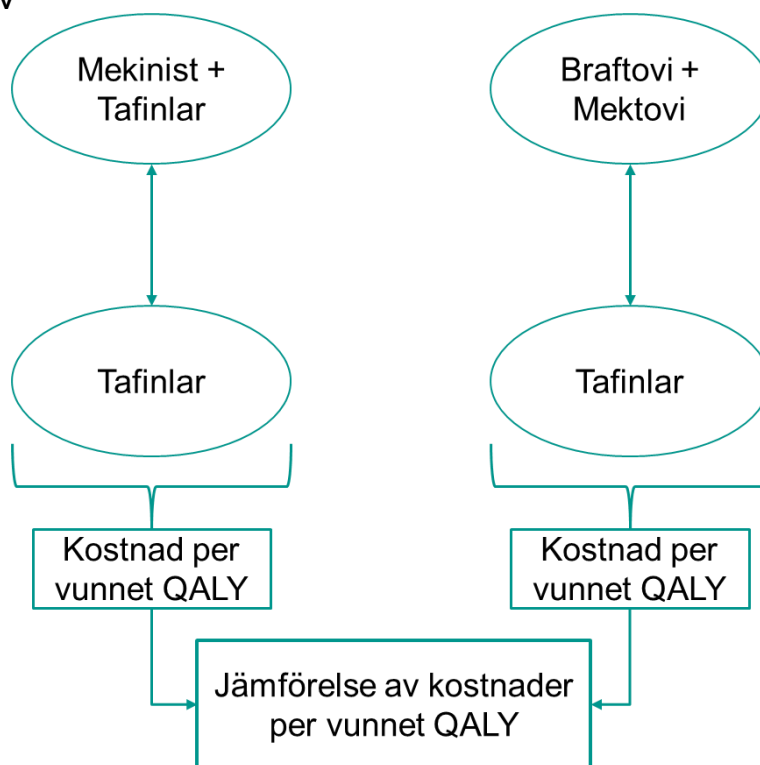
I utredning av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015) var jämförelsealternativet Tafinlar som monoterapi. Detta betyder att även Mektovi + Braftovi behöver en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot Tafinlar för att kunna jämföra Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar. Mektovi + Braftovi har dock ingen direkt jämförande studie mot Tafinlar. Däremot har Mektovi + Braftovi jämförts mot Zelboraf i studien COLUMBUS. I ärendet med diarienummer 3953/2014 bedömde TLV att Zelboraf och Tafinlar har jämförbar effekt. Baserat på detta förväntas den relativa effekten mellan Mektovi + Braftovi jämfört med Zelboraf vara jämförbar med den relativa effekt som uppnåddes i studien COLUMBUS. I jämförelsen av Mektovi + Braftovi med Tafinlar hämtas därför den kliniska effekten för båda behandlingsgrupperna från COLUMBUS-studien. TLV ersätter kostnaderna för Zelboraf med kostnaderna för Tafinlar för att både effekter och kostnader ska återspegla Tafinlar i jämförelsearmen.

2.1.3 TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen för Mektovi + Braftovi

I utredningen av Mekinist + Tafinlar uppskattades en behandlingstvinst på 0,60 kvalitetsjusterade levnadsår. TLV justerar antaganden i Mektovi + Braftovi-modellen för att behandlingstvinsten för båda kombinationerna jämfört med Tafinlar ska vara jämförbara. Syftet med detta är att jämförelsen huvudsakligen ska bygga på skillnader i behandlingstkostnader mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar.

Efter TLV:s justeringar i modellen är behandlingstvinsten för Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar 0,74. TLV anser att denna behandlingstvinst är jämförbar med den som fastställdes i TLV:s grundscenari för utvärdering av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015).

Figur 5. TLV:s kostnadsjämförelse av Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar genom ett gemensamt jämförelsealternativ



TLV:s tillvägagångssätt för att bedöma om kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar är rimlig grundar sig i hur denna kostnad förhåller sig till motsvarande kostnad för Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar.

2.2 TLV:s tilläggsanalys – Mektovi + Braftovi jämfört med Zelboraf

Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där Mektovi + Braftovi jämförs mot behandling med Zelboraf. Företagets hälsoekonomiska modell är en så kallad partitioned survival modell⁵ med tre olika stadier: progressionsfritt tillstånd, progredierat tillstånd och död. I modellen används överlevnadsdata från studien COLUMBUS.

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 55 år. Modellens tidshorisont är 44 år, vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för patientpopulationen. Även livskvalitetsvikter, dosintensitet och data över biverkningar hämtas från COLUMBUS-studien.

⁵ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modelltyp kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

Företaget antar att patienter får behandling till progression, eller maximalt tre år. Vid progression antas det att en andel patienter gå vidare till andra linjens behandling. Företaget antar samma fördelning av behandlingar i andra linjen i båda behandlingsarmarna. Uppskattningar om efterföljande behandling hämtas från företagets kliniska expert. Andra vårdkostnader som används i modellen är kostnader för biverkningar, månatliga kostnader för melanomrelaterad vård i progressionsfritt respektive progredierat stadie, samt en engångskostnad i samband med död.

TLV:s bedömning: Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar relevanta kostnader och effekter som behandling med Mektovi + Braftovi medför.

2.2.1 Klinisk effekt

I TLV:s utvärdering av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015) byggde extrapolering av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) på cirka 18-månaders Kaplan-Meier-data. I COLUMBUS-studien finns Kaplan-Meier-data som sträcker sig cirka 44 månader. I COLUMBUS visades att behandling med Mektovi + Braftovi har en statistiskt signifikant förlängd tid i PFS och OS jämfört med Zelboraf. Data indikerar även en större behandlingsvinst än det som fastställdes i underlaget för Mekinist + Tafinlar. Därför anser TLV att behandlingsvinsten för hela båda kombinationerna är högre än den från utvärderingen av Mekinist + Tafinlar.

Progressionsfri överlevnad

Extrapoleringen av PFS är indelad i två faser; Kaplan-Meier-estimat från COLUMBUS-studien används under studielängden och därefter används en parametrisk funktion med Gamma-fördelning. Enligt företaget har denna fördelning, baserat på statistiska beräkningar av goodness-of-fit (AIC och BIC), bäst passform för att extrapolera PFS.

Totalöverlevnad

Extrapoleringen av OS är indelad i tre faser. Även vid extrapolering av OS används Kaplan-Meier-estimat från COLUMBUS under studielängden. Därefter och fram till år 20 uppskattar företaget OS genom mortalitetssannolikheter som hämtas från AJCC-melanomregisterdata [11]. Dock finns det bara 10-års OS-data för den aktuella patientpopulationen. För år 11 till år 20 använder företaget därför den mortalitetssannolikhet som observerades vid år 10.

Företaget anser att OS i AJCC-registret är representativt för vårdstandarden fram till 2009, då mestadels kemoterapibehandlingar användes. För att ta hänsyn till nya och effektivare behandlingar som tillkommit sedan dess, applicerar företaget en hasardkvot som minskar risken att dö. Hasardkvoten baseras på OS i studien CheckMate 066⁶ (HR = 0,42) [12]. Genom att applicera hasardkvoten från CheckMate 066 har patienter i båda behandlingsarmarna en betydligt lägre mortalitetssannolikhet mellan cirka år 4 till år 20. Företaget anser att detta bättre återspeglar den effekt nya terapier haft på OS.

Efter år 20 extrapoleras överlevnad med mortaliteten hos den generella befolkningen som justerats upp (HR = 3,01) för att ta hänsyn till den kvarstående högre risken för dödsfall hos patienter som behandlats för metastaserat melanom.

TLV:s diskussion

TLV anser att extrapolera med Gamma-fördelning i PFS inte är kliniskt relevant då detta innebär att risken för att progrediera med tiden går mot noll. Detta leder till att andelen patienter som förblir progressionsfria överskattas. TLV väljer istället att använda Weibull-fördelning vid extrapolering av PFS vilket innebär att patienter har en ökad risk att progrediera över tid.

⁶ CheckMate-066 är en randomiserad, dubbelblindad fas 3-studie som jämförde Opdivo med DTIC hos vuxna med tidigare obehandlad metastaserande melanom.

TLV har inga invändningar mot de metoder som företaget använt för att extrapolera OS-kurvorna. TLV anser dock att det finns stora osäkerheter i modelleringen. Dessa osäkerheter ligger främst i företagets antaganden om en konstant mortalitetssannolikhet mellan år 10 och 20 samt företagets nedjustering av mortalitetssannolikheten för att ta hänsyn till nya terapier. TLV anser att det kan finnas långtidsöverlevare på grund av efterföljande behandlingar men att det är svårt att uppskatta hur stor denna grupp är samt hur lång den faktiska överlevnaden blir.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att extrapolera med Gamma fördelning inte avspeglar det som kan förväntas i klinisk verkligheten. Att extrapolera med Weibull fördelning ger enligt TLV:s bedömning en mer rimlig uppskattning av PFS.

TLV väljer att extrapolera OS med lognormal-fördelning med antagande om att patienter som överlever efter 10 år har samma förväntade överlevnad som den svenska generella befolkningen. Detta leder till att mortalitetsrisken först ökar för att sedan minska senare i modellen. Detta innebär att TLV:s grundscenari också har långtidsöverlevare, men en mindre andel jämfört med företagets extrapolering. Företagets metod att extrapolera OS presenteras som känslighetsanalys.

2.2.2 Kostnader för läkemedlet

I modellen använder företaget den relativa dos-intensiteten uppmätt i COLUMBUS istället för dosering enligt SPC. Patienter antas få behandling till progression, eller maximalt tre år. Tabell 6 nedan visar läkemedelskostnader med dosering enligt COLUMBUS-studien.

Tabell 6. Läkemedelskostnader

Läkemedel	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per månad (dosering enl. COLUMBUS)
Braftovi (450 mg dagligen)	14 439,94 kr	57 142,75 kr
Mektovi (90 mg dagligen)	24 518 kr	46 926,81 kr
Mektovi + Braftovi		104 103,24 kr
Zelboraf (1 920 mg dagligen)	14 439,94 kr	55 462,08 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter kring hur länge patienter som får Mektovi + Braftovi kommer att behandlas i klinisk praxis. Behandlingslängden är en parameter som i hög grad påverkar läkemedelskostnaden och därmed även kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Enligt TLV:s tidigare bedömning inom samma läkemedelsgrupp (dnr. 3948/2015) presenterar TLV därför sitt grundscenari som ett spann där patienter antas behandlas i maximalt två eller tre år.

3 Resultat

Enligt TLV:s kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar blir den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan [-----] och [-----] kronor för den aktuella patientpopulationen. Enligt TLV:s tilläggsanalys för Mektovi + Braftovi jämfört med Zelboraf blir den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan [-----] och [-----] kronor. TLV bedömer att behandling med Mektovi + Braftovi för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation inte är rimlig i förhållande till nyttan till det ansökta priset.

TLV:s kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar finns i stycke 4.1.1.

TLV:s grundscenario för tilläggsanalysen för jämförelsen mellan Mektovi + Braftovi och Zelboraf redovisas i stycke 4.2.2. Känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning av Mektovi + Braftovi minskar. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mektovi inom läkemedelsförmånerna från den 1 april 2019. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Mektovi. Återbäringen motsvarar cirka [--] procent av det av TLV fastställda AUP som gäller 2019-04-01 och kommer att gälla alla förpackningar av Mektovi som säljs under avtalstiden.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och regionerna bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.

Se 4.1.2. och 4.2.4. för resultat i TLV:s analyser med beaktande av sidoöverenskommelsen.

3.1 TLV:s kostnadsjämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar

I TLV:s bedömning av Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar i ärendet med diarienummer 3948/2015 uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 – 960 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Mekinist. TLV jämför denna kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med motsvarande kostnad för Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar.

3.1.1 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse utan sidoöverenskommelse

Tabell 7 visar resultaten från TLV:s scenarier utan sidoöverenskommelse för Mektovi när patienter antas stå på behandling i maximalt två respektive tre år.

I det fall patienter antas få behandling i maximalt två år uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor. Om tre års maximal behandlingslängd antas blir motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor.

Tabell 7. TLV:s scenarier i TLV:s kostnadsjämförelse

Scenarier	Mektovi + Braftovi (utan Sidoöverenskommelse)	Mekinist + Tafinlar (med sidoöverenskommelse)	Skillnad
Behandling max 2 år	[-----] kr	757 760 kr	[-----] kr
Behandling max 3 år	[-----] kr	962 387 kr	[-----] kr

3.1.2 Kostnad per vunnet QALY med sidoöverenskommelse

Med den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 703 000 – 933 000 kronor.

Tabell 8. Resultat med sidoöverenskommelsen

Behandlingskostnad efter återbäring (per månad)	Scenarier	Kostnad/QALY
[-----] kr	Behandling max 2 år	703 078 kr
	Behandling max 3 år	933 128 kr

3.2 TLV:s tilläggsanalys

I TLV:s grundscenario för tilläggsanalysen är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har i sitt grundscenario tillämpat följande:

- I scenario 1 behandlas patienter till progression eller i maximalt två år
- I scenario 2 behandlas patienter till progression eller i maximalt tre år
- Vid extrapolering av PFS används Kaplan-Meier-estimat från COLUMBUS under studielängden och därefter används en Weibull-fördelning
- Vid extrapolering av OS används en lognormal-fördelning
- Patienter som överlever efter 10 år antas ha samma förväntade överlevnad som den svenska generella befolkningen

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 9 och tabell 10 visar resultaten från TLV:s scenarier utan sidoöverenskommelse när patienter antas stå på behandling i maximalt två respektive tre år.

I det fall patienter antas få behandling i maximalt två år uppgår kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor. Om tre års maximal behandlingslängd antas blir motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor.

Tabell 9. TLV:s scenario 1, behandling max två år (utan sidoöverenskommelse)

	Mektovi + Braftovi	Zelboraf	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----]kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	2,10	1,04	1,06
Levnadsår (odiskonterade)	6,13	3,34	2,79
QALYs (diskonterade)	3,38	1,94	1,44
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

Tabell 10. TLV:s scenario 2, behandling max tre år (utan sidoöverenskommelse)

	Mektovi + Braftovi	Zelboraf	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	2,10	1,04	1,06
Levnadsår (odiskonterade)	6,13	3,34	2,79
QALYs (diskonterade)	3,38	1,94	1,44
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelse

Tabell 11 visar känslighetsanalyser där ett antal olika parametrar har ändrats jämfört med TLV:s scenario 2 (maximal behandlingstid tre år).

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser scenario 2, behandling max tre år (utan sidoöverenskommelse)

TLV:s scenario 2		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
		[-----] kr	1,44	[-----] kr
Extrapolering PFS (Fördelning)	KM + Gamma	[-----] kr	1,57	[-----] kr
	KM + konstant hasard	[-----] kr	1,45	[-----] kr
Extrapolering av OS enligt företagets grundscenario		[-----] kr	1,48	[-----] kr

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY med sidoöverenskommelse

Med den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario mellan cirka 416 000 – 572 000 kronor.

Tabell 12. Resultat med sidoöverenskommelsen

Kostnad efter återbäring	Värde i scenario	+/- kostnader	Kostnad/QALY
[-----] kr	Behandling max 2 år	[-----] kr	416 392 kr
	Behandling max 3 år	[-----] kr	572 286 kr

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i tilläggsanalysen där Mektovi + Braftovi jämförs med Zelboraf är hög. Osäkerheterna rör främst hur länge patienter som får Mektovi + Braftovi kommer att behandlas i klinisk praxis, men även överlevnaden i modellen då det är svårt att uppskatta hur stor andel av patienterna som är långtidsöverlevare samt hur lång den faktiska överlevnaden blir.

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna har TLV uppskattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 703 000 – 933 000 kronor för Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar. I TLV:s tidigare bedömning av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Mekinist + Tafinlar jämfört med enbart Tafinlar till cirka 760 000 – 960 000 kronor. Denna bedömning tog också hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Mekinist. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet bedöms vara lägre för Mektovi + Braftovi jämfört med den som TLV presenterade för Mekinist + Tafinlar.

I jämförelsen mellan Mektovi + Braftovi mot Zelboraf uppskattar TLV kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 416 000 – 572 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. De största osäkerheterna i jämförelsen rör behandlingstiden och antaganden gällande den totala överlevnaden.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostanden för Mektovi + Braftovi jämfört med Mekinist + Tafinlar eller Zelboraf är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen medför.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den brittiska myndigheten NICE rekommenderar Mektovi + Braftovi som ett alternativ för behandling av den aktuella patientpopulationen. Även NICE gör bedömningen att effekten mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar är jämförbar. Rekommendationen gäller endast då företaget tillhandahåller Mektovi + Braftovi utifrån den rabatt som man kommit överens om i Patient Access Scheme (PAS). Nivån på rabatten är sekretessbelagd [13].

4.2 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 bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 13. Priser och subvention i andra länder (AIP)



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

Kisqali (dnr 1781/2017) Gemensamt jämförelsealternativ

I januari 2018 beslutade TLV att Kisqali skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av spridd bröstcancer. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög.

Kisqali ges i kombination med en aromatashämmare (aromatas inhibitor, nedan "AI"). Företaget kom in med en hälsoekonomisk modell där Kisqali + AI jämfördes mot enbart AI. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali + AI var Ibrance + AI. TLV bedömde att effekten av Kisqali + AI och Ibrance + AI var jämförbar.

I utvärderingen av Ibrance (dnr 3686/2016) bedömde TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance + AI var enbart AI. En sidoöverenskommelse tillfördes det ärendet.

Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen är sekretessbelagd, kunde TLV inte genomföra en kostnadsjämförelse där kostnaderna för Kisqali + AI jämfördes med de faktiska kostnaderna för Ibrance + AI. TLV använde istället det gemensamma jämförelsealternativet AI vid utvärderingen av Kisqali. Eftersom båda behandlingarna (Ibrance och Kisqali) jämfördes mot AI i monoterapi, kunde slutsatser dras om kostnaden för Kisqali kunde bedömas som rimlig i förhållande till nyttan när Kisqali jämfördes mot AI i monoterapi.

I ärendet Ibrance uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance + AI jämfört mot AI till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes det ärendet.

I ärendet Kisqali uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Kisqali + AI jämfört mot AI till 880 000 kronor, med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet Kisqali. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet AI låg alltså i nivå med Ibrance.

Sammantaget bedömde TLV att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

6 Sammanvägning

Malignt melanom är en typ av cancer som utgår från melanocyter, cellerna som bildar melanin, vårt kroppsegna pigment. Vanligen uppstår malignt melanom i huden. I Sverige diagnostiseras årligen cirka 4 000 invasiva maligna melanom (melanom) i huden och ca 3 000 förstadier (in situ melanom) till sjukdomen i Sverige. Varje år avlider över 500 patienter av melanom i Sverige.

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en för tidig död.

TLV gör bedömningen att det mest relevanta jämförelsealternativet är behandling med Mekinist + Tafinlar då de är rekommenderade i vårdprogrammet för malignt melanom från maj 2018 för den relevanta patientgruppen och de ingår i högkostnadsskyddet.

I den huvudstudie (COLUMBUS) som låg till grund för godkännandet av kombinationsbehandlingen Mektovi samt Braftovi uppmättes signifikanta skillnader i progressionsfri överlevnad (PFS), totalöverlevnad (OS) samt färre biverkningar i jämförelse med Zelboraf.

Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar. Både en naiv jämförelse och en nätverksmetaanalys har utförts med Zelboraf som gemensamt jämförelsealternativ, för att jämföra resultat för OS, PFS och biverkningar.

TLV anser att det saknas data som påvisar en statistiskt signifikant skillnad mellan kombinationerna till Mektovi + Braftovis fördel. TLV antar därför att effekten mellan kombinationerna är jämförbar. TLV anser att kombinationsbehandling med Mektovi + Braftovi skulle innebära ytterligare ett behandlingsalternativ utöver Mekinist + Tafinlar för patienter med BRAF-mutation och aggressiv sjukdom.

Eftersom det finns en sidoöverenskommelse som omfattas av sekretess mellan regionerna och det företag som marknadsför Mekinist, används det gemensamma jämförelsealternativet Tafinlar för att sedan uppskatta kostnadseffektiviteten mellan Mektovi + Braftovi och Mekinist + Tafinlar.

TLV genomför även en tilläggsanalys där Mektovi + Braftovi jämförs med Zelboraf baserat på data från COLUMBUS. PFS- och OS-data från COLUMBUS tyder på att behandlingsvinsten för läkemedelsgruppen är högre än den som TLV fastställde i utredningen av Mekinist + Tafinlar (dnr. 3948/2015). TLV bedömer osäkerheten i resultaten för tilläggsanalysen som hög. Osäkerheten ligger framför allt i den modellerade överlevnaden samt i behandlingens längd.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen tillförs ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Mektovi uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s kostnadsjämförelse till 703 000 – 933 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i tilläggsanalysen uppgår till 416 000 – 572 000 kronor. Därmed bedömer TLV att kostnaden för Mektovi + Braftovi jämfört med Mekinist + Tafinlar eller Zelboraf är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen medför.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Mektovi + Braftovi ska ingå i läkemedelsförmånerna.

7 Referenser

- [1] D. J. P. Internetmedicin, Hudkliniken/Sahlgrenska Universitetssjukhuset (2018-12-03). *Malignt melanom i huden*.
- [2] R. c. Sydöst. (2018). *Nationellt vårdprogram Malignt melanom*.
- [3] EMA. (oktober 2018). *Produktresumé Mektovi*. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>
- [4] EMA. (Oktober 2018). *Produktresumé Braftovi*. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>
- [5] R. Dummer, P. A. Ascierto, H. J. Gogas, A. Arance, M. Mandala, G. Liskay, *et al.*, "Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 19, pp. 603-615, 2018.
- [6] R. Dummer, P. A. Ascierto, H. J. Gogas, A. Arance, M. Mandala, G. Liskay, *et al.*, "Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 19, pp. 1315-1327, Oct 2018.
- [7] EMA, "Assessment report Mektovi," 26 July 2018.
- [8] C. Robert, B. Karaszewska, J. Schachter, P. Rutkowski, A. Mackiewicz, D. Stroiakovski, *et al.*, "Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib," *New England Journal of Medicine*, vol. 372, pp. 30-39, 2015.
- [9] EMA. (2019-02-14). *Produktresumé Mekinist*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20130212000025&docType=6&scrollPosition=654>
- [10] G. V. Long, K. T. Flaherty, D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud, *et al.*, "Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study," *Ann Oncol*, vol. 28, pp. 1631-1639, Jul 1 2017.
- [11] G. J. Balsch CM, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, *et al.*, "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification," *Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*, vol. 27, pp. 6199-206, 2009.
- [12] L. G. Robert C, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, *et al.*, "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 320-30, 2014.
- [13] N. I. f. H. a. C. E. NICE, "Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma," 2019.

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.