
DABRAFENIB (TAFINLAR) I KOMBINATION MED TRAMETINIB (MEKINIST)

ADJUVERENDE BEHANDLING AF MODERMÆRKEKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist) (TAF+MEK) er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. Cirka 75-100 patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med TAF+MEK til voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. I analysen sammenlignes behandling med TAF+MEK med observation.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af TAF+MEK sammenlignet med observation.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for TAF+MEK:

- Ca. 785.000 DKK per patient for patienter i adjuverende behandling for modermærkekræft

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling vil være ca. 40 mio. DKK per år, når budgetkonsekvenserne når et stabilt niveau. Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at TAF+MEK er forbundet med lavere budgetkonsekvenser grundet potentielle besparelser i efterfølgende behandling.

Konklusion

Amgros vurderer, at behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Meromkostningerne drives primært af prisen på TAF+MEK.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
TAF+MEK	Tafinlar + Mekinist
DMG	Dansk Modermærke gruppe
BRAF	BRAF genet
AJCC	American Joint Committee on Cancer (AJCC)
RFS	Recurrence free survival
PFS	Progression free survival
MEK	Mitogen-activated protein kinase
TLV	Tandvårds- og lækemedelsförmånsverket

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med dabrafenib i kombination med trametinib	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12

4 Budgetkonsekvenser	13
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	13
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	14

5 Diskussion	14
---------------------	-----------

6 Referencer	15
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Tafinlar og Mekinist
Generisk navn:	Dabrafenib og trametinib
Indikation:	Dabrafenib i kombination med trametinib er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med en BRAF V600-mutation efter komplet resektion.
ATC-kode:	L01XE23 og L01XE25

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-09-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	20-09-2018
Endelig rapport færdig:	15-11-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	56 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Mark Friborg Lianna Christiansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist), herefter TAF+MEK, er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) og har den 10.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med TAF+MEK med observation.

1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark. Ifølge Dansk Modermærkekræft Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også.(1)

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. Internationale tal for 5 års- og 10 års overlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 %. Prognosen er bedre, hvis der kun er spredning til huden eller til lymfeknuder fjernt fra tumorstedet (M1a), sammenlignet med spredning til indre organer (M1b, M1c eller M1d).(1)

Patienter, der er opereret for stadie III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse, og ulceration (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning.

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadie III og stadie IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation. Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).(1)

1.3 Behandling med dabrafenib i kombination med trametinib

Indikation

TAF+MEK er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion.

TAF+MEK har i forvejen følgende indikationer:

- BRAFV600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk melanom

Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en reversibel selektiv inhibitor af RAF kinase. Prækliniske data viser, at dabrafenib hæmmer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) pathway hos BRAF V600E muterede melanom celler. Trametinib er en reversibel selektiv inhibitor af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogen aktiveret protein (MAP).

Dosering

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- Dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt, administreret som oral tablet behandling
- Trametinib 2 mg 1 gang dagligt, administreret som oral tablet behandling

Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som ingen farmakologisk behandling: Observation.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med TAF+MEK sammenlignet med observation for følgende populationer(1):

- Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc eller IIId jf. AJCC version 8

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes adjuverende behandling med TAF+MEK med observation til voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved adjuverende behandling med TAF+MEK sammenlignet med observation, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population samt efterfølgende behandling ved tilbagefald.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med TAF+MEK eller til observation, hvorefter de overgår til relapse-free survival (RFS). Ved sygdomstilbagefald opstartes efterfølgende behandling.

Ansøger har benyttet den gennemsnitlige kumulative behandlingsdosis fra COMBI-AD studiet(2) til at estimere behandlingsslængden af adjuverende behandling. Det er antaget, at den kumulative behandlingsdosis inkluderer adhærens, behandlingsstop og eventuelle dosisjusteringer.

En andel af resekerede patienter vil, uanset adjuverende behandling, opleve sygdomstilbagefald. Ansøger har benyttet RFS resultater fra COMBI-AD studiet til at estimere andelen af patienter, der oplever sygdomstilbagefald i begge grupper. Ansøger antager, at patienter, der oplever tilbagefald i deres sygdom vil blive behandlet med de behandlingsalternativer, der er blevet observeret i COMBI-AD studiet. Følgende efterfølgende behandlingsalternativer er inkluderet: TAF+MEK, dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, samt operation, stråleterapi og kemoterapi. Fordelingen af patienter på de forskellige efterfølgende behandlingsalternativer er estimeret på baggrund af fordelingen observeret i COMBI-AD studiet.(2)

Ansøger antager, at behandlingsslængden for efterfølgende behandling med TAF+MEK efter adjuverende behandling med TAF+MEK er kortere end for patienter, der har været under observation. Behandlingsslængden er

estimeret på baggrund af progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter, der reintroduces til targeteret behandling efter sygdomstilbagefald(3). Den mediane PFS i denne patientgruppe var 4,9 måneder. Ansøger udregner en ratio på baggrund af denne PFS med den mediane PFS på 12,1 måneder observeret i det pivotale fase III studie for TAF+MEK i stadie III metastatiske patienter. Denne ratio (4,9/12,1), samt den estimerede behandlingstid for TAF+MEK til behandling af metastatisk modermærkekræft (PFS = 14,6 måneder), blev derefter brugt til at udregne den estimerede behandlingstid for TAF+MEK til adjuverende behandling af modermærkekræft på 5,9 måneder ($14,6 * 4,9/12,1 = 5,9$).

For de resterende behandlingsalternativer til efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald har ansøger benyttet estimater fra bl.a. finske forbrugsdata og svenske vurderinger fra TLV. Behandlingstidene for efterfølgende behandling er ens for både TAF+MEK og observation.

Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret behandlingstid for efterfølgende TAF+MEK og dabrafenib monoterapi behandling baseret på forbrugsopgørelser for tidligere indikationer fra Sverige og Finland. Det er tvivlsomt om disse følger dansk klinisk praksis, og kan anvendes som estimat for gennemsnitlig behandlingstid. Desuden benytter ansøger behandlingstidene for metastatisk modermærkekræft og antager, at disse kan benyttes ved sygdomstilbagefald, uanset om patienterne er blevet adjuverende behandlet med TAF+MEK eller har været under observation. Det er tvivlsomt, at prognoserne for efterfølgende behandlingstilvalg vil være ens for både TAF+MEK og observation.

Fordelingen af efterfølgende behandling er baseret på studiedata, og er ikke retvisende for dansk klinisk praksis og gældende behandlingstilvalg fra RADS(4). Behandlingen på terapiområdet har ændret sig væsentligt siden studiets start.

Eftersom Medicinrådet udelukkende vurderer den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke den kliniske merværdi af efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald, vurderer Amgros, at analysen bør ændres til at tilsvare afgrænsningen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Amgros udarbejder derfor en analyse, som kun inkluderer adjuverende behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Amgros vurderer, at ansøgers modeltilgang er forbundet med usikkerheder, da ansøger inkluderer efterfølgende behandlingstilvalg, der ikke vurderes i den kliniske merværdi. Amgros mener, at ansøgers antagelser omkring efterfølgende behandlingstid er forbundet med stor usikkerhed, men accepterer ansøgers tilgang for adjuverende behandling.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 3 år, svarende til længst mulig opfølgningstid i COMBI-AD studiet(2). Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for TAF+MEK anvendt de anbefalede doser fra SPC'et for henholdsvis dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist).

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (juni 2018)

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke	AIP per pakke (DKK)*	Pris per mg (DKK)
Dabrafenib (Tafinlar)	120 stk.	50 mg	34.196,63	5,7
Dabrafenib (Tafinlar)	120 stk.	75 mg	51.256,09	5,7
Trametinib (Mekinist)	30 stk.	0,5 mg	11.502,56	766,8
Trametinib (Mekinist)	30 stk.	2 mg	46.010,24	766,8

*Reference: medicinpriser.dk

Ansøger antager, at patienter, der oplever tilbagefald i deres sygdom vil blive behandlet med de behandlingsalternativer, der er blevet observeret i COMBI-AD studiet(2). Tabel 2 viser distributionen af patienter i behandling ved tilbagefald.

Tabel 2 Fordeling af patienter på behandlingsalternativer ved sygdomstilbagefald

Behandlingsalternativ	Tafinlar + Mekinist	Observation
Alle behandlingsalternativer ved sygdomstilbagefald	87%	82%
Operation	43%	46%
Stråleterapi	36%	29%
Hvilken som helst BRAF inhibitor (antages: Tafinlar)	37%	54%
Helst som helst MEK inhibitor (antages: Mekinist)	28%	31%
Anti-PD-1/PD-L1	42%	27%
Anti-CTLA-4	33%	27%
Kemoterapi	12%	9%

Som tidligere beskrevet har behandlingen af modermærkekræft ændret sig væsentligt siden studiets opstart, hvorfor distributionen af efterfølgende behandlinger i tabel 2 ikke forventes at afspejle dansk klinisk praksis. Ansøger har i deres ansøgning ikke taget højde for forskellen på doseringen mellem kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab, og nivolumab og ipilimumab som monoterapi.

Tabel 3 Anvendte lægemiddelpriser ved tilbagefald, AIP (juni 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)*
Dabrafenib (Tafinlar)	75 mg	120 stk.	51.256,09
Trametinib (Mekinist)	2 mg	30 stk.	46.010,24
Nivolumab (Opdivo)	40 mg/ml	1 stk.	4.084,03
	100 mg/10 ml	1 stk.	10.145,34
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60
	50 mg	1 stk.	12.663,28
Ipilimumab (Yervoy)	5 mg/ml	10 ml	28.387,60
	5 mg/ml	40 ml	113.297,46

*Reference: medicinpriser.dk

Ansøger antager, at der ikke er svind af lægemiddel.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne ved hjælp af en micro-costing tilgang. Ansøger inkluderer omkostning til test for BRAF mutation. Alle patienter bør testes og det antages at cirka 50% er BRAF positive. I mangel på en dansk omkostning for test af BRAF mutation, har ansøger benyttet en svensk omkostning, der er blevet omregnet til danske priser. Patienter i komparatorarmen (observation) vil først blive testet for BRAF mutation i tilfælde af fjerne metastase.

Monitoreringsomkostninger er inkluderet for begge behandlingsalternativer. Ansøger har estimeret ressource-trækket for monitorering i forbindelse med observation ud fra nationale anbefalinger for monitorering af patienter med stadie III modermærkekræft. Ressourcetræk for monitorering ved adjuverende behandling med TAF+MEK er estimeret baseret på feedback fra én klinisk ekspert.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af grad ≥ 3 , som finder sted hos $\geq 5\%$ af patienterne i COMBI-AD studiet(2). Ansøger har med hjælp fra én klinisk ekspert estimeret ressourceforbruget i forbindelse med de identificerede relevante bivirkninger. Enhedsomkostningerne for håndtering af bivirkningerne har ansøger baseret på relevante takster.

Tabel 4 Frekvens af bivirkninger

Bivirkning	TAF+ MEK	Observation
Hypertension grad 3	5,7%	1,8%
Hypertension grad 4	0%	0%
Pyrexia grad 3	5,1%	0,5%
Pyrexia grad 4	0,2%	0%

Patientomkostninger

Patientomkostninger er ikke inkluderet i den primære analyse i modellen, men er tilføjet i en sensitivitetanalyse. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved adjuverende behandling med TAF+MEK er baseret på det nødvendige tidsforbrug til monitorering, der er forskelligt mellem de sammenlignende regimer for år 1, men er ens for alle patienter de efterfølgende år. Ansøger antager, at patienter benytter tre timer per besøg. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time. Patientomkostning til transport er værdisat til 100 DKK per besøg.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers estimer for lægemiddelpriser og behandlingens længde for adjuverende behandling er tilstrækkeligt begrundet.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om øvrige omkostninger virker rimelige.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser. Ændringerne er følgende:

- Dosisantagelsen for TAF+MEK varierer med +/- 10%
- Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK i patienter, der oplever tilbagefald efter observation, er varieret svarende til øvre og nedre værdi i konfidensintervallet i den kliniske ansøgning
- Patientomkostninger inkluderes

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men baseret på usikre estimer. Ingen af følsomhedsanalyserne ændrer den overordnede konklusion.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for TAF+MEK sammenlignet med observation på ca. 510.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	TAF+MEK	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	745.528	0	745.528
Efterfølgende behandling	259.432	524.956	-265.525
Hospitalsomkostninger*	55.003	23.487	31.516
Totale omkostninger	1.059.963	548.444	511.519

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring dosering af TAF+MEK og behandlingens længde for efterfølgende behandlingslinjer.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers følsomhedsanalyser, kr. diskonterede tal, AIP.

Følsomhedsanalyser	Meromkostninger
Ansøgers hovedanalyse	511.519
Dosisantagelsen for TAF+MEK varieres med + 10%	586.072
Dosisantagelsen for TAF+MEK varieres med - 10%	436.966
Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK = 10 måneder	594.823
Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK = 20 måneder	413.728
Patientomkostninger inkluderes	518.877

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Patientomkostninger inkluderes

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for TAF+MEK sammenlignet med observation på ca. 785.000 DKK.

Meromkostninger skyldes primært prisen på dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	TAF+MEK	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	745.528	0	745.528
Hospitalsomkostninger*	55.003	23.487	31.516
Patientomkostninger	14.655	7.298	7.357
Totale omkostninger	815.187	30.785	784.402

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at TAF+MEK vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. TAF+MEK bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. TAF+MEK bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet har i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af TAF+MEK til adjuverende behandling af stadie III modermærkekræft efter komplet resektion estimeret, at ca. 150-200 patienter er kandidater til behandlingen per år, heraf vil ca. 50% af patienterne have BRAF V600E eller V600K mutation. Dette estimat inkluderer stadie IV modermærkekræft, som er udenfor indikationen for TAF+MEK. Ansøger anvender derfor 75 patienter i deres videre beregninger. Derudover har ansøger inkluderet en årlig vækst i incidensraten på 4% for patienter med komplet reseceret stadie III melanom. Denne vækstrate medregnes således, at kandidater til adjuverende behandling med TAF+MEK stiger med 4% per år.

Ansøger antager et markedsoptag på 100% ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling, og 0% ved ikke anbefaling.

Tabel 8 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3
Antal patienter, der kandiderer til adjuverende behandling*	75	78	81

*komplet reseceret stadie III melanom med BRAF V600E eller V600K mutation

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt estimater som Medicinrådet har angivet i protokollen(1). Amgros vurderer, at estimaterne er rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af TAF+MEK vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 25 mio. DKK per år ved *steady-state*.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

Tabel 9 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	51,4	63,9	70,3
Anbefales ikke	30,4	40,4	45,0
Totale budgetkonsekvenser	21,0	23,4	25,3

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er forsimplet, og at ansøgers tidligere beskrevet antagelser omkring fordelingen af efterfølgende behandling medfører betydelig usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne. Amgros udarbejder en budgetkonsekvensanalyse tilsvarende protokollens kliniske spørgsmål(1) og Amgros' hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes*

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af TAF+MEK vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 40 mio. DKK per år.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	36,2	38,6	41,2
Anbefales ikke	1,2	2,0	2,5
Totale budgetkonsekvenser	35,0	36,6	38,8

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på TAF+MEK. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandling, estimerer ansøger, at TAF+MEK er forbundet med reducerede meromkostninger sammenlignet med adjuverende behandling alene.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft. :1–14. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/9356/protokol-til-vurdering-af-den-kliniske-mervaerdi-af-dabrafenib-i-kombination-med-trametinib-til-adjuverende-behandling-af-modermaerkekraeft-v11.pdf>
2. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2017;NEJMoA1708539. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1708539>
3. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 -mutant melanoma : an open-label , single arm , dual-centre , phase 2 clinical trial. Lancet Oncol [Internet]. 2017;2045(17):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7)
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9. Available from: <https://rads.dk/media/4245/behandlingsvejledning-for-metastaserende-malignt-melanom.pdf>

