

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018\_010 «Dabrafenib  
(Tafinlar) i kombinasjon med  
trametinib (Mekinist):  
Kombinasjonsbehandling av  
malignt melanom etter  
fullstendig reseksjon»

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

29-05-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlene Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tafinlar og Mekinist i henhold til ID2018\_010 «Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

### Bakgrunn

Tafinlar og Mekinist er legemidler til adjuvant behandling av melanom i stadium III med påvist BRAF V600-mutasjon i tumor. Dette er tabletter som tas daglig i ett år. Den generelle kliniske effekten ved behandling av melanom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 65 pasienter er aktuelle for behandling med Tafinlar og Mekinist hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Tafinlar i kombinasjon med Mekinist er i COMBI-AD-studien vist å forlenge tid til tilbakefall og trolig redusere risikoen for tilbakefall av melanom sammenlignet med placebo/observasjon. Studiene viser også at langtidsoverlevelsen er forbedret.

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at Tafinlar i kombinasjon med Mekinist har god effekt på tilbakefallsfri overlevelse, men at effekten på totaloverlevelse er noe mer usikker.

### Alvorlighet og helsetap

Melanom stadium III er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at melanom for denne populasjonen som i dag ikke mottar aktiv adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-14 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Tafinlar og Mekinist står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS AUP), er merkostnad for Tafinlar og Mekinist sammenlignet med kun observasjon:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■ NOK per vunnet leveår

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Tafinlar i kombinasjon med Mekinist ved adjuvant behandling av melanom vil være om lag 88 millioner NOK (maks AUP) per år i år fem. Med LIS AUP blir den årlige budsjettkonsekvensen om lag ■ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlene Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) i henhold til ID2018\_010 «Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon», og godkjent preparatomtale. Tafinlar er en BRAF-hemmer og Mekinist er en MEK-hemmer. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

### Pasientgrunnlag i Norge

Rundt 2200 nye tilfeller av melanom blir oppdaget hvert år i Norge, omtrent halvparten av disse har BRAF-mutasjon. Legemiddelverket forventer at rundt 65 pasienter er aktuelle for adjuvant behandling med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom.

### Alvorlighet og prognosetap

Melanom stadium III er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at melanom for denne populasjonen som i dag ikke mottar aktiv adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-14 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Ingen adjuvant behandling er i bruk i norsk klinisk praksis i dag, selv om Interferon alfa-2b er godkjent til bruk i pasienter som har gjennomgått fullstendig reseksjon og som har høy risiko for tilbakefall. Dagens norske retningslinjer anbefaler ingen adjuvant behandling, men heller tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III etter reseksjon for tidligst mulig å kunne oppdage eventuelle tilbakefall.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De kliniske data i den helseøkonomiske modellen kommer fra COMBI-AD-studien, en randomisert, dobbeltblindet studie som sammenligner dabrafenib i kombinasjon med trametinib med placebo. Placebo er proxy for aktuell komparator (observasjon). 3-års oppfølgingsdata er tilgjengelig, så effektdata for både tilbakefallsfri overlevelse (RFS) og totaloverlevelse (OS) kan hentes direkte fra studien. Studiedata viser at dabrafenib i kombinasjon med trametinib signifikant bedrer tilbakefallsfri overlevelse (58 % vs 39 %) og totaloverlevelse (86 % vs 77 %) sammenlignet med placebo etter 3 år.

### Sikkerhet

De mest vanlige bivirkningene rapportert i COMBI-AD (>20 %) for kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib var pyreksi (feber), uttalt trøtthet (fatigue), kvalme, frysninger, hodesmerter, diaré, oppkast, muskelsmerter (artralgi), og utslett. To av fem pasienter opplevde alvorlige bivirkninger: 26 % av pasientene i dabrafenib+trametinib-armen avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, 38 % fikk nedjustert dosen, og 66 % hadde opphold i behandlingen.

*Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- startalder endres til 60 år
- tidshorizonten endres til 30 år
- anvender RFS-data fra COMBI-AD i parametrisering og framskrivning av RFS i den helseøkonomiske modellen, for både intervensjon og komparator.
- anvender en RCS loglogistisk unrestricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for komparator.
- anvender en RCS loglogistisk restricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for intervensjonen
- anvender data fra COMBI-AD for å modellere andel LR, DR og dødsfall i modellen.
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for å modellere post-LR RFS
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for estimering av post-DR OS første 50 måneder, deretter vektet post-DR OS basert på NICE TA366, NICE TA 396 fordeling av etterfølgende behandling ved fjernmetastase i COMBI-AD

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av dabrafenib+ trametinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter kalt hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelpriiser for Tafinlar og Mekinist er maks. AUP eks mva. Per pasient. Diskonterte tall

	TAF/MEK	Observasjon	Differanse
Totale kostnader	2 059 342	845 938	1 213 403
Totale QALYs	7,89	6,96	0,93
Totale leveår	9,77	8,79	0,97
Merkostnad per vunnet QALY	1 302 078		
Merkostnad per vunnet leveår	1 245 756		

Novartis har tilbudt rabattert pris. Merkostnad for dabrafenib + trametinib per pasient sammenliknet med kun observasjon, er med denne rabatten (LIS AUP eks mva):

█ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████ NOK per vunnet leveår.

Novartis' base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Hovedforskjellen er at Novartis legger en cure-modell til grunn i framskrivning. Resultatene i Novartis' analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	TAF/MEK	Observasjon	Differanse
Totale kostnader	██████	██████	██████
Totale QALYs	9,99	8,32	1,67
Totale leveår	12,6	10,73	1,87
Merkostnad per vunnet QALY	██████		
Merkostnad per vunnet leveår	██████		

### Budsjettkonsekvenser

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib+ trametinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 88 millioner NOK (maks AUP, inkl mva) i det femte budsjettåret. Med LIS AUP blir den årlige budsjettkonsekvensen om lag ██████ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

### Legemiddelverkets totalvurdering

COMBI-AD-studien er en direkte sammenligning mellom aktiv adjuvant behandling og ingen behandling av pasienter med stadium III melanom med BRAF-mutasjon etter fullstendig reseksjon. Det er en tydelig effektfordel av behandling med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist på både tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studien har foreløpig kun 4 års median oppfølging, noe som gjør både RFS- og OS-fremdeles noe umodne, og den største usikkerheten ligger i framskrivning av OS. Resultatene er likevel konsistente ved de ulike datakuttene, noe Legemiddelverket anser som en styrke.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDSFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MELANOM .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV STADIUM III MELANOM ETTER FULLSTENDIG RESEKSJON .....	12
1.4.1 <i>Behandling med dabrafenib og trametinib (11, 12)</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
<b>3 PICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	16
3.2 INTERVENSJON .....	17
3.3 KOMPARATOR .....	18
3.4 UTFALLSMÅL .....	19
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	19
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	31
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	34
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>39</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	39
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	41
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	41

4.2	RESULTATER.....	46
4.2.1	<i>Novartis' base case-analyse.....</i>	46
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse.....</i>	46
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	47
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....</i>	48
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	49
6	OPPSUMMERING .....	50
	REFERANSER.....	51
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	54
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	58
	<i>A2.1 Budsjettkonsekvenser.....</i>	58
	<i>A2.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	58
	<i>A2.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten.....</i>	59
	<i>A2.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten.....</i>	60
	<i>A2.5 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten.....</i>	61
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	62
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	66



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2018_010 «Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon»
<b>Forslagstiller:</b>	Legemiddelverket
<b>Legemiddelfirma:</b>	Novartis
<b>Preparat:</b>	Tafinlar i kombinasjon med Mekinist
<b>Virkestoff:</b>	Dabrafenib og trametinib
<b>Indikasjon:</b>	Adjuvant kombinasjonsbehandling av melanom med påvist BRAF-mutasjon i stadium III etter fullstendig reseksjon
<b>ATC-nr:</b>	L01XE23 og L01XE25
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-06-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-10-2018
Klinikere kontaktet for første gang	26-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02-04-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-02-2019 og 27.02.2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	17.02.2019 og 04-03-2019
Rapport ferdigstilt:	29-05-2019
Saksbehandlingstid:	229 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 217 dager.
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten David Mwaura Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Marta Nyakas
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

ACJ	American Joint Committee on Cancer
AE	Adverse events/uønskede hendelser
AIC	Akaike information criterion
ALAT	Alanin aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartam aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BRAF	B-Raf Proto-Oncogen, Serine/Threonine kinase
DMFS	Distant metastasis free survival/fjernmetastasefri overlevelse
DR	distant recurrence/fjernmetastase
EMA	European Medicines Agency
HR	Hasard rate
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs
KM	Kaplan Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF
LR	Lokoregionalt (tilbakefall)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
OS	Overall survival/totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledødprotein 1
PET-CT	Positronemisjonstomografi - computertomografi
PFS	Progression free survival/progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
PR	Post recurrence/etter tilbakefall
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCS	Restricted Cubic Spline
RF	Recurrence free/utan tilbakefall
RFS	Recurrence free survival/tilbakefallsfri overleving
TTP	Time to progression/tid til progresjon

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Disse tre kriteriene vurderes i denne kostnadseffektivitetsanalysen for dabrafenib sammen med trametinib som adjuvant kombinasjonsbehandling av melanom med påvist BRAF-mutasjon i stadium III etter fullstendig reseksjon. Det finnes i dag ingen adjuvant behandling i bruk i norsk klinisk praksis. Oppdatert modell med nye priser og modellering av langtidseffekter ble mottatt 05.03.2019 fra Novartis, og denne er brukt i Legemiddelverkets analyser.

## 1.2 MELANOM

Melanom er en krefttype som oppstår i føflekker eller i pigmentceller i hud og slimhinner. Norge er i verdenstoppen i forekomst av melanom i hud, og melanom er en av kreftformene som har raskest økende forekomst i Norge. I 2017 var det registrert 2222 nye tilfeller(1), 20 ganger flere enn da Kreftforeningen startet registreringen i 1952. Den største økningen sees hos menn over 70 år; i yngre pasienter er forekomsten stabil (2). Sykdommen er mer vanlig hos menn (45,7 per 100 000) enn hos kvinner (38,2 per 100 000), og har en kumulativ risiko på henholdsvis 2,6 og 2,5 %. Prognosen for overlevelse er svært god om diagnosen blir satt tidlig (>90 %), men for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet er 5 års relativ overlevelse 22,7 % for menn og 39,4 % for kvinner. Vel halvparten av pasientene får tilbakefall, og for pasienter behandlet for stadium III-melanom skjer de fleste tilbakefall innen tre år (3).

Melanom klassifiseres etter ACJJ-kriteriene (4), og behandles kirurgisk. Ved ikke-operable og metastatiske melanom er palliativ og livsforlengende medikamentell systemisk behandling eneste alternativ. Forebygging av tilbakefall og metastaser er derfor avgjørende for å forbedre overlevelsesprognosene. Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med en BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon. Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet i forbindelse med tidligere metodevurderinger for behandling av melanompasienter i stadium III har anslått at rundt 120 pasienter i året er aktuelle for adjuvant behandling av melanom, og rundt 50 % av disse pasientene med metastatisk malignt melanom har en BRAF-mutasjon. BRAF-muterte melanom er ofte mer aggressive enn BRAF villtype melanom. Pasientene er yngre med nodulær tumorvekst, gjerne på steder uten tegn på solskader (5). Det er større risiko for hjernemetastaser ved BRAF-mutasjoner (6), og kortere overlevelse kan forventes, spesielt for stadium IV-pasienter (5-7).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen (8-10). Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for voksne pasienter med melanom stadium III. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Basert på data fra Kreftregisteret, andre metodevurderinger gjort av Legemiddelverket samt innspill fra kliniske eksperter, anslår Legemiddelverket at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen er mellom 55 og 60 år. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling der pasienter ikke får aktiv adjuvant behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 11 og 14 QALY.

## **1.4 BEHANDLING AV STADIUM III MELANOM ETTER FULLSTENDIG RESEKSJON**

### **1.4.1 Behandling med dabrafenib og trametinib (11, 12)**

- Indikasjon  
Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med en BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon. Dabrafenib og trametinib er i kombinasjon og monoterapier videre indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon.
- Virkningsmekanisme  
BRAF er et sentralt protein i MAPK-signalveien, en viktig signalvei i reguleringen av cellevekst og celledeling. Om lag halvparten av melanomtumor har en mutasjon i BRAF-genet – en BRAF V600-mutasjon. Mutert BRAF gir ukontrollert aktivering av MEK1 og MEK2 i MAPK-signalveien, som i sin tur aktiverer ERK og dermed forårsaker ukontrollert deling av tumorcellene. BRAF- og MEK-hemmere blokkerer hhv. BRAF V600 og MEK1 og MEK2, og hemmer dermed celledeling som er aktivert av MAPK-signalveien. Ved å kombinere en BRAF-hemmer med en MEK-hemmer, hemmes reaktivering av MAPK-signalveien via MEK1/2, noe som forbedrer klinisk effekt, forsinker resistensutvikling og reduserer bivirkninger av BRAF-hemming.
- Dosering  
Dabrafenib er tilgjengelig i kapselstyrkene 50 mg og 75 mg. Anbefalt dose er 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med trametinib. Trametinib er tilgjengelig i styrkene 0,5 mg og 2 mg, og anbefalt dose er 2 mg en gang daglig i kombinasjon med dabrafenib. Dosereduksjoner av et eller begge legemidler er aktuelt ved intolerable bivirkninger. Adjuvant behandling av melanom bør vare i inntil 12 måneder, eller til uakseptabel toksisitet eller tilbakefall.
- Bivirkninger  
De hyppigst rapporterte bivirkningene (>20 %) ved kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib er feber (pyreksi), uttalt trøtthet (fatigue), kvalme, frysninger, hodepine, diaré, oppkast, artralgi og utslett.

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Tidlig deteksjon av metastaser på et stadium der de kan behandles er knyttet til bedre overlevelse, og ifølge handlingsprogrammet for maligne melanomer (13) er det for pasienter med stadium III melanom etter fullstendig reseksjon skissert tett oppfølging av spesialist og hyppige kontroller, hver 3.måned i 2 år, deretter hver 6.måned i 3 år. Retningslinjer for bruk av bildediagnostikk (ultralyd, PET-CT) er under utarbeidelse, og det finnes i dag ingen internasjonale retningslinjer for kontroll og oppfølging. Interferon-alpha2b (11) er registrert i Norge til bruk som adjuvant behandling ved malignt melanom, men bivirkningene er uttalte og effekten begrenset. Pasienter i Norge tilbys derfor i dag ingen adjuvant behandling.

### **1.4.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er observasjon med jevnlig kontroll.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som inngår i den helseøkonomiske analysen, COMBI-AD (14), var hovedstudien for indikasjonsutvidelsen for kombinasjonsbehandling dabrafenib + trametinib og den påfølgende markedsføringstillatelsen av 27.08.2018. Novartis har ikke gjennomført systematiske litteratursøk, men inkluderer i modellen RFS-data fra placeboarmen i EORTC 18071 (15).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Studien COMBI-AD er relevant for denne metodevurderingen. Studien sammenliknet kombinasjonsbehandlingen dabrafenib/trametinib med placebo. Oversikt over studien vises i Tabell 3 under.

Tabell 3 Oversikt over COMBI-AD studien

	COMBI-AD
Design	Fase III Randomisert dobbeltblindet placebokontrollert (1:1) Internasjonal multisenter
Pasientpopulasjon	Pasienter $\geq$ 18 år med histologisk bekreftet BRAF positiv stadium III melanom Adjuvant kombinasjonsbehandling etter fullstendig reseksjon
Intervensjon	Dabrafenib 150 mg peroralt (kapsler) to ganger daglig i kombinasjon med trametinib 2 mg (tabletter) én gang daglig i maksimalt 12 måneder (n=438)
Komparator	Placebo (n=432)
Primære utfallsmål	Tilbakefallsfri overlevelse (RFS)
Utvalgte sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) Distant Metastases Free Survival/fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) Helserelatert livskvalitet (HRQoL) EQ5D-3L Sikkerhet

Første datakutt for analyse var 30. juni 2017, og median oppfølgingstid var da på 2,8 år. Oppdaterte analyser ble gjort 30. april 2018.

#### Pågående studier

Det er for tiden 25 studier (16) med dabrafenib i kombinasjon med trametinib i behandling av melanom som enten er aktive eller som rekrutterer pasienter. Tabell 4 oppsummerer pågående studier for kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib i adjuvant setting.

Tabell 4: Oversikt over pågående kliniske studier

<b>Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)</b>	<b>Objective of the study (patient pop., etc.)</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparator</b>	<b>Outcome</b>	<b>Starting date</b>	<b>Expected end date</b>
COMBI-APlus	An open-label Phase IIIb study to evaluate the impact on pyrexia related outcomes of an adapted pyrexia AE-management algorithm, as well as safety, efficacy and health-related outcomes in patients with resected stage III melanoma	Dabrafenib in combination with trametinib	NA	Change from BL in pyrexia related events. RFS OS	Sep. 2018	Aug. 2021
NCT02858921	A Phase II, Randomised, Open Label Study of Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF V600 Mutant Resectable Stage IIIB/C Melanoma	Sequential dabrafenib in combination with trametinib THEN pembrolizumab	1) Concurrent dabrafenib in combination with trametinib AND pembrolizumab 2) only pemrolizumab	Pathological response rate, RFS, OS, RECIST	Nov 2017	Nov 2020

#### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

COMBI-AD studien var en stor randomisert dobbeltblindet kontrollert fase III studie. Den inkluderte pasientpopulasjonen samsvarer med den som det ble søkt MT for, og er relevant for metodevurderingen. Studien er en direkte sammenligning av adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib i kombinasjon og placebo etter fullstendig reseksjon hos pasienter med BRAF-positiv stadium III melanom. Placebo representerer dagens standardbehandling i adjuvant setting i norsk klinisk praksis (observasjon). COMBI-AD er relevant for denne metodevurderingen og Legemiddelverket vurderer dokumentasjonsgrunnlaget som tilstrekkelig for å kunne vurdere den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

40–50 % av pasienter med malignt melanom har BRAF-mutasjon. BRAF-testing gjøres rutinemessig ved melanom i norsk klinisk praksis. Påvisning av BRAF-mutasjon vil ha betydning for valg av regime (13).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabell 5 viser pasientkarakteristika fra COMBI-AD-studien.

Tabell 5: Pasientkarakteristika i COMBI-AD.

Characteristic	Dabrafenib + Trametinib (n = 438)	Placebo (n = 432)
Age, year		
Median (range)	50 (18–89)	51 (20–85)
Age category, n (%)		
18-64 years	353 (81%)	359 (83%)
65-74 years	73 (17%)	61 (14%)
75-84 years	11 (3%)	11 (3%)
≥85 years	1 (<1%)	1 (<1%)
Sex, n (%)		
Male	243 (55)	239 (55)
Female	195 (45)	193 (45)
Race, n (%)		
White	432 (99)	427 (99)
Asian	6 (1)	5 (5)
BRAF mutation status, n (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K <sup>a</sup>	41 (9)	37 (9)
ECOG performance status, n (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Unknown	3 (1)	1 (<1)
Disease stage at screening <sup>b</sup> , n (%)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)
Number of positive lymph nodes, n (%)		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



Characteristic	Dabrafenib + Trametinib (n = 438)	Placebo (n = 432)
<b>Type of lymph node involvement, n (%)</b>		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
<b>Primary-tumor ulceration, n (%)</b>		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Missing	6 (1)	6 (1)
<b>In-transit metastases<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Missing	0	1 (<1)

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Alle parameterne brukt i modellen når det gjelder pasientkarakteristika er hentet direkte fra COMBI-AD.

### Legemiddelverkets vurdering

Den demografiske sammensettingen i COMBI-AD er i all hovedsak lik de som er publisert i andre studier med adjuvant behandling av melanom (15, 17, 18), med unntak av at alle pasientene i COMBI-AD har BRAF V600-mutasjon og at pasientene er litt yngre. Legemiddelverket har, etter tilbakemeldinger fra fagmiljøet, i tidligere metodevurderinger i første-linje metastatisk melanom (19-23) lagt en gjennomsnittsalder på 62 år til grunn. I adjuvant setting vil pasientene være noe yngre, og fagmiljøet anslår 55-60 år. Legemiddelverket legger derfor et intervall på 55 til 60 år til grunn i våre beregninger for prognosetap. Fordeling i sykdomsstadiene samsvarer med anslag fra kliniske eksperter og fordeling i andre studier i adjuvant setting. IIIA-populasjonen var begrenset til pasienter med lymfeknutemetastase > 1mm, og pasienter med fjernmetastaser var ekskludert. Kliniske eksperter har vurdert pasientpopulasjonen som relevant for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen i modellen, men endrer gjennomsnittsalderen til 60 år, og utforsker alderen 55 år i sensitivitetsanalyser.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Dabrafenib doseres i to daglige doser à 150 mg i kombinasjon med en daglig 2 mg dose trametinib. I adjuvant setting er maksimal behandlingstid 12 måneder, eller til uakseptabel toksisitet eller tilbakefall av sykdommen (11, 12).

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering i COMBI-AD-studien tilsvarer den som forventes brukt i norsk klinisk praksis. I studien fullførte 63 % behandling etter protokoll, dvs. 12 måneder. Av pasientene som fikk tilbakefall, fikk cirka 70 % systemisk behandling. Andelen som fikk systemisk behandling var lik i begge studiepopulasjonene, men

andelen som fikk immunterapi var høyere i dabrafenib + trametinib-armen enn placebo-armen (henholdsvis 52 % og 38 %), mens fordelingen var motsatt for målrettet terapi med BRAF- og/eller MEK-hemmere (henholdsvis 37 % og 55 %).

#### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Dosering og behandlingstid i modellen samsvarer med COMBI-AD og det som er forventet norsk klinisk praksis. I COMBI-AD opplevde 38 % av pasientene i intervensjonsarmen bivirkninger som førte til dosereduksjon. Kumulativ årlig dose var for trametinib 476,7 mg og for dabrafenib 66719,66 mg, tilsvarende henholdsvis 238 og 222 dager.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Det forventes at legemiddelkombinasjonen vil brukes som beskrevet i preparatomtalen, med dosereduksjon eller seponering ved uholdbar toksisitet/alvorlige bivirkninger. Det kan forventes at terskelen for å avbryte adjuvant behandling er lavere enn ved metastatisk sykdom, og kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet antar at behandling heller vil avsluttes tidligere enn pågå utover 12 måneder. Dosereduksjoner som observert i studien forventes å gjelde i norsk klinisk praksis også, muligens i enda større grad siden pasientene i klinisk praksis er eldre og generelt litt sykere enn studiepopulasjonen.

Legemiddelverket godtar dosering av trametinib og dabrafenib brukt i modellen.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Aktuell komparator i norsk klinisk praksis er observasjon da ingen adjuvant behandling av melanom er i rutinemessig bruk. Retningslinjene (13) sier at pasienter med stadium III melanom etter operasjon skal til kontroll hos onkolog hver 3. måned i 2 år og så hver 6. måned i ytterligere 2 år. I tillegg til kliniske undersøkelser er supplerende undersøkelser som røntgen, CT/MR/PET/UL, og blodprøvescreening aktuelle avhengig av spredningsmønster og melanomets patologi.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Komparator i COMBI-AD er placebo, som fungerer som «proxy» for observasjon. Både trametinib-matchet og dabrafenib-matchet placebo ble brukt.

#### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I modellen kan man velge å bruke data fra COMBI-AD alene, eller sammen med data fra EORTC 18071 (15). Fordi oppfølgingstiden bare er 50 måneder (2,8 år median oppfølgingstid) i COMBI-AD, er RFS-data fra EORTC 18071s placebo-arm (5,3 år oppfølgingstid) også brukt. Antagelsen om at hazard-raten for tilbakefall vil være lik i begge armene etter oppfølgingsperioden begrunnes med at det ikke ses noen opphopning av nye tilfeller i trametinib + dabrafenib-armen de to første årene etter adjuvant behandling, og at risikoen for tilbakefall reduseres over tid også uten adjuvant behandling.

### Legemiddelverkets vurdering

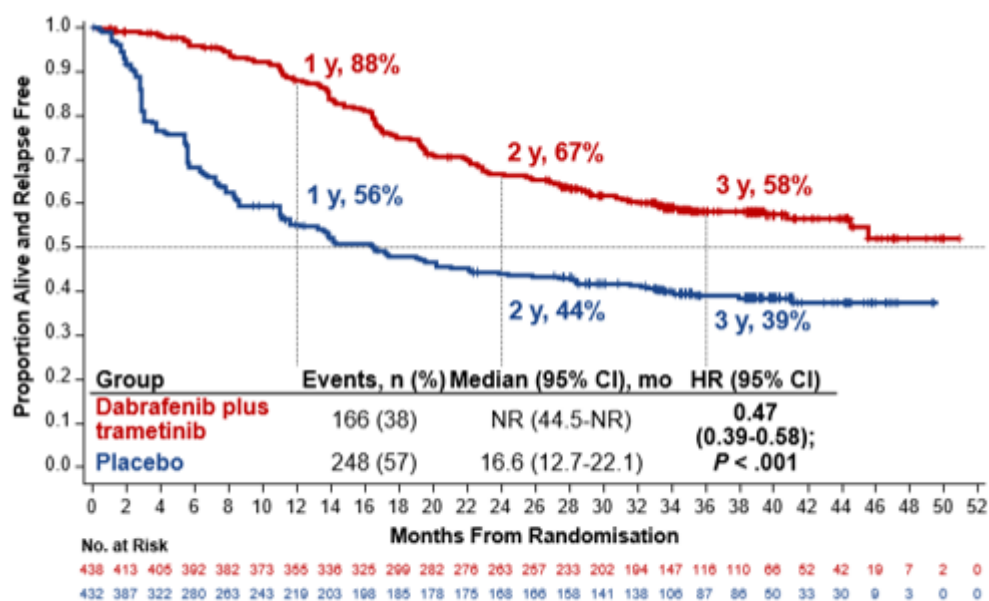
Pasientkarakteristika i placeboarmen i EORTC 18071-studien er tilstrekkelig lik den i COMBI-AD, men BRAF mutasjonsstatus er ikke tilgjengelig for pasientene i EORTC 18071-studien. Med kjent lavere risiko for tilbakefall hos pasienter uten BRAF-mutasjon, anser Legemiddelverket at bruk av COMBI-AD-data alene best gjenspeiler relevant komparator for pasienter med BRAF-mutasjon. Legemiddelverket mener komparatordata direkte fra samme studien som intervensjonsdata gir best vurderingsgrunnlag, og velger å bruke komparatordata hentet kun fra COMBI-AD studien.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved første datakutt (30. juni 2017) var ikke median RFS nådd i dabrafenib + trametinib-armen, mens median RFS var 16,6 måneder (95 % konfidensintervall (KI) 12,7-22,1 måneder) i placeboarmen i COMBI-AD studien. Statistisk signifikant forlenget RFS ble vist for dabrafenib + trametinib sammenliknet med placebo, hasard ratio (HR) 0,47 (95 % KI 0,39-0,58,  $p < 0,001$ ). Kaplan-Meier (KM) kurver for RFS er vist i figuren under.



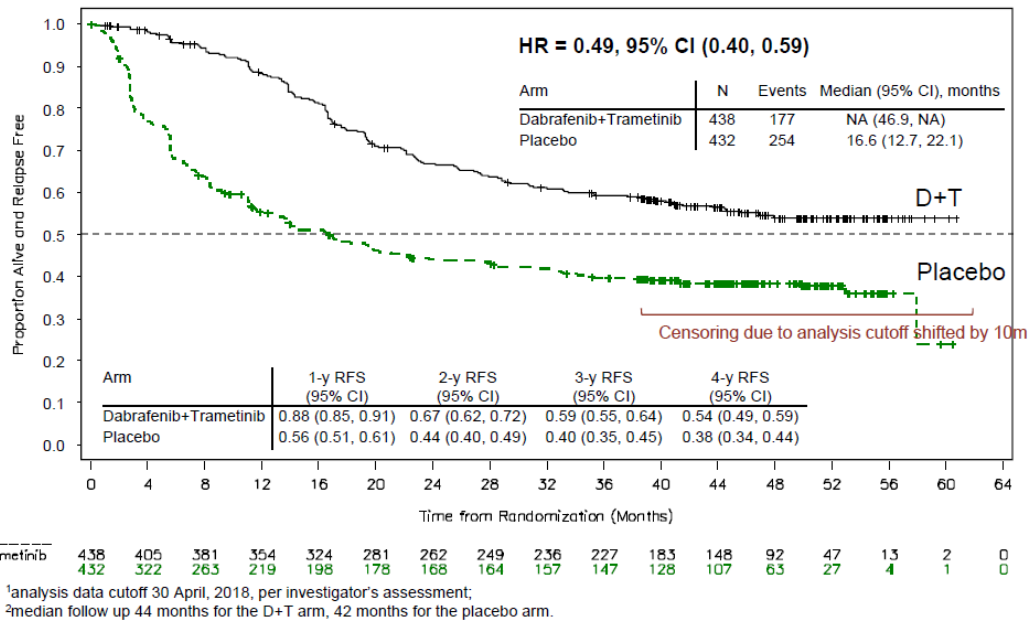
Notes: Kaplan-Meier estimate of relapse-free survival among participants who received combination therapy with dabrafenib plus trametinib and participants who received placebo. Median follow-up: 2.8 years.

Key: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; mo = months; NR = not reported.

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for RFS fra COMBI-AD, datakutt 30. juni 2017, ITT-populasjon

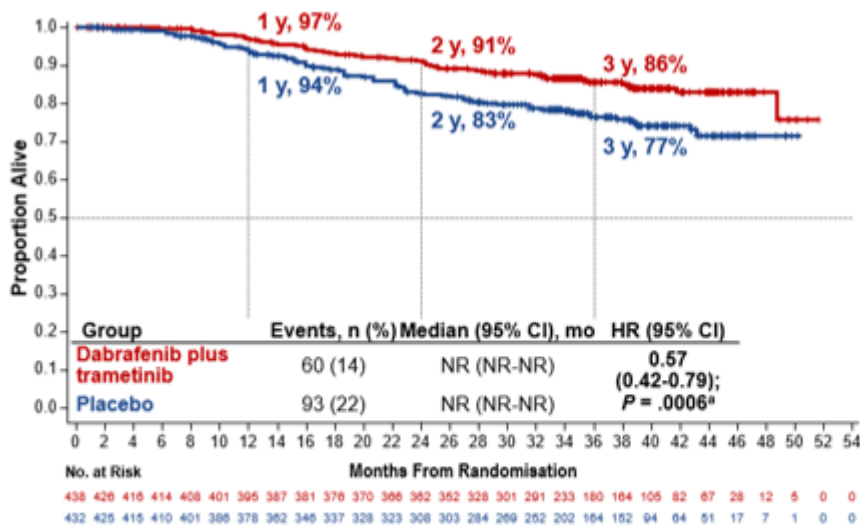
Ved siste datakutt (3. april 2018) var fortsatt ikke median RFS nådd i dabrafenib/trametinib armen, mens median var 16,6 måneder (95 % KI 12,7-22,1 måneder) i placeboarmen i COMBI-AD studien. Statistisk signifikant forlenget RFS ble vist for dabrafenib/trametinib sammenliknet med placebo, HR 0,49 (95 % KI

0,40-0,59,  $p < 0,001$ ). Resultatene fra denne analysen var konsistente med funnene ved første datakutt. RFS resultatene var også konsistente på tvers av predefinerte subgrupper. KM kurver er vist under.



Figur 2 Kaplan-Meier kurver for RFS fra COMBI-AD, datakutt 30. april 2018, ITT-populasjon

Median totaloverlevelse (OS) var ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Analyse av OS data viste en klinisk meningsfull forbedring av OS for dabrafenib/trametinib sammenliknet med placebo, HR 0,57 (95 % KI 0,42-0,79,  $p=0,0006$ ). Det var stabilt høyere overlevelse i intervensjonsarmen på alle målte tidspunkt, se figuren under.



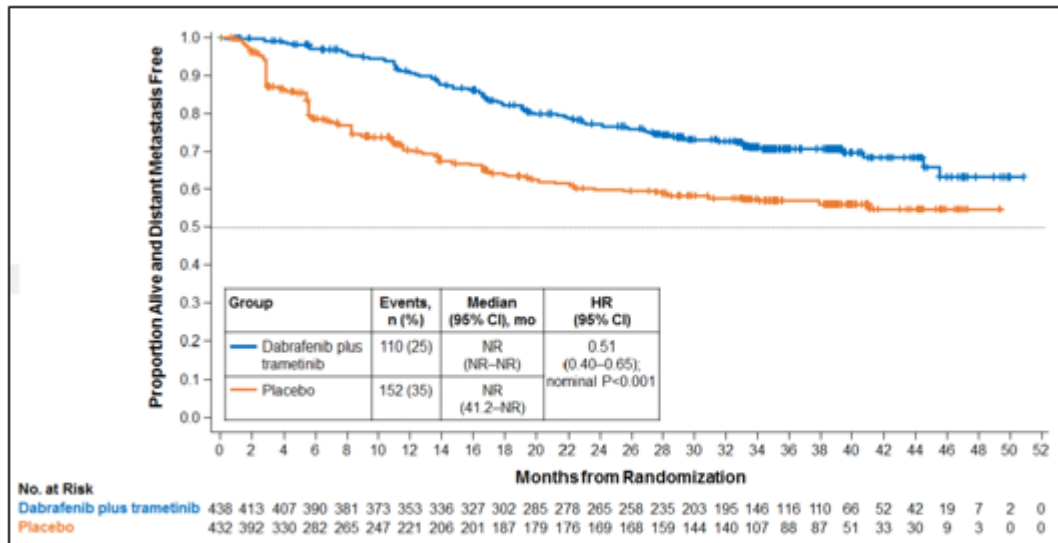
<sup>a</sup> Prespecified significance boundary (P = .000019).

Notes: Kaplan–Meier estimate of overall survival among participants who received combination therapy with dabrafenib + trametinib or placebo. Median follow-up: 2.8 years.

Key: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; mo. = months; NR = not reported.

Figur 3 Kaplan-Meier kurver for OS fra COMBI-AD, ITT-populasjon

For det sekundære endepunktet DMFS var det forlenget tid til fjernmetastaser for pasienter i dabrafenib/trametinib armen sammenliknet med placebo, som vist i figuren under.



Notes:

Kaplan–Meier estimate of distant metastasis-free survival among participants who received combination therapy with dabrafenib + trametinib or placebo. Key: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo. = months; ITT = intent-to-treat; NR = not reached.<sup>15</sup>

Figur 4 Kaplan-Meier kurver for DMFS fra COMBI-AD, ITT-populasjon

### Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen har Novartis brukt data basert på datakutt for RFS fra 30. juni 2018.

#### Tilbakefallsfri overlevelse (RFS)

For RFS var de to mulig framgangsmåter for ekstrapolering:

1. Forløpsdata fra COMBI-AD fra studieperioden (50 måneder) og ekstrapolert i hele modellens tidshorisont (50 år)
2. Forløpsdata fra COMBI-AD fra studieperioden (50 måneder) og supplert med langtids overlevelsedata fra EORTC 18071 utover studieoppfølgingstiden

Novartis har valgt å bruke studiedata fra COMBI-AD supplert med eksterne datakilder i ekstrapoleringen av langtids RFS (dvs. punkt 2 ovenfor) i sin hovedanalyse, begrunnet med at tilførsel av disse kliniske data gir en mer klinisk plausibel ekstrapolering.

Følgende funksjoner var tilgjengelig for ekstrapolering av RFS: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk, gamma, generalisert-F og restricted cubic spline (RCS). Non-mixture cure og mixture cure versjon av disse ble også undersøkt. I studieoppfølgingstiden ble tilpasning til ulike parametriske funksjoner vurdert basert på visuell tilpasning til KM data, statistisk tilpasning basert på AIC og BIC samt klinisk ekspertvurdering. To tilnærminger ble brukt; restricted og unrestricted modell, hvor distribusjon er antatt lik for både intervensjons- og komparatorarmen. Mixture cure modeller ble tilpasset med en parameter som tillot at en andel pasienter ble kurert og med tre mulige alternativer:

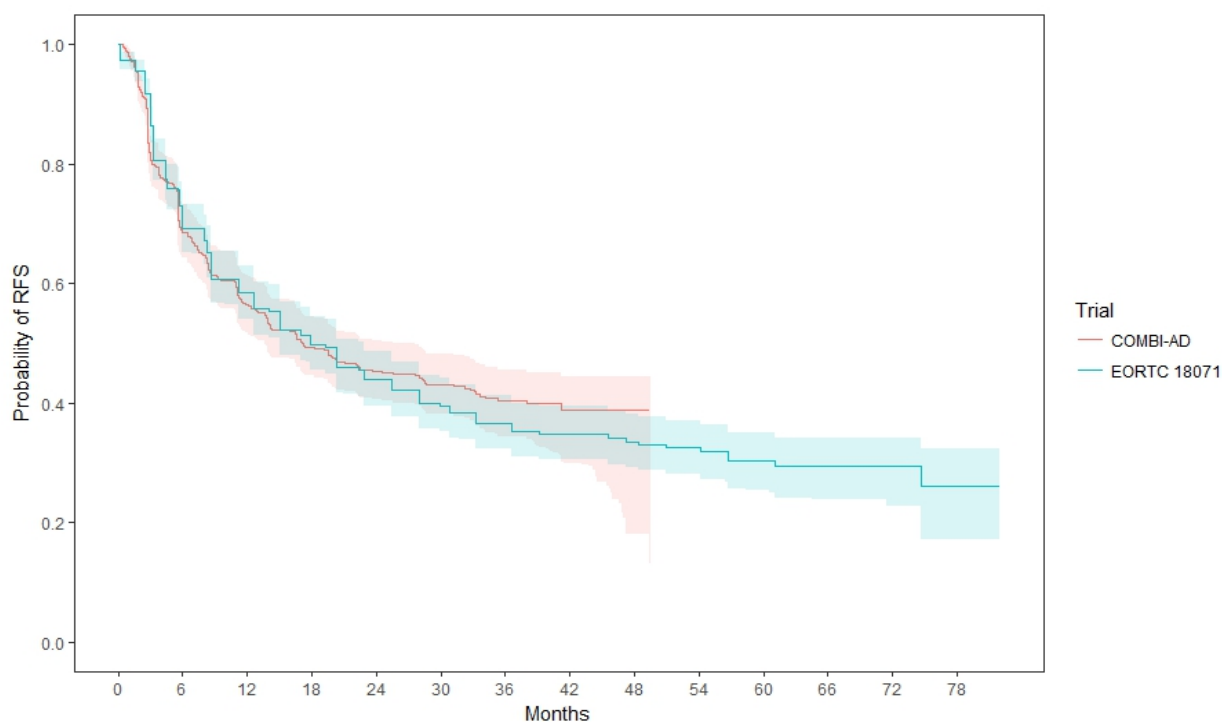
- én indikator variabel for behandlingsgruppe som varierer andel kurert (kalt mixture)
- et interaksjonsledd for behandlingsgruppe som varierer andel kurert og én enkelt parameter for baseline fordeling (kalt restricted mixture)
- interaksjonsledd for behandlingsgruppe for hver distribusjonsparameter (kalt unrestricted mixture)

Alle kombinasjonene resulterte i 37 ulike valgmuligheter for parametrisering av RFS fra oppfølgingstiden i COMBI-AD. I henhold til Novartis var 6 av de 10 best tilpassede funksjonene cure-modeller, og Novartis hevder dette viser at en cure-modell er riktig valg for RFS i adjuvant melanombehandling.

Novartis valgte, basert på visuell og statistisk tilpasning, en loglogistisk unrestricted mixture cure modell i parametrisering av RFS som antyder at behandlingen vil permanent kurere en større andel av pasientene. Kliniske eksperter som Novartis konsulterte mente denne modellen gav en nøyaktig prediksjon av RFS basert på studiedataene.

I følge Novartis anbefalte kliniske eksperter at ekstrapolering av RFS i placeboarmen utover studieoppfølgingstiden i COMBI-AD ble basert på studien EORTC 18071 (CA184029) (15) som sammenliknet adjuvant ipilimumab med placebo hos pasienter med stadium III melanom. Kliniske eksperter mente pasientpopulasjonene i de to studiene var sammenliknbare selv om BRAF status var ukjent i EORTC 18071. Novartis hevder denne antagelsen støttes av sammenlikning av placeboarmene fra

EORTC 18071 og COMBI-AD hvor konfidensintervallene overlapper til tross for en tydelig separering av kurvene ved omtrent 24 måneder.



Figur 5 RFS fra placebo-armene i COMBI-AD og EORTC 18071

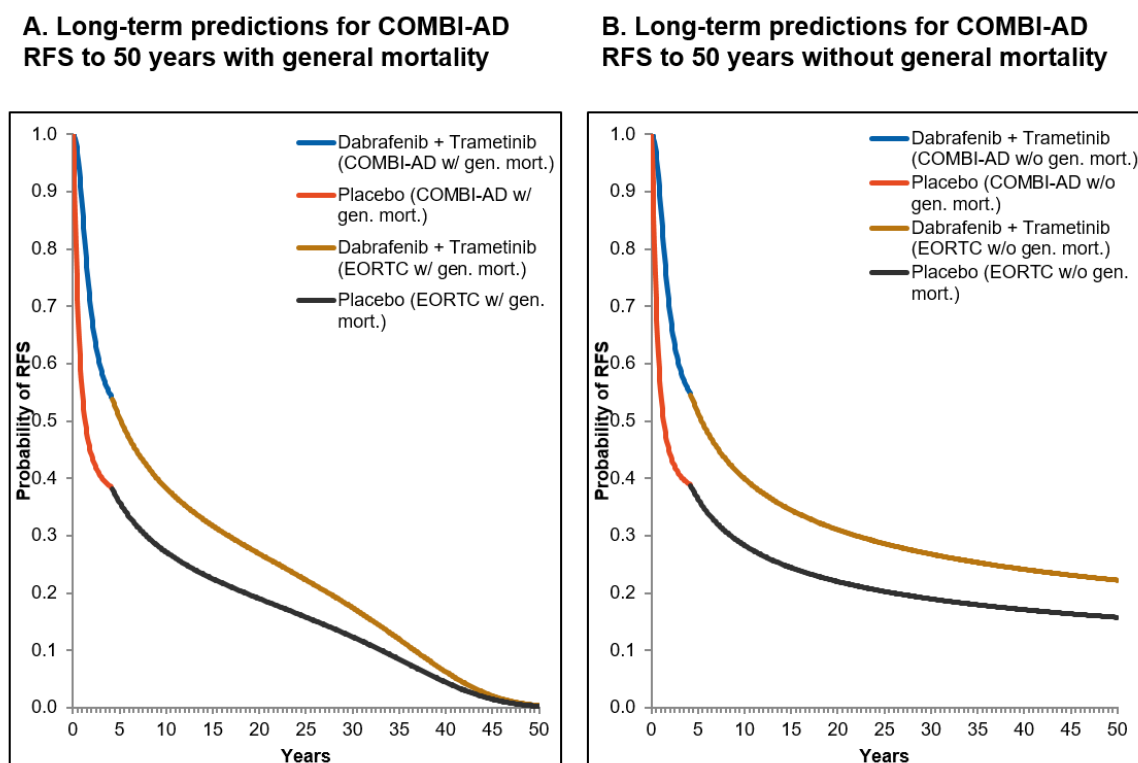
Data for RFS fra EORTC 18071 ble digitalisert og pasientdata ble simulert ved hjelp av en tilpasset variant av Guyots algoritme (24). Disse dataene ble så parametrisert og ekstrapolert.

Hasard for tilbakefall ble estimert ved å tilpasse ulike parametriske funksjoner i studieoppfølgingstiden til placeboarmen fra EORTC 18071, som hadde sju års oppfølgingstid, og deretter ble denne hasardraten anvendt på COMBI-AD RFS-data fra oppfølgingstidens (3 år) slutt, i både placebo og dabrafenib + trametinib-armene. Novartis hevder det ikke er rimelig å anta at hasard for tilbakefall er større hos pasienter som fikk dabrafenib + trametinib enn hos de som fikk placebo. Siden de fleste tilbakefall oppstår innen tre år etter reseksjon, uavhengig av adjuvant behandling, mener Novartis det er rimelig at det ikke antas økning i hasard for tilbakefall etter avsluttet behandling, men at den avtar med tiden.

Placeboarmen i EORTC 18071 ble testet tilsvarende som for RFS data fra COMBI-AD med en rekke ulike funksjoner, og basert på visuell og statistisk tilpasning samt klinisk plausibilitet, ble generalisert-F non-mixture model valgt. Disse kurvene ble så anvendt fra omtrent 50 måneder og ut tidshorizonten i modellen som ekstrapolering av COMBI-AD-data. Dette ble hevdet å være et konservativt valg da kliniske eksperter Novartis konsulterte mente langtids RFS med denne funksjonen var lavere enn forventet, mens det eneste alternativet som estimerte høyere langtids RFS var for høyt (Gompertz).

Hovedanalysen til Novartis inkluderte også aldersspesifikk dødelighet fra Statistisk sentralbyrå for å ta høyde for økt risiko for død som kommer med høyere alder (25). Novartis illustrerer dette med å vise

aldersspesifikk dødelighet basert på data fra UK, i sin langtidsprediksjon av RFS i sin hovedanalyse, se Figur 6.



Figur 6 Langtidsprediksjon av RFS fra Novartis sin hovedanalyse med (venstre) og uten (høyre) generell dødelighet.

#### Andel lokal-regionale tilbakefall (LR), fjernmetastase tilbakefall (DR) og dødsfall i RFS

Novartis antar at fordelingen av RFS hendelser (LR, DR, død) er ulik i studiens oppfølgingstid og etter. Fordelingen av RFS hendelser i studieoppfølgingstiden ble hentet direkte fra COMBI-AD og i den helseøkonomiske modellen ble pasientene som opplevde samtidig både LR og DR vurdert som DR. Nytt oppstått melanom (SPM, sekundært primært melanom) ble ekskludert. Fordeling av RFS hendelser utover COMBI-AD oppfølgingstiden ble hentet fra placeboarmen i EORTC 18071 og samme fordeling av hendelser ble antatt i begge armene. Fordelingene er vist i tabellen under.



Tabell 6 Fordeling av RFS hendelser under og etter studieoppfølgingstiden (fra Novartis' STA)

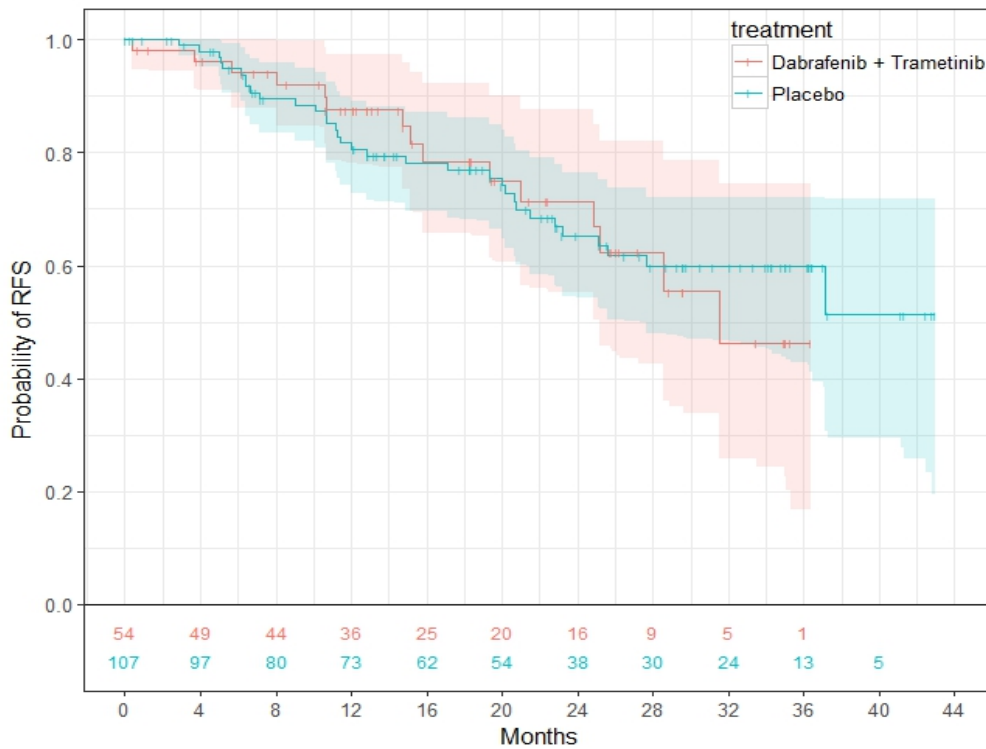
RFS event category	COMBI-AD observed period		After COMBI-AD observed period (estimated from EORTC 18071)	
	Dabrafenib plus trametinib N (%)	Placebo N (%)	Dabrafenib plus trametinib N (%)	Placebo N (%)
LR	54 (33.8)	107 (44.4)	114 (35.3)	114 (35.3)
DR	103 (64.4)	133 (55.2)	199 (61.6)	199 (61.6)
Death	3 (1.9)	1 (0.4)	10 (3.1)	10 (3.1)
Total	160 (100)	241 (100)	323 (100)	323 (100)

Note, Excludes SPM and patients with both LR and DR events were considered as DR events for purposes of economic modelling. Source:<sup>5, 21</sup>

Abbreviations: DR: distant recurrence; LR: loco-regional recurrence; RFS: relapse-free survival; SPM: second primary melanoma

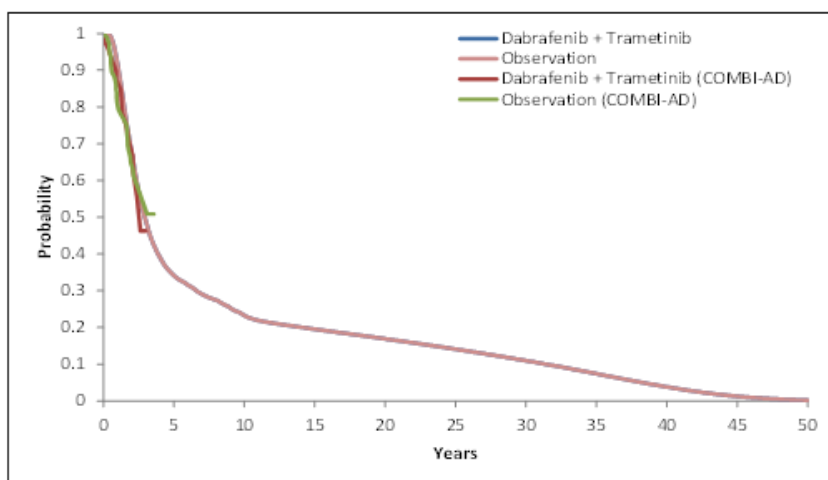
I COMBI-AD var det ikke oppfølging av pasientene etter første tilbakefall, dvs. eventuelle påfølgende tilbakefall ble ikke målt. I den helseøkonomiske modellen kunne imidlertid pasienter i LR stadium få en ny LR, DR eller død. For å anslå dette brukte Novartis en studie gjort av Salama et al (26) som viste at hasard for andre tilbakefall var høyere enn for første tilbakefall opp til 40 måneder for deretter å være omtrent like.

Data for post-LR overlevelse var tilgjengelig fra COMBI-AD. Novartis kalibrerte RFS ved hjelp av en hasard ratio slik at modellen predikerte RFS post-LR til å bli lik det som ble observert i COMBI-AD. Dette gjorde de ved å justere RFS kurven for placebo-armen med en hasard ratio som gav prediksjon av post-LR RFS lik det som ble observert i COMBI-AD. Denne hasard ratioen ble anvendt de første 50 månedene (studie perioden). Etter 50 måneder ble post-LR hasard satt lik som for RFS. Post-LR RFS kurver fra COMBI-AD krysser ved omtrent 24 måneder, noe Novartis mente kunne skyldes færre pasienter i dabrafenib + trametinib-armen sammenlignet med placebo. Figuren under viser kurver for RFS etter LR fra COMBI-AD.



Figur 7 RFS etter lokoregionalt tilbakefall i COMBI-AD (post-LR RFS)

Hasard ratioen ble variert ved en iterativ prosess til predikert post-LR RFS var nærmest mulig observert post-LR RFS. Prosessen estimerte en hasard ratio på 2,53 som betyr at risiko for tilbakefall er 2,5 ganger høyere hos de pasienten som har hatt en LR sammenliknet med de som ikke har hatt en LR. Dette er i overensstemmelse med anslag fra klinikere og Salama et al (26).



Figur 8 Kalibrert post-LR RFS versus observert post-LR RFS

Kliniske eksperter mente at andelen pasienter i stadiet LR som fikk en DR var høyere enn andelen pasienter i RFS som fikk en DR, dvs. at det er høyere risiko for en DR hvis man har hatt et lokalt tilbakefall først. Fordelingen av hendelser etter en LR ble beregnet ut fra en studie av 2 505 melanompasienter med regional lymfeknutemetastase (27) og dette ble brukt i hovedanalysen til Novartis som vist i tabellen.

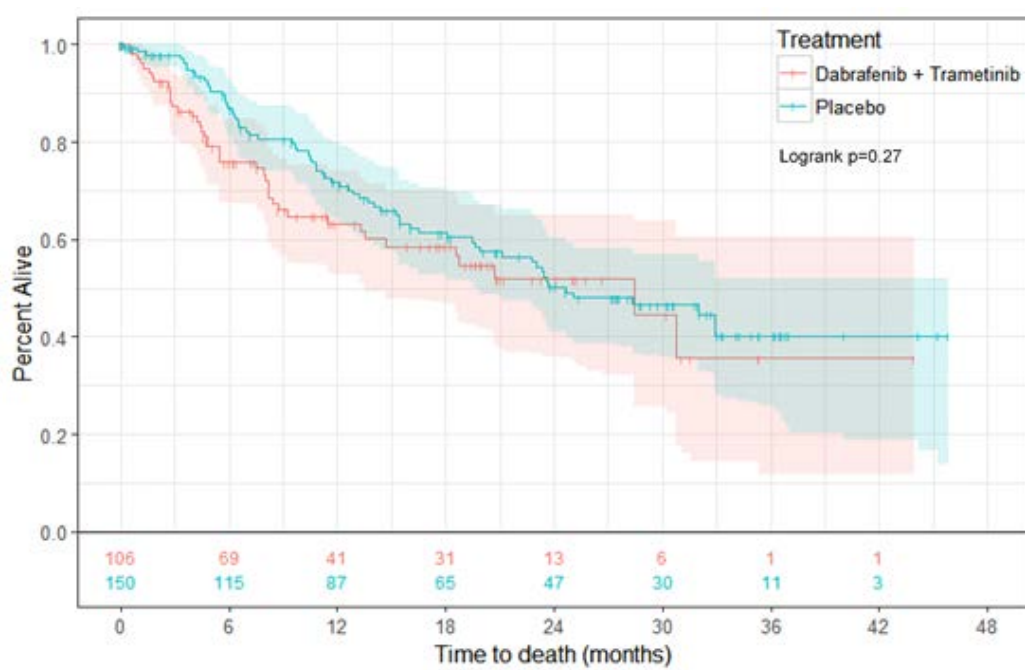
Tabell 7 Fordeling av hendelser etter en LR brukt i hovedanalysen til Novartis, kilde White et al.

Event	Number of Events	Distribution
Local/in-transit/regional	541	32.0%
Distant	1,067	63.1%
Death	83	4.9%
Total	1,691	100%

#### Totaloverlevelse etter fjernmetastase tilbakefall (Post-DR OS)

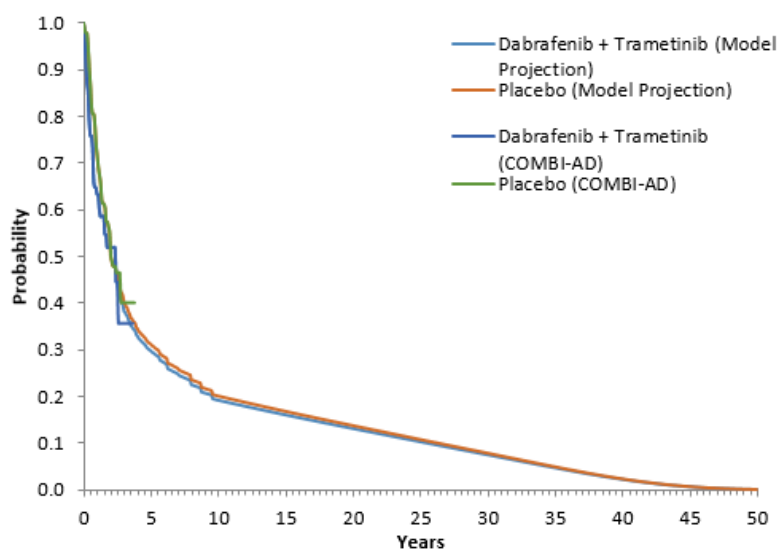
Post-DR OS fra COMBI-AD ble ikke brukt eksplisitt i modellen, men som validering for estimering av OS. Andelen pasienter i COMBI-AD som fikk systemisk anti-cancer terapi etter et tilbakefall var lik i begge armene, men det var flere pasienter som fikk immunterapi etter tilbakefall i intervensjonsarmen (56 %) enn i placeboarmen (44 %).

Post-DR OS fra COMBI-AD var ikke forskjellig mellom armene i løpet av studieoppfølgingstiden, dvs. om pasientene fikk adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib eller placebo hadde ingen betydning for overlevelsen etter en DR, som vist i figuren under. Derfor brukte ikke Novartis post-DR OS i modellen direkte per behandlingsarm, men satte inn DR som en «one-off» kostnad og nytte.



Figur 9 Post-DR OS fra COMBI-AD

En log-logistisk funksjon ble tilpasset OS-data fra COMBI-AD opp til 30 måneder. Deretter brukte Novartis en vektet hasard fra to rapporter fra NICE (TA366 pembrolizumab og TA396 dabrafenib/trametinib metastatisk melanom) (28, 29). Modellen antar at 75 % av pasientene som får behandling for DR, også vil motta andrelinjebehandling, 56 % av disse vil få immunterapi og 44 % målrettet (BRAF, MEK) behandling. Andelene ble hentet fra COMBI-AD og ble brukt til å beregne en «one-off» QALY for immunterapi og målrettet behandling ved DR. Denne forenklete tilnærmingen til modellering av post-DR OS ble vurdert plausibelt av kliniske eksperter Novartis hadde kontakt med. Flere ulike antagelser og ekstrapoleringer var tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen, men Novartis mener post-DR OS har liten innvirkning på kostnadseffektiviteten.



Abbreviations: OS: overall survival. Source: Analysis of COMBI-AD patient-level data, TA366 and TA396

Figur 10 Post-DR OS, modell estimat og kurver fra COMBI-AD

### Legemiddelverkets vurdering

COMBI-AD studien er en stor, dobbeltblindet direkte sammenliknende studie mot relevant komparator i norsk klinisk praksis. Dette er en styrke. Data for det primære endepunktet RFS er umodne for intervensjonsarmen, men analyser ved to ulike tidspunkt viser konsistente resultater for RFS. Det finnes også data for OS fra studien som viser økt OS for pasienter i intervensjonsarmen med tydelig separasjon av OS kurvene for de to behandlingsarmene. Dette vurderes som en styrke selv om OS dataene er svært umodne og gevinsten i form av økt langtidsoverlevelse er usikker.

Legemiddelverket mener effektdata fra denne studien skal brukes i den helseøkonomiske modellen for parametrisering og framskrivning av effektdata. Framskrivning av effektdata gir alltid usikre estimater, men usikkerheten reduseres noe når relativ effekt er fra direkte sammenliknende studier.

### Tilbakefallsfri overlevelse (RFS)

Novartis valgte å bruke RFS-data fra COMBI-AD for de første 50 månedene for deretter å bruke placeboarmen fra en annen studie, EORTC 18071. Novartis grunngir ikke hvorfor det å bruke data fra en annen studie skal gi mer presis RFS-prediksjon enn direkte sammenliknende data utover det at kliniske eksperter hadde anbefalt dette og at konfidensintervallene (KI) for placeboarmene fra COMBI-AD og EORTC 18071 overlapper, og de er derfor ikke signifikant forskjellig. Legemiddelverket er ikke enig i dette fordi:

- Dabrafenib/trametinib er målrettet behandling ved BRAF V600E/K mutasjon, og i EORTC 18071 studien som Novartis bruker, er BRAF-status ukjent. Så lenge BRAF-status er ukjent, kan man ikke anta at placeboarmene i de to studiene er sammenliknbare (5-7, 30).
- COMBI-AD er en direkte sammenliknende studie mot relevant komparator, mens Novartis har gjort en naiv ujustert sammenlikning som er beheftet med betydelig bias når de bruker komparatordata fra EORTC 18071.
- Det er punkttestimatet (HR) og ikke konfidensintervallet (KI) som brukes som mål for relativ effekt i modellen, og som figur 6 over langtidsprediksjon viser, blir det en tydelig knekk ned og dårligere RFS i placeboarmen ved 50 måneder når en bruker denne tilnærmingen. Placeboarmen underestimeres dermed relativt til intervensjonsarmen.

Novartis argumenterer for bruk av cure-modell fordi blant de 37 ulike valgmulighetene var det cure-modeller som gav best statistisk tilpasning (6 av de 10 best tilpassede). Legemiddelverket mener imidlertid at bruk av cure-modeller skal begrunnes ved å vise at langtidsoverlevelsen når et platå slik at kurering faktisk kan antas. Slike data finnes foreløpig ikke for adjuvant melanombehandling, og dataene fra COMBI-AD er for umodne og har for kort oppfølgingstid til å anta dette. Legemiddelverket mener derfor at tilgjengelige kliniske data ikke støtter valg av en cure-modell i dette tilfellet.

Legemiddelverket ba om muligheten til å velge flere funksjonelle tilpasninger enn det som opprinnelig var tilgjengelig i modellen og dynamiske kurver som viste hvordan parametriseringen var tilpasset KM data fra COMBI-AD. Legemiddelverket valgte parametrisering og framskrivning av RFS på følgende måte:

- Basert på statistiske kriterier (AIC og BIC) var restricted cubic spline loglogistisk unrestricted funksjon (RCS Llog U) best tilpasset COMBI-AD
- For placeboarmen gav RCS Llog U 5 års RFS samt 5 og 10 års OS på hhv. 34,7 %, 61,2 % og 45,4 %. Dette er i god overenstemmelse med historiske data fra EORTC 18071 (5 års RFS 30,3 %) og Kreftregisteret og SEER databasen hvor 5 års OS er 62,7 % (31, 32).
- RCS Llog U gav også god visuell tilpasning til KM data fra COMBI-AD for placeboarmen
- KM data for intervensjonsarmen har en form som gjorde det vanskelig å tilpasse en fullparametrisk kurve, og valg av samme funksjon som for placebo gav en ikke-plausibel kryssing av kurvene.
- KM data fra COMBI-AD ble brukt direkte med en parametrisk hale for framskrivning.
- For å unngå kryssing ble en RCS Llog restricted kurve valgt (antar proporsjonal hasard ift placebo kurven)

### Andel lokal-regionale tilbakefall (LR), fjernmetastase tilbakefall (DR) og dødsfall i RFS

Fordelingen av RFS hendelser i studieoppfølgingstiden ble hentet direkte fra COMBI-AD og i den helseøkonomiske modellen ble LR og DR som var oppdaget samtidig slått sammen til DR.

Fordeling av RFS hendelser utover COMBI-AD oppfølgingstiden ble imidlertid hentet fra placeboarmen i EORTC 18071 (33) og samme fordeling av hendelser ble antatt i begge armene i firmaets hovedanalyse. I COMBI-AD var andelen DR og dødsfall høyere i dabrafenib/trametinib armen sammenliknet med placeboarmen. Så selv om totalt antall hendelser var lavere vil dette gi dårligere resultat for dabrafenib/trametinib sammenliknet med placebo. Ved å bruke fordelingen fra placeboarmen til EORTC 18071 blir andelen like for de to armene, men dette er det ikke støtte for i studiedataene fra COMBI-AD. Disse viser at andel LR er lavere mens DR og dødsfall er høyere i dabrafenib/trametinib sammenliknet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn, men fordelingen estimert fra EORTC 18071 er like usikker og ikke nødvendigvis overførbar da denne er fra en annen pasientpopulasjon. Fordelingene er vist i Tabell 6.

Legemiddelverket velger derfor å bruke data fra COMBI-AD for å modellere andel LR, DR og dødsfall i modellen.

Data fra COMBI-AD (Figur 7) gir ingen indikasjon på at det er forskjell i RFS etter lokoregionale (LR) tilbakefall mellom intervensjonsarmen og placeboarmen. Derfor valgte Legemiddelverket å anvende data fra placeboarmen for å modellere post-LR RFS i begge armene i modellen.

### Totaloverlevelse etter fjernmetastase tilbakefall (Post-DR OS)

Novartis hevder at de anvender en forenklet tilnærming for modellering av OS, siden de setter inn post-DR OS som en «one-off» beregnet kostnad og nytte. Novartis hevder også at dette er rimelig fordi post-DR OS fra COMBI-AD ikke var signifikant forskjellig mellom de to behandlingsarmene. Legemiddelverket mener det ser ut som om placebopasientene faktisk har bedre post-DR OS, men det er få pasienter i denne fasen og resultatene usikre. Legemiddelverket bruker post-DR OS fra placeboarmen i COMBI-AD for modellering av både intervensjonsarmen og placeboarmen i modellen de første 50 månedene (oppfølgingstiden i COMBI-AD). I perioden 50 måneder og ut tidshorizonten aksepterer Legemiddelverket Novartis sitt valg av funksjon. Andre funksjonsalternativer for dette segmentet har ingen betydning for modellens resultat.

### Legemiddelverkets totalvurdering av effektdata i den helseøkonomiske modellen

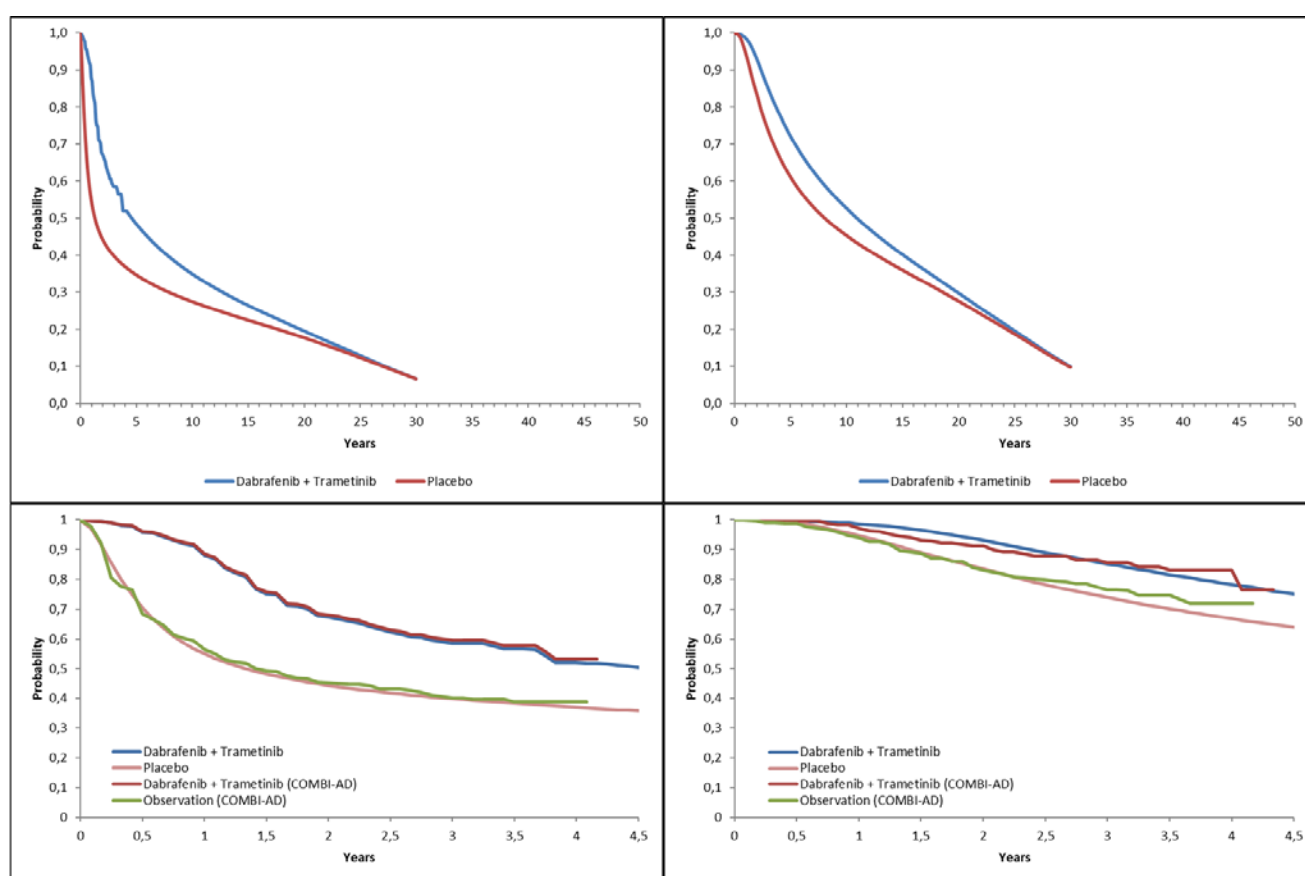
Anvendelse av data fra andre studier slik Novartis gjør, gir ikke et sikrere estimat. Det finnes direkte sammenliknende data fra COMBI-AD og Legemiddelverket velger derfor å bruke disse dataene i modellen.

Legemiddelverket endrer til følgende:

- anvender RFS-data fra COMBI-AD i parametrisering og framskrivning av RFS i den helseøkonomiske modellen, for både intervensjon og komparator.
- anvender en RCS loglogistisk unrestricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for komparator.
- anvender en RCS loglogistisk restricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for intervensjonen

- anvender data fra COMBI-AD for å modellere andel LR, DR og dødsfall i modellen.
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for å modellere post-LR RFS
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for estimering av post-DR OS første 50 måneder, deretter vektet post-DR OS basert på NICE TA366, NICE TA 396 fordeling av etterfølgende behandling ved fjernmetastase i COMBI-AD

Figuren under viser resultatet av Legemiddelverkets kurvetilpasninger i modellen.



Figur 11 Resultater av Legemiddelverkets valg for parametrisering og framskrivning av RFS (til venstre) og OS (til høyre)

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger ble registrert i perioden fra første dose til 30 dager etter siste dose, og de mest vanlige bivirkningene rapportert i COMBI-AD (>20 %) for kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib var pyreksi (feber), uttalt trøtthet (fatigue), kvalme, frysninger, hodesmerter, diaré, oppkast, muskelsmerter (artralgi), og utslett. De vanligste bivirkningene er listet i Tabell 8. Alvorlige bivirkninger (grad 3 eller 4) var mer vanlig i dabrafenib+trametinib-armen enn placebo-armen (41 vs. 14 %), og de

hyppigste grad 3/4 bivirkningene var hypertensjon, pyreksi og fatigue. Tjueseks prosent av pasientene i dabrafenib+trametinib-armen avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, 38 % fikk nedjustert dosen, og 66 % hadde opphold i behandlingen. I placebo-armen var de tilsvarende andelene 3, 3 og 15 %.

Tabell 8: Vanlige bivirkninger i COMBI-AD (tabell fra Novartis' STA)

AEs, n (%)	Dabrafenib plus trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Any adverse event	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Pyrexia	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (<1)
Fatigue	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (<1)
Nausea	172 (40)	4 (<1)	88 (20)	0
Headache	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Chills	161 (37)	6 (1)	19 (4)	0
Diarrhoea	144 (33)	4 (<1)	65 (15)	1 (<1)
Vomiting	122 (28)	4 (<1)	43 (10)	0
Arthralgia	120 (28)	4 (<1)	61 (14)	0
Rash	106 (24)	0	47 (11)	1 (<1)
Cough	73 (17)	0	33 (8)	0
Myalgia	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
Elevated alanine aminotransferase	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Influenza-like illness	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
Elevated aspartate aminotransferase	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Pain in extremity	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Asthenia	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Peripheral oedema	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Dry skin	55 (13)	0	32 (7)	0



AEs, n (%)	Dabrafenib plus trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Dermatitis acneiform	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Constipation	51 (12)	0	27 (6)	0
Hypertension	49 (11)	25 (6)	35 (8)	8 (2)
Decreased appetite	48 (11)	2 (<1)	25 (6)	0
Erythema	48 (11)	0	14 (3)	0

### Innsendt modell

Novartis har i modellen inkludert kostnader for bivirkninger av grad 3/4 med en forekomst på over 5 %, se Tabell 9. Det antas at bivirkninger av grad 3 kan behandles hos fastlege mens bivirkninger av grad 4 behandles på sykehus.

*Tabell 9: Bivirkninger inkludert i modellen (fra Novartis' STA)*

Adverse reaction outcome	Used in the model
Pyrexia grade 3	5.1% (for intervention), 0.5% (for control)
Pyrexia grade 4	0.2% (for intervention), 0% (for control)
Hypertension grade 3	5.7% (for intervention), 1.9% (for control)
Hypertension grade 4	0%

Modellering av nyttetap på grunn av bivirkninger er omtalt i kapittel 3.4.3.

### Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningsprofilen i COMBI-AD er ikke vesentlig forskjellig fra bivirkningsprofilene i de andre dabrafenib-trametinib-studiene, men det er flere som avslutter behandling grunnet bivirkninger. Novartis har bare inkludert bivirkninger som regnes for alvorlige (grad 3 eller 4), som forventes å måtte behandles av helsevesenet, og som i studien hadde en forekomst på over 5 %. Inkluderte bivirkninger er dermed begrenset til feber (pyreksi) og hypertensjon. Forhøyete leververdier (ALAT og ASAT) var registrert for 4 % av pasientene i intervensjonsarmen, det samme er trøtthet. Selv om disse bivirkningene kan forventes å reverseres med dosereduksjon, vil det likevel kunne antas kostnader knyttet til behandling, målinger og oppfølging. Dessuten har Legemiddelverket i andre metodevurderinger av adjuvant behandling inkludert bivirkninger med lavere forekomst, siden pasienter på adjuvant behandling regnes som friskere og vil påvirkes i større grad av bivirkninger enn pasienter som også sliter med sykdomssymptomer. Legemiddelverket anser det som en svakhet i modellen at kun > 5 % grad 3 eller 4 bivirkninger ble hensyntatt i modellen, men mener allikevel at det er lite sannsynlig at inkludering av flere bivirkninger

med forekomst som var under 5 % ville hatt vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar bivirkningene brukt i modellen.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet for tre av de fire helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen (RFS på og av behandling, og LR) ble innhentet direkte fra pasientene i COMBI-AD ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-3L. Nyttevektene ble derivert gjennom en regresjonsanalyse ved hjelp av en generalisert estimeringsmodell (GEE – Generalized estimation model på pasientnivå).

Data fra COMBI-AD for helsetilstanden DR ble ikke benyttet i modellen. Novartis har istedenfor valgt å benytte DR nytteverdier basert på estimerer rapportert i to vurderinger av metastatisk melanom (TA366 og TA396) gjort av NICE (28, 29). Disse verdiene er deretter vektet basert på andel pasienter som fikk enten immunterapi (44 %) eller dabrafenib i kombinasjon med trametinib (56 %) post-DR i COMBI-AD, og så «poolet» for bruk som en «One-off» QALY i modellen. One-off QALY brukes ved inngangen til DR helsetilstanden.

Nyttevektene er verdsatt med UK-tariffer.

Tabell 10: One-off QALY benyttet som Novartis basecase i modellen

One off QALY DR helsetilstand		Used in the model
DR Targeted therapy	3,44 QALY Andel pasienter fra COMBI-AD (56 %)	3,23 one-off QALY (0,56*3,44 +0,44*2,96)
DR Immunotherapy	2,96 QALY Andel pasienter fra COMBI-AD (44 %)	

For å validere nytteverdiene brukt i modellen utførte Novartis i november 2017 et systematisk litteratursøk for å identifisere publiserte livskvalitetsstudier med aktuelle pasientpopulasjon dvs. adjuvant behandling av avansert melanom stadium IIIA, B og C, eller stadium IV pasienter med en BRAF V600E eller V600K mutasjon. Følgende kriterier (Tabell 11) og databaser (Tabell 12) ble benyttet

Tabell 11: Kriteria brukt for inklusjon/eksklusjon

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Patients aged over 13 with advanced resected stage III/high-risk and stage IV melanoma	Children under 13
	Subgroup data by BRAF status and lymph node involvement.	Patients with stage I or II

	Studies of mixed populations (e.g. populations not limited to stage III melanoma) were only eligible if they reported data separately for the eligible population.	
Intervention	Any intervention	None
Comparator	Any comparator	None
Outcomes	EuroQol five dimensions (EQ-5D) data (both EQ-5D 3L and EQ-5D 5L);	None
	Short-Form (SF)-6D;	
	15D;	
	Health Utilities Index HUI;	
Study design	Economic evaluations (cost effectiveness analyses, cost-utility analyses, cost-benefit analyses);	Case report
	HTAs;	Case series
	Published models;	Non-RCTs
	RCTs;	
Limites	Any country	Comments
		Letters
		Editorials

Tabell 12: Databaser som ble brukt i litteratursøket

<b>Database / information source</b>
MEDLINE, MEDLINE In-Process and MEDLINE(R)
Embase
EconLit
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
Health Technology Assessment (HTA)
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
LILACS
SchARRHUD
Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry

Kun en studie (34, 35) ble vurdert som relevant og egnet for modellen gitt aktuell pasientpopulasjon. Novartis mener at resultatene for pasientpopulasjonen fra Europa (UK) er i samsvar med nytteverdiene fra COMBI-AD (se Tabell 13).

Tabell 13: Oppsummering av resultatene fra Middleton et al 2016 og 2017

Disease state	Mean (34, 35)
Adjuvant treatment without toxicity	
Overall	0.89
UK	0.840
Australia	0.942
Induction treatment	
Overall	0.878
UK	0.845
Australia	0.914
No treatment	
Overall	0.855
UK	0.837
Australia	0.875
Recurrence with long-term survival	
Overall	0.737
UK	0.703
Australia	0.774
Recurrence	
Overall	0.62
UK	0.581
Australia	0.662

### Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene som inngår i modellen er hovedsakelig basert på EQ-5D-data innhentet fra COMBI-AD, bortsett fra i stadiet DR-post progresjon, se over. Nyttvektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under.

Tabell 14: Nyttvekter brukt i Novartis sin basecase

Health-related quality of life (HRQoL) outcome	Used in the model (95 % KI)	Documentation
RFS on active treatment	0.85 (0,8426 – 0,8653)	Basert på statistiske modeller tilpasset COMBI-AD
RFS no active treatment	0.87 (0,8601 – 0,8786)	Basert på statistiske modeller tilpasset COMBI-AD
LR	0.84 (0,8100 – 0,8616)	Basert på statistiske modeller tilpasset COMBI-AD
DR	3.23 QALY (one-off value)	En poolert nytteverdi basert på NICE appraisal TA396 (Taf/MEK-unresectable metastatisk melanom, og TA366 Keytruda-avansert melanom), og en vektning av andel pasienter som fikk TAF/MEK post DR fra COMBI-AD

Den helseøkonomiske modellen inneholder også nyttetap knyttet til pasientenes alder og kjønn basert på UK populasjonsdata. Dette er basert på en regresjonsalgoritme publisert av Ara et al 2010 (36), som er en lineær regresjonsmodell som estimerer nyttetap basert på pasientenes alder, kvadratet av alder, og kjønn. Følgende formell er brukt i beregning av aldersrelatert nytteverdier:

$$EQ-5D \text{ nytteverdier} = 0.9508566 + 0.0212126 * \text{menn} - 0.0002587 * \text{alder}_{\text{år}} - 0.0000332 * \text{alder}_{\text{år}}^2$$

Tabell 15 viser nytteverdiene basert på regresjonsmodellen.

Tabell 15: nytteverdiene basert på regresjonsmodellen **Feil! Ugyldig kobling.**

Nyttetap som følge av grad 3 eller 4 bivirkninger er ikke beregnet direkte i modellen. Novartis mener at nyttetapet er implisitt inkludert gitt at nytteverdiene brukt i modellen er hentet direkte fra COMBI-AD studien. Videre åpner modellen for å legge inn nyttetap i LR stadium, men kun hvis "one-off QALY-verdien" for DR stadiet velges bort. Novartis mener at denne tilnærmingen er hensiktsmessig gitt at utfallene knyttet til DR er i hovedsak nedstrøms-effekt relatert til effekten av å behandle metastaser, noe som ikke vurderes i denne metodevurderingen. Videre mener Novartis at enkelte data om post-tilbakefall (etterfølgende behandlinger) som ble samlet inn i COMBI-AD er ufullstendige og utilstrekkelige til å eksplisitt og robust modellere resultatene (kostnader og QALYs) med hver potensiell behandling uten å måtte bruke antagelser basert på begrenset klinisk bevisdatagrunnlag.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at nyttevektene brukt i modellen i hovedsak er hentet direkte fra hovedstudien COMBI-AD. Nyttevektene for helsetilstanden DR post-progresjon i modellen er en «one-off» poole QALY-verdi basert på to metodevurderinger gjort av NICE, og en vektet gjennomsnitt av andel pasienter som fikk enten immunterapi eller TAF/MEK som etterfølgende behandling i COMBI-AD. Legemiddelverket foretrekker i utgangspunktet data hentet direkte fra hovedstudien, men er enig med Novartis når det gjelder at bruk av en «one-off» QALY-verdi forenkler modellen og reduserer behovet for å gjenopprette en rekke metastatiske modeller basert på utilstrekkelige datagrunnlag. «One-off» QALY-verdien brukt i modellen gjelder for begge armer, noe som gjør at forskjellene mellom behandlingsarmene ikke er basert på verdiene langt ut i behandlingslinje der datagrunnlaget byr på mer usikkerhet. Dette mener Legemiddelverket styrker valget og godtar derfor bruk av «one-off QALY» for stadiet DR.

Nyttetap knyttet til bivirkninger er ikke beregnet direkte i modellen. Novartis mener allikevel at nyttetapet er hensyntatt gitt at nytteverdiene er hentet direkte fra hovedstudien. Legemiddelverket er ikke helt enige i denne tilnærmingen fordi:

- Nyttevektene benyttet i behandlingsfritt RFS-stadium inkluderer alle studiepasientene, uansett om de fikk placebo eller om de avsluttet dabrafenib + trametinib-behandlingen på grunn av bivirkninger, dvs. at vedvarende bivirkninger etter behandling kan ha påvirket livskvalitetsmålingene for placebogruppen.
- En mye høyere andel pasienter avsluttet behandling i COMBI-AD på grunn av bivirkninger i intervensjonsarmen (26 %) enn i placeboarmen (3 %).

- Kostnader forbundet med grad 3 og 4 bivirkninger er eksplisitt modellert i helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket ser ikke noen grunn til å ikke gjøre det samme når det gjelder nyttetap.

Eksplisitt modellering av nyttetapet i modellen ville potensielt ha forhindret overføring av nyttetapet forbundet dabrafenib + meknist-behandlingen til placeboarmen. Legemiddelverket anser det som en svakhet at nyttetapet ikke modelleres eksplisitt, da dette ville ha gitt sikrere estimering og modellering av etterfølgende behandling, men mener likevel at dette har lite innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske analysen og godtar tilnærmingen.

I modellen er det inkludert et alders- og kjønnsrelatert nyttetap som medfører økt tap av nytte jo eldre en pasient blir. Startalderen i modellen er 50 år (basert på median alderen i COMBI-AD) i basecase til Novartis og 60 år i hovedanalysen til Legemiddelverket, se kapittel 3.1. Lavere startalder kan føre til at nyttetapet blir noe redusert for begge armer i modellen.

Legemiddelverket godtar måten helsenytte og nyttetap er inkludert i modellen

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

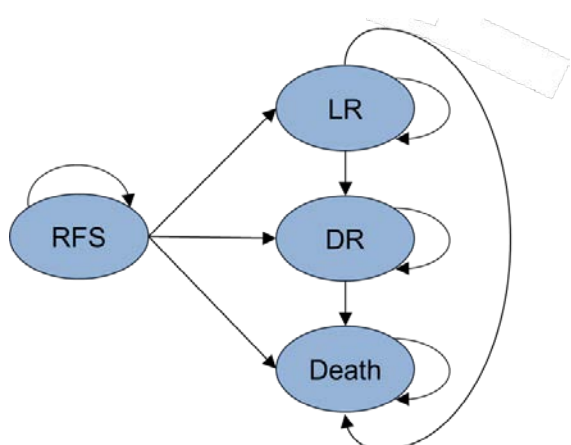
I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonen dabrafenib og trametinib med observasjon (ingen behandling) i adjuvant behandling av pasienter med grad IIIA, IIIB eller IIIC BRAF V600E/K mutasjons-positiv melanom.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Novartis har sendt inn en cost utility analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med kombinasjonen dabrafenib og trametinib. Analysen bruker en semi-markov modell til å estimere kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) og kostnaden per oppnådd leveår (LY). De viktigste effekt- og sikkerhetsdataene som brukes i modellen er hentet fra hovedstudien COMBI-AD.

Modellstrukturen vises i figuren under.



Figur 12: Modellstrukturen brukt i analysen

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene. Modellen inkluderer tunnelstadier med tidsbaserte overgangssannsynligheter og har månedlige sykluser. Det er kun mulig å bevege seg fra en tilstand i den retningen pilene i figuren viser, noe som for eksempel betyr at det ikke er mulig å bevege seg tilbake til RFS fra de andre tilstandene.

Modellen baserer seg på følgende 4 helsestadier

- «Recurrence-free-survival» (RFS)
- «Loco-regional recurrence» (LR)
- «Distant recurrence» (DR)
- Død

#### «Recurrence-free-survival» (RFS)

Pasientene starter i denne tilstanden der de får enten dabrafenib + trametinib-behandling i intervensjonsarmen eller ingen behandling i komparatorarmen. Videre er stadiet delt i to grupper (på og av behandling) for å differensiere mellom følgende pasienter i stadiet

- pasienter som mottar aktiv behandling

- Pasienter som ikke mottar aktiv behandling
- Pasienter som slutter behandling underveis for eksempel på grunn av bivirkninger osv.
- Pasienter som har fullført planlagt 12 måneders behandling med dabrafenib + trametinib

Pasientene i RFS-stadiet kan fortsette å være i dette stadiet eller få tilbakefall og dermed bevege seg til et av tilbakefallsstadiene (LR eller DR), eller død.

#### «Loco-regional recurrence» (LR)

Stadiet inkluderer pasienter som fikk lokalt tilbakefall. En engangskostnad beregnes ved inngangen til stadiet basert hva slags behandling pasientene får. En andel av disse pasientene får kirurgi mens pasienter med inoperabel sykdom får systemisk behandling med enten immunterapi eller dabrafenib + trametinib. Pasientene kan forbli i denne tilstanden, få et nytt lokalt tilbakefall, bevege seg til stadiet fjernmetastaser eller stadiet død.

#### «Distant recurrence» (DR)

Stadiet inkluderer pasienter som får fjernmetastaser. Disse pasientene kan enten forbli i dette stadiet eller bevege seg til stadiet død. En engangskostnad og engangs-QALY brukes for begge armene ved inntreden til dette stadiet.

#### Død

Dette er en absorberende tilstand som inkluderer alle som dør uansett årsak. Sannsynligheten for død på grunn av sykdommen melanom de første 10 årene etter fjernmetastaser er hentet fra to NICE rapporter - TA366 og TA396 (28, 29). Sannsynligheten for død, som ikke er relatert til melanom, er basert på norske generelle mortalitetsdata hentet fra SSB og er kun brukt i modellen etter de første 10 årene (25).

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellstrukturen likner på strukturen til vanlige Markov-modeller som Legemiddelverket har vurdert flere ganger tidligere. Ulike tilstander er modellert med eksplisitte overgangssannsynligheter som bestemmer pasientenes bevegelser mellom tilstandene. Vanligvis ligger forløpsanalyser til grunn for «area under the curve» (AUC)-modeller i onkologi. Novartis mener på sin side at en AUC-modell ikke er hensiktsmessig i denne omgang gitt at det er relativt vanskelig å ekstrapolere OS basert på de få hendelsene observert i COMBI-AD. Videre mener Novartis at AUC-modeller ikke passer når det er behov for flere mellomtilstander (LR og DR) og ikke kun de vanlige (PFS og OS) tilstandene som normalt ligger til grunn for AUC-modeller.

Legemiddelverket er enig med Novartis i valg av Markov-modell for denne metodevurdering istedenfor en AUC-modell.

Legemiddelverket vurderer modellen som relativt transparent, noe som gjør det mulig å endre og teste de forskjellige inputdataene og de mest relevante parameterne. Legemiddelverket er uenig med Novartis i å bruke data fra eksterne kilder når det finnes direkte sammenliknende data fra COMBI-AD.

Legemiddelverket er enig med Novartis i å bruke real-world data fra metastatisk melanom for å modellere post-DR overlevelsesdata utover studieoppfølgingstiden i COMBI-AD (se diskusjon i kap 3.4.1).



#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Novartis har valgt et utvidet helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader. Både helsenytte og kostnader er diskontert med 4 % per år. Startalderen brukt i modellen er 50 år og tilsvarer medianalderen i COMBI-AD. Tidshorizonten i analysen er 50 år, noe som betyr at både utfall og kostnader anslås til pasientene er enten 100 år eller døde.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar Novartis sine valg av diskontering av helsenytte og kostnader da de er i overensstemmelse med Legemiddelverkets anbefalinger (37). Legemiddelverket velger en kortere tidshorizont på 30 år fordi dette ansees som en mer rimelig tidshorizont basert på sykdommens naturlige utvikling. Legemiddelverket tester innvirkning av en tidshorizont på 50 år i sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket velger å endre startalderen for pasienter som inngår i modellen til 60 år for å være i samsvar med andre metodevurderinger i liknede pasientpopulasjoner (20, 21, 23) samt norsk data fra Kreftregisteret og innspill fra kliniske eksperter. Legemiddelverket tester innvirkningen av alder i sensitivitetsanalyser.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Novartis har brukt følgende kostnader som input i modellen:

- legemiddelkostnader for adjuvant og etterfølgende behandling
- monitorering og administrasjonskostnader
- kostnader forbundet med kirurgi og strålebehandling etter tilbakefall
- bivirkningskostnader
- kostnader forbundet med fjernmetastaser
- kostnader ved terminal pleie

##### Legemiddelkostnader i adjuvant setting og i etterfølgende behandling

Legemiddelkostnadene benyttet i modellen er estimert basert på enhetskostnadene hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Videre beregner Novartis LIS AIP og AUP-pris eks mva basert på tilgjengelige pakninger i mg, antagelser om doseintensitet, og en 9 % sykehusrabatt. Den totale kumulative dosen for TAF/MEK er hentet fra COMBI-AD (se kap 1.4.1).

Behandlingslengde i adjuvant setting er 12 måneder og er basert på COMBI-AD, mens behandlingens lengde i etterfølgende behandling (første og andrelinje) for TAF/MEK og immunterapi er hentet fra en rapport av Kunnskapscenteret (38). Dette brukes videre til å beregne infusjonskostnader for nivolumab.

Tabell 16: Legemiddelprisene brukt i modellen (hentet fra Novartis' analyse)

Product	Strength (mg)	# units	Dose intensity	Pharmacy purchasing price (AIP)	LIS AIP (1,5% mark up)	LIS AUP ex VAT
Dabrafenib	75	120	88 %	54 393	24 884,76	25 411,45
Trametinib	2	30	88 %	77 424	33 650,30	34 352,30
Opdivo	10mg/ml	1x10ml	100 %	10 442	9 645	9 891
	10mg/ml	1x 4ml		4 179	3 860	3 976

Tabell 17: Legemiddelkostnader ved TAF/MEK behandling i første og andrelinje (hentet fra Novartis' analyse)

Tafinlar + Mekinist	1st line treatment	2nd line treatment
Mean time on treatment (months)	13,5*	5,9
Days on treatment	411	179
Tafinlar daily dosage, mg	264	264
Mekinist daily dosage, mg	1,76	1,76
Tafinlar price per day	1508	1508
Mekinist price per day	2146	2146
<b>Total costs</b>	<b>kr 1 500 217</b>	<b>kr 655 650</b>

\*hentet fra Kunnskapssenterets rapport

Tabell 18: Legemiddelkostnader ved immunterapibehandling i første og andrelinje (hentet fra Novartis' analyse)

Nivolumab, (Anti-PD-1/PD-L1)	1st line treatment	2nd line treatment
Mean time on treatment (month)	12,5*	5,9
Opdivo dosage, every 2 weeks	3 mg/kg	3 mg/kg
Number of treatment	27,2	12,8
Average weight	78kg	78kg
Administration costs per infusion	2 367	2 367
Total administration cost	64 353	30 375
Drug cost	645 905	304 867
<b>Total cost</b>	<b>710 258</b>	<b>335 242</b>

\*hentet fra Kunnskapssenterets rapport

### Administrasjonskostnader

Ingen administrasjonskostnader brukes i modelleringen av intervensjonsarmen da TAF/MEK brukes oralt. Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling med immunterapi (nivolumab) i etterfølgende behandling (se Tabell 18).

### Sykdomshåndtering (ressursbruk) og monitorering

Ressursbruk og monitoreringskostnader benyttet i analysen er basert på uttalelser Novartis har fått fra kliniske eksperter. Det antas at ressursbruken fra år 2 er lik i begge behandlingsarmene.

Tabell 19: Ressursbruk i modellen i antall (hentet fra Novartis' analyse)

Service	Dabrafenib Trametinib	Watch and wait	For both treatment arms		
	Year 1	Year 1	Year 2	Year 3	Year +5
Oncologist visits	5	4	4	2	1
PET-CT	1	1	1	1	0
Echocardiogram/ultrasound	4	4	4	1	0
Lab tests	5	4	4	2	1
CT Scan	1	1	1	1	0

Kostnaden ved poliklinisk konsultasjon er estimert til å være NOK 1 302,84 basert på DRG koden 909C med en kostnads-vekt på 0,03 for poliklinisk konsultasjoner vedrørende svulster i hud og underhud. De andre kostnadene er estimert basert på data fra Lovdata (39) og KPI-justert til 2018-tall.

Tabell 20: Kostnader (i NOK) forbundet med ressursbruk (hentet fra Novartis' analyse)

Hospital service	Code	Unit cost 2018*	Egenandel	Total cost 2018	Comments
ECHO/Ultrasound	UL3	112	245,0	357	Lovdata.no
Full PET CT	PET4	9 153	0	9 153	Lovdata.no
CT scan	CT3	735	245	980	Lovdata.no
Lab test	-	0	0	0	Assumed included in the outpatient visit

#### Ressursbruk ved LR og DR

Ressursbruken forbundet med behandling i LR og DR stadiene er estimert basert på uttalelser Novartis har fått fra kliniske eksperter. Det antas at alle pasienter i LR og DR stadiene får PET/CT og en etterfølgende konsultasjon (Tabell 21 og Tabell 22). Videre antas det at 10 % av LR-pasientene vil være inoperable og dermed få enten TAF/MEK eller immunterapi mens resterende får kirurgisk reseksjon (Tabell 21).

Tabell 21: Ressursbruk ved LR (hentet fra Novartis' analyse)

Procedure	Andel pasienter	NOK
Medical oncologist	100 %	1 302,8
Surgical resection	90 %	47 423
PET-CT scan	100 %	9 153,0
Unresectable recurrence	10 %	1 509 801

Tabell 22: Ressursbruk ved DR (hentet fra Novartis' analyse)

Procedure	Andel pasienter	NOK
Medical oncologist	100 %	1 302,84
PET-CT scan	100 %	9 153

### Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling estimeres basert på COMBI-AD der 10 % av pasienter med LR antas å få samme legemiddelbehandling som pasienter med inoperabel tilbakefall. Kostnader forbundet med inoperable tilbakefall er basert på fordelingen observert i COMBI-AD der 56 % fikk TAF/MEK mens resten fikk immunterapi. I tillegg er det estimert doseintensiteten basert på COMBI-AD (88 % for TAF/MEK vs. 100 % for immunterapi). Behandlingsvarighet i 1. linje er basert på rapporten fra kunnskapssenteret (38) mens varigheten i 2. linje er en antagelse fra Novartis.

Tabell 23: Legemiddelkostnader forbundet med behandling av inoperabel tilbakefall i 1. og 2. linje (hentet fra Novartis' analyse)

	BRAF/MEK-hemmer	Immunterapi
Pasienter som fikk 1. linje behandling	56 %	44 %
Andel pasienter som fikk 2. linje behandling	75 %	
Andel pasienter og type behandling i 2. linje	44 %	56 %
Kostnad ved tilbakefall 1. linje	840 121	312 513
Kostnad ved tilbakefall 2. linje	216 365	140 802
Total legemiddelkostnader ved 1. og 2. linje	1 056 486	453 315

### Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er estimert som en engangs kostnad (NOK 74 599) basert på kostnaden som ble benyttet i metodevurderingen av Abirateronacetat (Zytiga) til 2.linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (19) og justert til 2018 priser.

### Bivirkningskostnader

Bivirkninger inkludert i modellen (pyrexia og hypertensjon) er basert på grad 3 eller 4 bivirkninger som ble rapportert i COMBI-AD for mer enn 5 % av studiepopulasjonen. Enhetskostnadene tilknyttet disse bivirkningene er i hovedsak basert på DRG-vekter fra ISF 2018 (39). Alle de andre bivirkninger som ble observert i COMBI-AD antas å være selvbegrensede og uten innvirkning på kostnadene.

Tabell 24: Bivirkningskostnader (hentet fra Novartis' analyse)

Alvorlig bivirkninger som utløste medisinsk behandling	Insidens (%)		kostnad NOK
	Dabrafenib + Trametinib	Placebo	
Pyrexia grade 3	5,1%	0,5%	1 302,84
Pyrexia grade 4	0,2%	0,0%	29 097,00
Hypertension grade 3	5,7%	1,9%	1 302,84

### Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver behandlingsarm i Novartis sitt basecase er oppsummert i Tabell 25

Tabell 25: Samlede diskonterte kostnader per pasient per arm (hentet fra Novartis' analyse)

Costs, NOK discounted	Dabrafenib+ Trametinib	Placebo	Difference
<b>Follow-up &amp; monitoring</b>			
Relapse-free survival	54 844	37 729	17 115
After locoregional recurrence	4 764	7 166	-2 402
Post-Distant Recurrence	0	0	0
<b>Total</b>	<b>59 608</b>	<b>44 895</b>	<b>14 714</b>
<b>Medications, Administration, and Dispensing</b>			
Relapse-free survival	461 312	0	461 312
After locoregional recurrence	0	0	0
Post-Distant Recurrence	0	0	0
<b>Total</b>	<b>461 312</b>	<b>0</b>	<b>461 312</b>
<b>Bivirkninger</b>			
Relapse-free survival	199	31	168
After locoregional recurrence	9	14	-5
Post-Distant Recurrence	0	0	0
<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>45</b>	<b>163</b>
<b>Recurrence</b>			
Relapse-free survival	0	0	0
After locoregional recurrence	60 296	90 337	-30 042
Post-Distant Recurrence	5 843	6 982	-1 138
<b>Total</b>	<b>66 139</b>	<b>97 319</b>	<b>-31 180</b>
One-off lifetime healthcare post-DR	599 532	716 339	-116 807
Terminal	34 058	40 288	-6 230
<b>Total costs of follow-up, monitoring, medication, administration, dispensing, AEs, recurrence, and one-off lifetime cost of healthcare following DR, by line of therapy</b>			
Relapse-free survival	516 355	37 760	478 595
After locoregional recurrence	65 069	97 517	-32 448
Post-Distant Recurrence	639 433	763 609	-124 176
<b>Total Healthcare costs</b>	<b>1 220 857</b>	<b>898 886</b>	<b>321 971</b>

### Legemiddelverkets vurdering

Det er benyttet legemiddelpriser anslått som LIS AUP ekskl. mva., beregnet fra tilgjengelige offentlig prisinformasjon med en sjablonmessig rabatt på 9 % for dabrafenib + trametinib og for immunterapi (nivolumab) som brukes i etterfølgende behandling. Legemiddelverket vurderer de innsendte enhetskostnadene som plausible og velger å inkludere faktisk rabatt i sensitivitsanalysen.

Doseintensiteten brukt i modellen er hentet direkte fra COMBI-AD og er høyere for immunterapi (100 %) enn for dabrafenib + trametinib (88 %) i etterfølgende behandling. Fagmiljøet er enig i at etterlevelse forventes å være lavere for dabrafenib + trametinib når legemidlene tas hjemme daglig vs. å få infusjon på sykehus. Legemiddelverket ser derfor ingen grunn til å forvente annen bruk enn det som er i observert i COMBI-AD. Legemiddelverket godtar doseintensiteten brukt i modellen.

Videre mener Legemiddelverket at det er en styrke at anslagene på sykdomshåndtering og etterfølgende behandling tar utgangspunkt i estimater hentet direkte fra COMBI-AD. Legemiddelverket godtar også anslag for legemiddelfordelingen mellom dabrafenib + trametinib og immunterapi hentet fra Kunnskapscenterets melanom-rapport (38).

Legemiddelverket har ikke vurdert nærmere bivirkningskostnader brukt i modellen ettersom de ikke er forventet å påvirke resultater i særlig stor grad.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadene brukt i modellen

#### Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen

#### Legemiddelverkets vurdering

Ekksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med Prioriteringsmeldingen (40).

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Novartis' base case-analyse

Tabell 26 viser resultater fra Novartis' base case-analyse med oppdatert LIS AUP.

Tabell 26: Diskonterte kostnader per pasient per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	TAF/MEK	Observasjon	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	9,99	8,32	1,67
Totale leveår	12,6	10,73	1,87
Merkostnad per vunnet QALY	████████		
Merkostnad per vunnet leveår	████████		

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurdering i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Novartis sin analyse, bortsett fra følgende:

- startalder endres til 60 år
- tidshorisonen endres til 30 år
- anvender RFS-data fra COMBI-AD i parametrisering og framskrivning av RFS i den helseøkonomiske modellen, for både intervensjon og komparator.
- anvender en RCS loglogistisk unrestricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for komparator.



- anvender en RCS loglogistisk restricted funksjon for parametrisering og framskrivning av RFS-data fra COMBI-AD for intervensjonen
- anvender data fra COMBI-AD for å modellere andel LR, DR og dødsfall i modellen.
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for å modellere post-LR RFS
- anvender data fra placeboarmen i COMBI-AD for estimering av post-DR OS første 50 måneder, deretter vektet post-DR OS basert på NICE TA366, NICE TA 396 fordeling av etterfølgende behandling ved fjernmetastase i COMBI-AD

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (maks. AUP) er presentert i Tabell 27.

Tabell 27: Diskonterte kostnader per pasient per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP, eks. mva).

	Dabrafenib + trametinib	Observasjon	Differanse
Totale kostnader	2 059 342	845 938	1 213 403
Totale QALYs	7,89	6,96	0,93
Totale leveår	9,77	8,79	0,97
Merkostnad per vunnet QALY	1 302 078		
Merkostnad per vunnet leveår	1 245 756		

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (LIS AUP) er presentert i Tabell 28

Tabell 28: Diskonterte kostnader per pasient per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (LIS AUP).

	Dabrafenib + trametinib	Observasjon	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	7,89	6,96	0,93
Totale leveår	9,77	8,79	0,97
Merkostnad per vunnet QALY	████████		
Merkostnad per vunnet leveår	████████		

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser fra firma indikerer at det viktigste parameterne er som følger:

- Framskrivning av RFS etter studieslutt (50 måneder)

- Kostnader forbundet med DR
- Hasard ratioen for RFS hendelser for LR vs RF
- Nytte etter DR

For å belyse effekten på kostnadseffektivitetsbrøken (IKER) av de endringene Legemiddelverket har gjort i sin hovedanalyse, har vi gjennomført scenarioanalyser basert på Novartis' basecase. Det er en scenarioanalyse for hver endring. Dette gjør at samspillet mellom de ulike parameterne ikke er utforsket/tatt hensyn til i disse analysene. Resultatene er presentert i Tabell 29.

Tabell 29: Effekt av Legemiddelverkets parameterendringer på Novartis' base case

	Legemiddelverkets endring	IKER LIS (AUP) eks. mva	IKER maks AUP eks. mva
Novartis' basecase		■	587 461
Post-LR RFS-data	direkte fra COMBI-AD placeboarmen for begge armer i hele tidshorisonten	■	609 865
Framskrivning av RFS	RCS loglogistisk unrestricted for placebo; KM-data første 50 mnd deretter RCS loglogistisk restricted for intervensjon	■	1 146 755
Post-DR OS	Fra placeboarmen i COMBI-AD brukt første 50 mnd	■	587 599
Andel pasienter som fikk 2. linje behandling	Fra 75 % til 50 %	■	602 499
Akutt behandling av tilbakefall post-LR eks. reseksjon	Kostnadene satt til null	■	612 320
Startalder	Fra 50 til 60 år	■	722 549
Tidshorisont	Fra 50 år til 30 år	■	645 276

#### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for dabrafenib i kombinasjon med trametinib sammenlignet med observasjon:

- NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS AUP.
- NOK per vunnet leveår med LIS AUP.



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 88 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Med tilbudt rabatt vil budsjettkonsekvensen være på om lag [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret (LIS AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING

---

Prinsippet for adjuvant behandling i melanom er at systemisk behandling kan fjerne mikrometastaser fra primærmelanom, som oftest er homogene, heller enn å systemisk behandle heterogene makrometastaser ved tilbakefall. Dette øker sannsynligheten for helbredelse.

Legemiddelverket har vurdert nytte: COMBI-AD studien er en stor, dobbeltblindet direkte sammenliknende studie mot relevant komparator. Effektdata viser signifikant forlenget tid til tilbakefall for pasienter som mottok adjuvant behandling (RFS ved 4-år: 54 % vs 38 %). Videre er totaloverlevelsen signifikant bedre ved adjuvant behandling (OS ved 4 år: 86 % vs 77 %). Selv om data for det primære endepunktet, RFS, er umodne, er analysene som viser konsistente resultater for RFS ved to ulike tidspunkt en styrke. Økt OS for pasienter i intervensjonsarmen og tydelig separasjon av OS kurvene for de to behandlingsarmene vurderes også som styrker til tross for svakheten knyttet til umodne data.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Kostnadene ved adjuvant behandling med dabrafenib og trametinib er i all hovedsak knyttet til legemiddelkostnaden. I tillegg kommer tettere oppfølging hos onkolog ved adjuvant behandling i tillegg til dagens oppfølging hos dermatolog.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet: Melanom stadium III med påvist BRAF-mutasjon er alvorlig. Ekspertene Legemiddelverket har snakket med anslår at pasienter i adjuvant setting er mellom 55 og 60 år, og vi har beregnet det absolutte prognosetapet til å være ca 11-14 gode leveår.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: Den største usikkerheten i denne metodevurderingen er framskriving av RFS. Legemiddelverket har avslått bruken av cure-modell. Selv om Legemiddelverket mener pasientene som har fått adjuvant behandling kan ha en bedre langtids prognose, er data fra COMBI-AD for umodne til å kunne anslå en «cure fraction». Om framtidige oppfølgingsdata viser at betingelsene for cure-modeller oppfylles, vil kostnadseffektiviteten være bedre enn beregnet. Dersom oppfølgingsdata viser en plutselig opphoping av tilbakefall fordi adjuvant behandling bare utsetter og ikke forhindrer tilbakefall, vil kostnadseffektiviteten være dårligere.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 88 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret [REDACTED] NOK med LIS AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 29-05-2019

Camilla Hjelm  
lagleder

Saksutredere  
David Mwaura  
Randi Krontveit  
Tove Ragna Reksten

## REFERANSER

---

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 2017 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>.
2. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft - Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak 2016 [Available from: [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14\\_arsrapport\\_2016\\_foflekkreft.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14_arsrapport_2016_foflekkreft.pdf).
3. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3042-7.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(6):472-92.
5. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1239-46.
6. Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(7):426-33.
7. Hugdahl E, Kalvenes MB, Puntervoll HE, Ladstein RG, Akslen LA. BRAF-V600E expression in primary nodular melanoma is associated with aggressive tumour features and reduced survival. *British journal of cancer*. 2016;114(7):801-8.
8. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
9. Magnussen et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.
10. Norges offentlige utredninger. NOU 2014:12 Åpent og rettfærdig - prioritering i helsetjenesten. 2014.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - IntronA 2000 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information_no.pdf).
12. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tafinlar 2013 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf).
13. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2018 [7: [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20manglende%20tekst%20i%20publisert%20version%20-%20umerket.pdf>.
14. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.

15. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, 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;16(5):522-30.
16. ClinicalTrials.gov. Active and recruiting studies: dabrafenib and trametinib 2019 [Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dabrafenib+AND+Mekinist&recrs=ad&cond=Melanoma>.
17. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
19. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Abirateronacetat (Zytiga) Til 2.linjebehandling Av Metastaserende Kastrasjonsresistent Prostatakraft. 2012.
20. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from:  
[https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_melanom_2015.pdf).
21. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from:  
[https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf).
22. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 2016 [Available from:  
[https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_lungekreft%20ikke\\_plateepitelkarsinom\\_oppd\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_lungekreft%20ikke_plateepitelkarsinom_oppd_2016.pdf).
23. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom 2017 [Available from:  
[https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_malignt%20melanom\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_malignt%20melanom_2017.pdf).
24. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology.* 2012;12:9.
25. Life tables, by sex and age 1966 - 2017 [Internet]. 2018. Available from:  
<https://www.ssb.no/en/statbank/table/07902>.
26. Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, Pruitt SK, Herndon II JE, Marcello J, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. *PloS one.* 2013;8(3):e57665.

27. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Annals of surgery*. 2002;235(6):879.
28. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab, 2015.; 2015.
29. NICE. Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma, 2016.; 2016.
30. Barbour AP, Tang YH, Armour N, Dutton-Register K, Krause L, Loffler KA, et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: implications for melanoma staging and adjuvant therapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(15):2668-76.
31. Krefregisteret. Cancer in Norway 2017 2018 [Available from: [https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin\\_report\\_20181120\\_www.pdf](https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin_report_20181120_www.pdf).
32. National Cancer Institute. Melanoma of the skin - SEER Survival Rates by Time of Diagnosis, 2000-2014 2018 [Available from: [https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=53&data\\_type=4&graph\\_type=6&compareBy=race&chk\\_sex\\_1=1&chk\\_race\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_stage\\_105=105&advopt\\_precision=1&showDataFor=sex\\_1\\_and\\_age\\_range\\_1\\_and\\_stage\\_101](https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=53&data_type=4&graph_type=6&compareBy=race&chk_sex_1=1&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_105=105&advopt_precision=1&showDataFor=sex_1_and_age_range_1_and_stage_101).
33. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(5):522-30.
34. Middleton MR, Atkins MB, Amos K, Wang PF, Kotapati S, Sabater J, et al. Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC Cancer*. 2017;17.
35. Middleton M, Atkins M, Amos K, Wang P, Kotapati S, Sabater J, et al. Preference-Based Utilities for Adjuvant Melanoma in the United Kingdom and Australia. *Value in Health*. 2016;19(3):A157.
36. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-18.
37. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.
38. Pike E TE, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. . Fullstendig metodevurdering av de nye legemidlene for pasienter med inoperabel eller metastaserende føflekkreft Kunnskapsenteret; 2015.
39. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2018. 2018.
40. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20manglende%20tekst%20i%20publisert%20version%20-%20umerket.pdf>.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens situasjon der pasienter med melanom stadium III får ingen aktiv adjuvant behandling.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalderen hos pasientpopulasjonen i hovedstudien COMBI-AD var 50 år. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter som anslår gjennomsnittsalder til å være rundt 55 - 60 år. Legemiddelverket har også sjekket data fra Kreftregisteret samt tidligere metodevurderinger av legemidler mot melanom, som begge støtter et anslag på ca. 60 år. Legemiddelverket velger derfor å bruke 60 år som gjennomsnittsalder for aktuell pasientpopulasjon, men tester også alderen 55 år i sensitivitetsanalyser.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>3</sup> og Burström et al (2001)<sup>4</sup>. Tabell 31 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «RFS» (Recurrence free survival) livskvalitetsvekt 0,87 for en gjennomsnittlig 60 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs, derimot, er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 60-

---

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

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

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

åring lavere – den er 0,8 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,8/0,87.

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

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

Tabell 30: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60	55
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	19,3	22,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	10,2	10,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	$P^*_A$	8,5	8,9
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>11</b>	<b>14</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens klinisk praksis der pasienter får ingen aktiv behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 10 og 13 QALY.

#### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

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

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

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

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

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

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



Tabell 31: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

### A2.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettberegninger er basert på antall pasienter med melanom stadium III a, b og c som kan få adjuvant behandling. Novartis har tatt utgangspunkt i tall fra Kreftregisteret i 2016 om forekomsten av melanom i Norge (2). Legemiddelverket tar også utgangspunkt i samme materialet. Forekomsten av melanom har økt de siste årene, og har økt med om lag 2,8 % årlig fra 2012 til 2016. Legemiddelverket justerer forekomsten fra 2016 opp med 2,8 % årlig til 2019. Forekomsten fra Kreftregisteret i 2016 var 2114 pasienter. Dette tilsvarer 2297 pasienter i 2019 og 2565 pasienter i år 5. Ifølge Kreftregisteret er omtrent 6 % av disse i trinn III a, b og c, noe som tilsvarer 124 pasienter i 2019 og 139 pasienter i år 5. Videre antas det at 50 % av pasienter i stadium III har BRAF- mutasjoner basert på tall fra Helsedirektoratets handlingsprogram (40). Dette tilsvarer 62 pasienter i 2019 og 69 pasienter i år 5. Det er ingen annen legemiddelbehandling for adjuvant melanom i norsk klinisk praksis per dags dato, så komparatoren er observasjon, også kalt «watchful waiting». Dermed blir det ingen direkte forskyvning av andre behandlinger ved et potensielt innføring av kombinasjonen Tafinlar og Mekinist i adjuvant behandling.

Tabell 32 nedenfor viser antall pasienter Legemiddelverket har anslått vil bli behandlet med kombinasjonen Tafinlar og Mekinist dersom legemidlene blir tatt i bruk i adjuvant behandling av aktuelle pasientpopulasjon. Tabell 33 viser antall pasienter som vil bli behandlet med kombinasjonen Tafinlar og Mekinist dersom legemidlene ikke tas i bruk.

Tabell 32: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tafinlar og Mekinist over den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen Tafinlar og Mekinist tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib)	62	64	66	67	69

Tabell 33: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tafinlar og Mekinist over den neste femårs-perioden – dersom legemidlene IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib)	0	0	0	0	0

### A2.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per pasient er beregnet ut fra den kumulative bruk av kombinasjonen Tafinlar og Mekinist i den kliniske studien COMBI-AD. Dette er i overensstemmelse med det som brukes i den helseøkonomiske modellen (Legemiddelverkets hovedanalyse). Pasienter fikk i gjennomsnitt en kumulativdose på ca. 66 720 mg Tafinlar og 476,7 mg Mekinist i løpet av året. Dette gir en udiskonterte

årlig kostnad per pasient på [redacted] inkl mva med LIS AUP, og en kostnad på 1 305 208 inkl mva med maks. AUP. Sammenligningen er observasjon, noe som ikke relateres til noen vanlige medisinske kostnader.

Tabell 34: Kumulativdosen og enhetspriser brukt i beregninger av budsjetter

Product	Kumulativ årlig dose (mg)	Kumulativ årlig dose (tabletter)	Paknings-størrelse	Enhetspris LIS AUP	Enhetspris Maks AUP
Tafinlar (maks. AUP)	66 719,7	890	75mg Kaps (120 pk)	[redacted]	578,23
Mekinist (maks. AUP)	476,7	239	2 mg Tab (30 pk)	[redacted]	3 316,00

Gitt incidens over tid (2,8 % økning per år) og gjennomsnittskostnad per pasient, er den estimerte legemiddelutgiften for kombinasjonen Tafinlar og Mekinist ved i adjuvant behandling over tid som vist i Tabell 35 under. Tabell 36 viser estimert legemiddelutgiftene om kombinasjonen Tafinlar og Mekinist ikke blir tatt i bruk.

Tabell 35: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonen Tafinlar og Mekinist blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar og Mekinist (LIS AUP, NOK inkl mva)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tafinlar og Mekinist (maks AUP, NOK inkl mva)	80 922 897	83 533 313	86 143 729	87 448 937	90 059 353

Tabell 36: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonen Tafinlar og Mekinist IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar og Mekinist	000	000	000	000	000

### A2.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av kombinasjonen Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) til adjuvant behandling av pasienter med BRAF-mutasjon etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, er presentert i Tabell 37

Tabell 37: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tafinlar og Mekinist ved aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar og Mekinist	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Observasjon	000	000	000	000	000
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) vil ha en total årlig legemiddel budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret (LIS AUP). Den tilsvarende budsjettkonsekvensen beregnet med maks AUP er om lag 90 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### **A2.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten**

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader til spesialisthelsetjenesten. Andre forhold/kostnader utover legemiddelkostnadene legges til det generelle helsebudsjettet for spesialisthelsetjenesten ved mulig innføring av adjuvant-behandling med Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) til pasienter etter fullstendig reseksjon av melanomstadiet III. Novartis har satt opp et slikt budsjett med kostnaden for å monitorer og administrere behandlingen, behandling av tilbakefall og håndtering av uønskede hendelser (AE) samt kostnader forbundet med terminalpleie. Legemiddelverket har endret tallene til å reflektere beregninger i Legemiddelverkets hovedanalyse av kostnadseffektivitet, se Tabell 38.

Tabell 38: Kostnader per pasient utover legemiddelkostnader til adjuvant behandling som ligger til grunn i beregningen av totale budsjettkonsekvenser (Legemiddelverkets hovedanalyse), udiskontert, LIS AUP inkl. mva

	Adjuvant behandling med Tafinlar + Mekinist	Observasjon
Legemiddel kostnader	[REDACTED]	[REDACTED]
Sykdomshåndtering og monitorering	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningskostnader	[REDACTED]	[REDACTED]
Tilbakefall	[REDACTED]	[REDACTED]
Terminalpleie	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Total kostnader</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale kostnader minus legemiddelkostnader (Tafinlar og Mekinist)	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabell 38 viser utgifter per pasient. Ved å multiplisere utgiftene per pasient med antall pasienter (Tabell 32), får en et anslag på samlede utgifter. Disse anslagene vises i Tabell 39 og 40.

Tabell 39 viser andre relaterte utgifter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten per år dersom Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) blir tatt i bruk.

Tabell 39: Andre relaterte utgifter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten per år – dersom Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) blir tatt i bruk, udiskontert, LIS AUP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafinlar og Mekinist	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabell 40 viser andre relaterte utgifter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten per år dersom Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) IKKE blir tatt i bruk.

Tabell 40: Andre relaterte utgifter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten per år – dersom Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) IKKE blir tatt i bruk, udiskontert, LIS AUP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Observasjonsarm dersom Tafinlar og Mekinist ikke tas i bruk					

Forskjellen i andre relaterte utgifter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten år 5 utgjør 2,5 millioner NOK.

#### A2.5 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

De forventede totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten utgjøres i all hovedsak av legemiddelkostnadene knyttet til den adjuvante behandlingen, men det kan forventes enn reduksjon på 2,5 millioner NOK i andre kostnader i år 5.

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenesten på om lag [redacted] NOK inkl mva i det femte budsjettåret (LIS AUP). Den tilsvarende budsjettkonsekvensen beregnet med maks. AUP er om lag 88 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre



individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.



**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av legemidlene Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib) til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon etter fullstendig reseksjon.

Legemiddelverket har utarbeidet en god og grundig rapport, og Novartis registrerer at Legemiddelverket estimerer en merkostnad per vunnet leveveår som ligger innenfor det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i Norge.

Legemiddelverket har gjort noen endringer i den innsendte analysen som totalt sett går i disfavør av Tafinlar og Mekinist. Antagelsene til Legemiddelverket er godt begrunnet, og vi er enig i at de kan være plausible. Det som har størst innvirkning på analysen er valg av fremskrivning av RFS fra COMBI-AD studien. Novartis mener at vår innsendte analyse som antar en noe bedre langtidseffekt også er en godt dokumentert og realistisk analyse. Pasientene med lengst oppfølgingstid i COMBI-AD studien er fulgt i 60 måneder slik at usikkerheten med hensyn på langtidseffekt er relativt lav.

I sin analyse endrer Legemiddelverket gjennomsnittsalderen til 60 år etter blant annet innspill fra kliniske eksperter som oppgir en antatt gjennomsnittsalder på 55 til 60 år. Vi mener at en gjennomsnittsalder på 55 år for denne pasientgruppen med BRAF V600 mutasjon ville vært et like godt begrunnet estimat. En gjennomsnittsalder på 55 år vil bedre kostnadseffektiviteten noe samt øke helsetapet i alvorlighetsberegningen.

Vi håper at Beslutningsforum kan ta en rask avgjørelse i denne saken slik at norske pasienter med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon kan få tilgang til Tafinlar og Mekinist som adjuvant behandling.