
ENCORAFENIB (BRAFTOVI) I KOMBINATION MED BINIMETINIB (MEKTOVI)

IKKE-RESEKTABEL ELLER METASTATISK MODERMÆRKEKRÆFT
MED BRAF V600 MUTATION

OPSUMMERING

Baggrund

Encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi) er indiceret til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation. Det forventes, at ca. 55-60 patienter per år vil kandidere til 2. linje behandling, mens 50-60 patienter vil være potentielle kandidater til 1. linje behandling med den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Pierre Fabré.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med ENCO+BINI sammenlignet med behandling med dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist) til voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af ENCO+BINI sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger for ENCO+BINI ca. 300 kr. per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af ENCO+BINI som standardbehandling vil være ca. 17.000 kr. per år.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi) ikke er forbundet med meromkostninger sammenlignet med komparator. Meromkostningerne er i denne analyse udelukkende drevet af omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DABRA+TRAM	Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist)
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ENCO+BINI	Encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi)
OS	Overall survival
PF	Progressionsfri
PFS	Progressionsfri overlevelse
PP	Post-progression
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	13
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Pierre Fabré
Handelsnavn:	Braftovi i kombination med Mektovi
Generisk navn:	Encorafenib + binimetinib
Indikation:	Encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.
ATC-kode:	L01XE46 + L01XE41

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	13-11-2018
Endelig rapport færdig:	15-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	63 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Mark Friborg Louise Greve Dal Lianna Christensen Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro 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 Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi), herefter ENCO+BINI, er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastaserende modermærkekræft med BRAF V600 mutation. Pierre Fabré (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af ENCO+BINI og har den 13.11.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af ENCO+BINI 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 af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastaserende modermærkekræft med BRAF V600 mutation, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af ENCO+BINI som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med ENCO+BINI med behandling med dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist), herefter DABRA+TRAM, der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling.

1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark. Ifølge Dansk Modermærkekræft Gruppens 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)

Den primære behandling er operation. Trods operation vil nogle patienter udvikle metastatisk modermærkekræft og være kandidater til medicinsk behandling (ca. 330 nye patienter pr. år). Omkring 40-50 % af disse patienter har en BRAF-mutation. De organer, sygdommen hyppigst metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men også metastaser til knogler, knoglemarv, milt og andre organer, samt muskler og bindevæv ses. Forekomst af organmetastaser er generelt ensbetydende med en meget dårlig prognose.(1)

1.3 Behandling med encorafenib (Braftovi) i kombination med binimetinib (Mektovi)

Indikation

ENCO+BINI er indiceret til behandling af ikke-resektabel eller metastaserende modermærkekræft hos voksne med BRAF V600 mutation.

Virkningsmekanisme

Encorafenib er en selektiv hæmmer af BRAF kinasen og hæmmer MAPK-signalvejen hos BRAF V600E, V600D og V600K muterede melanom celler.(2)

Binimetinib er en selektiv hæmmer af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogen aktiveret protein.(2)

Dosering

Oral tablet encorafenib, 450 mg 6 tabletter á 75 mg 1 gang dagligt, i kombination med oral tablet binimetinib, 45 mg 3 tabletter á 15 mg 2 gange dagligt.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist). Komparatoren administreres således:

- Oral tablet dabrafenib, 150 mg á 75 mg 2 gange dagligt, i kombination med oral tablet trametinib, 2 mg 1 tablet dagligt.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med ENCO+BINI sammenlignet med DA-BRA+TRAM for følgende populationer:

- Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til 1. linje behandling med BRAF-MEK hæmmere.
- Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til 2. linje behandling med BRAF-MEK hæmmere.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med ENCO+BINI med behandling med DABRA+TRAM til voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.

2.1 Model, metode og forudsætninger

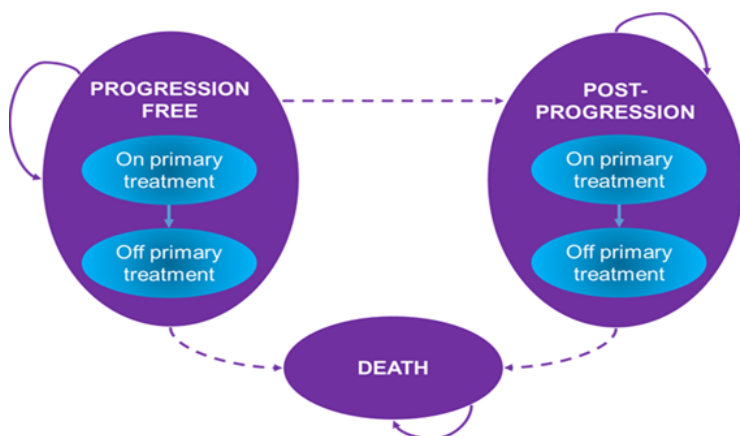
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population for 1. linje behandling, men ikke for 2. linje behandling grundet manglende data.

Patienter i modellen allokeres til behandling med enten ENCO+BINI eller DABRA+TRAM, hvorefter de overgår til stadiet "Progressionsfri" (PF). Ved sygdomstilbagefald bevæger patienterne sig til stadiet "Post-progression" (PP) og ved død til stadiet "Død". Transitionen mellem stadierne er bestemt ud fra overlevelseskurver fra COLUMBUS-studiet.(2,3) Således er sandsynligheden for at befinde sig i PF lig med sandsynligheden for progressionsfri overlevelse (PFS). Sandsynligheden for at befinde sig i PP er lig med sandsynligheden for overlevelse (OS) minus PFS. Og sandsynligheden for død er lig med $1-OS$.

I hvert stadie, hvor patienterne stadig er i live (PF og PP), benytter ansøger time-to-discontinuation til at estimere, hvor stor en andel af patienterne der i PF og PP stadig er i behandling og hvor mange der er stoppet på behandlingen. Ansøger antager desuden, at behandlingslængden for ENCO+BINI og DABRA+TRAM vil være ens. Behandlingslængden er angivet som begrænset gennemsnit indenfor studieperioden på 26 måneder.

Figur 1: Modelstruktur



For efterfølgende behandlingslinjer har ansøger estimeret behandlingslængder baseret på input fra to danske kliniske eksperter. Disse antager, at alle BRAF-inhibitorer vil have en behandlingslængde på 6 måneder, mens immunonkologiske behandlinger og kemoterapi vil have behandlingslængder på henholdsvis 7,7 måneder og 3 måneder uanset, hvilket lægemiddel der anvendes i den angivne klasse.

Behandlingslængden for *best supportive care* estimeres at være 4 måneder baseret på et europæisk studie, der undersøgte behandlingen af patienter med metastatisk modermærkekræft.(4) *Best supportive care* er defineret som en række konsultationer, indlæggelser, hjemmepleje og procedurer.

Amgros' vurdering

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede tre klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros

ikke fundet grund til at ændre i den grundlæggende modelstruktur, men ændrer få estimater forbundet med behandling af bivirkninger (dette er beskrevet nærmere i afsnit 2.1.3 Omkostninger under "Omkostninger til bivirkninger").

Ansøger estimerer behandlingslængden for ENCO+BINI og DABRA+TRAM baseret på studiedata fra COLUMBUS-studiet.(2) Ved studiets afslutning, var der stadig en stor del af patienterne, der stadig var i behandling, hvorfor Amgros vurderer, at det ikke er acceptabelt at benytte begrænset gennemsnitsværdi for behandlingslængden. Ansøger har indsendt en model med mulighed for at vælge forskellige datagrundlag for behandlingslængden. Heriblandt er det muligt at benytte ekstrapolerede data baseret på Kaplan-Meier-kurver fra COLUMBUS-studiet.(2) Benyttes den estimerede behandlingslængde på baggrund af disse data, er den gennemsnitlige behandlingslængde markant længere end ved brug af den begrænsede gennemsnitlige behandlingslængde fundet i studiet. Amgros benytter derfor disse ekstrapolerede data til at estimere behandlingslængden i Amgros' hovedanalyse.

Amgros accepterer ansøgers antagelser om ens patientforløb for ENCO+BINI og DABRA+TRAM. Amgros udarbejder en ny hovedanalyse, hvor der benyttes ekstrapolerede data til bestemmelse af behandlingslængde.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 26 måneder, svarende til længst muligt opfølgningstid i COLUMBUS-studiet.(3) Analysen anvender en cykluslængde på en måned. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4%.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse.

Ansøger har medsendt ekstrapoleret data ud fra Kaplan-Meier-kurver i COLUMBUS-studiet.(2) Denne ekstrapolering viser den gennemsnitlige behandlingslængde som værende markant længere end ved brug af den begrænsede gennemsnitlige behandlingslængde fundet i studiet. Da den estimerede gennemsnitlige behandlingslængde er længere end tidshorizonten på 26 måneder, ændrer Amgros tidshorizonten til 5 år, så alle relevante omkostninger relateret til behandlingen og efterfølgende behandlingslinjer medregnes.

Amgros godtager analysens perspektiv, men ændrer tidshorizonten fra 26 måneder til 5 år.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt de anbefalede doser fra SPC'et for hvert lægemiddel, der er inkluderet i analysen.(5–7) Alle anvendte lægemiddelpriser er angivet i AIP.

Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (juli 2018)

Behandling	Styrke	Pakningsstørrelse (stykk)	AIP per pakke (DKK)	Lægemiddelomkostning per måned (DKK)
Binimetinib (Mektovi)	15 mg	84	21.471	46.648
Encorafenib (Braftovi)	75 mg	42	11.960	51.969
Trametinib (Mekinist)	2 mg	30	46.010	46.649
Dabrafenib (Tafinlar)	75 mg	120	51.256	51.968
Temozolomide (Temozolomide "Accord")	100 mg	5	155	5.437
Pembrolizumab (Keytruda®)	25 mg	4	24.937	58.100
Ipilimumab (Yervoy®)	5 mg	40	113.297	197.980
Nivolumab (Opdivo)	10 mg	24	24.349	53.185
Aldesleukin (Proleukin®)	1,1 mg	1	1.297	47.920

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne. For oralt administrerede lægemidler antager ansøger, at sygehusapoteket benytter 12 minutters arbejdstid på at håndtere udlevering af lægemidlerne. For intravenøst administrerede lægemidler har ansøger estimeret en administrationsomkostning baseret på antallet af infusioner. Det antages, at subkutane lægemidler administreres af patienten selv. Derfor antager ansøger, at omkostningen forbundet med administration af subkutane lægemidler svarer til omkostningen forbundet med orale lægemidler.

Ansøger antager også, at alle patienter ved behandlingsstart bliver CT-scannet for hjernemetastaser uanset behandlingsalternativ. Omkostningen forbundet med denne scanning er derfor også inkluderet.

Ansøger har bedt to danske kliniske eksperter om at estimere omkostninger forbundet med monitorering af sygdom under behandling. Disse omkostninger er inkluderet for begge behandlingsalternativer og antages at være ens.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandling af grad 3-4 bivirkninger med frekvens >5% fra COLUMBUS-studiet samt COMBI-V- og COMBI-D-studierne.(2,3,8) I tabel 2 ses bivirkningsfrekvensen for hver behandling.

Tabel 2 Frekvens af bivirkninger

Bivirkning	Encorafenib + binimetinib	Dabrafenib + trametinib
Hypertension	5.2%	11.8%
Pyrexia	3.6%	5.4%
Blod CK stigning	6.8%	0.0%
GGT stigning	9.4%	3.4%
ALT stigning	5.2%	2.5%

Ansøger har spurgt danske kliniske eksperter om deres vurdering af bivirkningsbehandlingen. De vurderer, at nogle patienter vil kræve indlæggelse ved behandling af bivirkninger. I tabel 3 ses omkostningerne forbundet med behandling af hver bivirkning, inkluderet fordelingen af ambulante og indlæggelseskrævende behandlinger.

Tabel 3 Enhedsomkostninger forbundet med bivirkninger, kr., DRG-takster

Bivirkning	Ambulant enhedsomkostning per event (DKK)	Indlagt enhedsomkostning per event (DKK)	Andel, der kræver indlæggelse	Total omkostning per event (DKK)
Hypertension	2.609	40.045	0,0%	2.609
Pyrexia	2.609	16.613	0,0%	2.609
Blod CK stigning	4.143	5.935	15,4%	4.419
GGT stigning	2.609	18.910	0,0%	2.609
ALT stigning	2.609	18.910	0,0%	2.609

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. De udpegede kliniske eksperter vurderede, at ansøgers estimater overordnet set var acceptable. Dog blev det nævnt, at andelen af patienter, der kræver indlæggelse grundet feber nok ikke ville være 0%, som ansøger antager.

Amgros accepterer de inkluderede omkostninger, men inkluderer en følsomhedsanalyse på andelen af patienter med indlæggelseskrævende grad 3+ feber.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet følsomhedsanalyser for omkostningsanalysen.

Amgros' vurdering

Efter samtale med udpegede kliniske eksperter, er det vurderet, at andelen af patienter, der oplever grad 3+ indlæggelseskrævende feber kunne undersøges ved frekvens på 15%, 50% og 100% for at udelukke potentiel infektion. Dette har dog ubetydelig indflydelse på det samlede resultat, hvorfor resultaterne af disse ændringer ikke vises her.

Derudover er behandlingslængderne for efterfølgende behandling behæftet med store usikkerheder. Da disse antages at være ens for ENCO+BINI og DABRA+TRAM undersøges dette dog ikke i en følsomhedsanalyse, da det ikke vil have betydning for det samlede resultat.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 900 kr. for ENCO+BINI sammenlignet med DABRA+TRAM.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Encorafenib + binimetinib	Dabrafenib + trametinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	2.626.846	2.626.844	3
Efterfølgende behandlinger	4.721	4.721	
Hospitalsomkostninger	284.713	284.713	-
Omkostninger til bivirkninger	2.595	1.717	878
Totale omkostninger	2.918.876	2.917.995	881

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:

- Amgros benytter ekstrapolerede data til estimering af behandlingens længde. Denne bliver således markant længere end ansøgers estimerede behandlingens længde på 15,16 måneder.
- Amgros ændrer tidshorizonten til 5 år.

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 300 kr. for ENCO+BINI sammenlignet med DABRA+TRAM.

Meromkostningerne drives udelukkende af bivirkningsfrekvenserne.

Resultaterne fra Amgros hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 5.

Tabel 5 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Encorafenib + binimetinib	Dabrafenib + trametinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	3.367.796	3.367.792	4
Efterfølgende behandlinger	1.503.369	1.503.369	-
Hospitalsomkostninger	393.446	393.446	-
Omkostninger til bivirkninger	911	603	308
Totale omkostninger	5.265.522	5.265.210	312

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- ENCO+BINI bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- ENCO+BINI 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 angiver i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af ENCO+BINI, at ca. 50-60 patienter kandiderer til 1. linje behandling med BRAF-kinasehæmmere i kombination med en MEK1 eller MEK2-hæmmer. For 2. linje behandling estimerer fagudvalget, at omkring 55-60 patienter vil være kandidater til behandlingen.

Ansøger har estimeret patientantallet ved hjælp af udregninger baseret på epidemiologiske data og estimater fra danske kliniske eksperter.

Ansøgers estimerede patientantal er vist i tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers estimat af antal patienter

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
ENCO+BINI anbefales					
ENCO+BINI	117	121	125	130	135
DABRA+TRAM	0	0	0	0	0
ENCO+BINI anbefales ikke					
ENCO+BINI	0	0	0	0	0
DABRA+TRAM	117	121	125	130	135

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at ansøgers estimerede patientantal er en smule højt sammenlignet med Medicinrådets vurdering af antallet af patienter, der kandiderer til behandlingen i 1. linje fra protokollen.

Amgros reducerer patientantallet i Amgros' budgetkonsekvensanalyse, så det svarer til patientantallet nævnt i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af ENCO+BINI vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 500.000 kr. ved år 5, når der opnås ligevægt.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 7.

Tabel 7 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, kr., diskonterede tal, baseret på AIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
ENCO+BINI anbefales	153.174.152	298.889.760	582.130.589	581.737.610	579.925.905
ENCO+BINI anbefales ikke	153.137.878	298.853.634	582.094.457	581.222.231	579.500.144
Totale budgetkonsekvenser	36.274	36.126	36.133	515.379	425.762

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes
- Patientantallet sættes til 55 patienter per år
- Der benyttes ikke-diskonterede tal jf. Amgros' metodevejledning

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af ENCO+BINI vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 17.000 kr. per år.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 8.

Tabel 8 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal, baseret på AIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
ENCO+BINI anbefales	71.885.699	143.590.498	288.164.855	289.603.737	289.603.737
ENCO+BINI anbefales ikke	71.868.676	143.573.409	288.147.710	289.586.592	289.586.592
Totale budgetkonsekvenser	17.024	17.090	17.145	17.145	17.145

5 DISKUSSION

Ansøger vurderer, at behandling med ENCO+BINI er forbundet med meget begrænsede meromkostninger sammenlignet med DABRA+TRAM.

Meromkostningerne er primært drevet af bivirkningsfrekvenserne for de to behandlinger, samt behandlingen af de forekommende bivirkninger, eftersom alt andet i analysen antages at være lige mellem de to behandlinger. Dog har omkostningerne forbundet med behandling af bivirkninger ubetydelig indflydelse på det samlede resultat.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af encorafenib i kombination med binimetinib til ikke-resektabel eller metastatisk modermærke- kræft med BRAF V600 mutation. 2018;1–14.
2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;18(6):1470–2045. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6)
3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(10):1315–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2)
4. McKendrick J, Gijsen M, Quinn C, Barber B, Zhao Z. Estimating healthcare resource use associated with the treatment of metastatic melanoma in eight countries. *J Med Econ* [Internet]. 2016;19(6):587–95. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2016.1148043>
5. EMA. Assessment report Braftovi. Rep ARZ. 2018;44(June):1–91.
6. Ema. Assessment report Mektovi. 2012;44(June):1–91.
7. Trametinib M, Dabrafenib T. Mekinist, INN: trametinib. 2015;44(September).
8. Long G V., Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(7):1631–9.

