
NIVOLUMAB (OPDIVO) + IPIILIMUMAB (YERVOY®)

AVANCERET RENALCELLEKARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermedier eller dårlig prognosegruppe. Omkring 300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Bristol-Myers Squibb.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib eller sunitinib som 1.-linje behandling af patienter med avanceret renalcellekarcinom.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib ca. 545.000 DKK, og for sammenligningen med sunitinib ca. 510.000 DKK.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling vil være ca. 60-70 mio. DKK uanset hvilken komparator man benytter til sammenligning.

Konklusion

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med pazopanib eller sunitinib. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Samlet overlevelse
PD	Progredieret sygdomsstadie
PFS	Progressionsfri overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris
SPC	Produktresumé
TTD	Tid til behandlingsstop

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®)	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
Omkostninger til administration, kontrol og monitorering	10
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	15
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18
4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	19

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

6 Referencer	22
---------------------	-----------

7 Bilag	23
----------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb
Handelsnavn:	Opdivo + Yervoy®
Generisk navn:	Nivolumab + ipilimumab
Indikation:	1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
ATC-kode:	L01XC17 + L01XC11

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	16-01-2019
Endelig rapport færdig:	14-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	29 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen Lianna Christensen

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

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret som 1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium's (IMDC) kriterier. Bristol-Meiers Squibb (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) og har den 16.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et 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 avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) med behandling med paxopanib eller sunitinib.

1.2 Patientpopulation

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af nyrekræft - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark (1). RCC opstår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) (1). RCC opdeles i forskellige histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC (2).

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70 årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 (3). Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnostidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser (3). Fagudvalget vedr. nyrekræft vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye tilfælde af mRCC i alle prognosegrupper, som vil være egnede til behandling.

Patienter i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet kurativ behandling med kirurgi (4). Er kirurgisk behandling ikke en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling. Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af IMDC (1). IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler, på baggrund af seks risikofaktorer, patienterne i tre prognosegrupper; god, intermediaær og dårlig.

1.3 Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®)

Indikation

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret som 1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er en immuncheckpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af nivolumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, som kræftcellerne ellers inducerer ved produktion af proteinet PD-L1, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes (5).

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel (5).

Dosering

Nivolumab og ipilimumab er begge beregnet til intravenøs anvendelse og skal administreres som intravenøs infusion over 30 minutter per lægemiddel (5).

Behandlingen af RCC, med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), består af to faser. I behandlingens første fase er den anbefalede dosis af nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge. De første fire doser af nivolumab gives i kombination med 1 mg/kg ipilimumab. Dette efterfølges af fase 2, hvor 480 mg nivolumab administreres hver 4. uge i monoterapi. Den første dosis af nivolumab som monoterapi skal administreres tre uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination.

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret pazopanib og sunitinib som komparatorer.

Pazopanib administreres oralt i 800 mg dagligt, mens sunitinib ligeledes administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som 1.-linje behandling for voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC-kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) med behandling med pazopanib eller sunitinib til voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (RCC) i intermedieær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved 1.-linje behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib eller sunitinib, hvilket er i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med potentielle efterfølgende 2.-linje behandlinger.

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 2.-linje behandling.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) eller pazopanib eller sunitinib, hvorefter de overgår til progressionsfri overlevelse (PFS). Ansøger benytter Kaplan-Meier-data fra Checkmate 214-studiet (6), der er et direkte head-to-head studie mellem nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og sunitinib. Ansøger har ekstrapoleret overlevelseskurver til 5 år. De ekstrapolerede Kaplan-Meier kurver kan ses i bilag.

Da direkte sammenligning mellem nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og pazopanib ikke foreligger, antager ansøger, at behandlingsslængden (TTD) for pazopanib er tilsvarende sunitinib. Antagelsen bygger på COMPARZ-studiets (7) non-inferiore resultater mellem de to lægemidler. Denne antagelse er forbundet med en vis usikkerhed, da der i studiet sammenlignes mediane behandlingslængder.

Ansøger argumenterer desuden for, at det vil være klinisk plausibelt, at patienterne stopper på behandling efter 2 år. Ansøger har derfor tilføjet en 2-års stopregel på kurverne over TTD, hvilket estimerer en gennemsnitlige behandlingslængde for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) på 10,58 måneder, og for pazopanib og sunitinib på 9,02 måneder. Ansøger benytter PFS og overlevelseskurver (OS) til at estimere den gennemsnitlige tid patienterne er i progredieret sygdomsstadie (PD). Således estimerer ansøger en absolut overlevelsesgevinst for behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) på 5,59 måneder:

Nivolumab + ipilimumab: PFS = 20,77 måneder (heraf 10,58 måneder i aktiv behandling) → PD = 17,15 måneder (heraf tid på efterfølgende behandling) → død (efter 37,91 måneder)

Pazopanib/sunitinib: PFS = 16,24 måneder (heraf 9,21 måneder i aktiv behandling) → PD = 16,08 måneder (heraf tid på efterfølgende behandling) → død (efter 32,33 måneder)

Ved sygdomstilbagefald (PD) har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med 2.-linje behandling. Fra Checkmate-studiet ses, at 39,5% af patienterne på nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) modtager efterfølgende behandling, mens 54% i komparatorarmen modtager efterfølgende behandling (6). Behandlingslængderne af disse 2.-linje behandlinger er baseret på median- og studie gennemsnitsværdier fra forskellige kilder.

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, selvom dette ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Amgros ekskluderer derfor omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer i Amgros' hovedanalyse.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor terapiområdet, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 2 klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros fundet det hensigtsmæssigt at ændre antagelsen om 2 års stopreglen, så denne ikke er gældende for pazopanib/sunitinib. Her benyttes i stedet 5 års ekstrapoleringsdata.

Når ansøger ekstrapolerer patientdata over 5 år, ser man, at der stadig er en lille andel af patienterne, der fortsat er i behandling ved 5 år (<10%). Proportionen af patienter er dog så lille, at Amgros vurderer, at 5 års ekstrapolering er tilstrækkelig og estimere et nogenlunde retvisende gennemsnit for behandlingens længde.

Amgros finder ikke ansøgers antagelse omkring ensartetheden for sunitinib og pazopanib hensigtsmæssig, uden at have belyst effekten med en indirekte sammenligning. I mangel på bedre estimater har Amgros dog anvendt estimaterne, men med forbehold for den store usikkerhed tilgangen er forbundet med.

Behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer er baseret på medianværdier eller "within trial means" fra sundhedsøkonomiske ansøgninger i andre lande eller fra unavngivne studier, hvilket ikke er repræsentativt for den faktiske gennemsnitlige behandlingens længde. Amgros vurderer, at antagelserne omkring efterfølgende behandlingslinjer er forbundet med store usikkerheder. Amgros har vendt problematikken med de udpegede klinikere, der har vurderet behandlingens længder for efterfølgende behandlingslinjer. Amgros vurderer, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse for at reflektere dansk klinisk praksis, til trods for, at effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke er inkluderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes. 2 års stopreglen ændres til kun at gælde for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®).

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

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

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt dosering af lægemidlerne jf. SPC'erne i analysen (5,8,9). Det betyder, at patienter, der modtager behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) starter med en indledende 12 ugers periode, hvor nivolumab (Opdivo) administreres á 3 mg/kg sammen med 1 mg/kg ipilimumab (Yervoy®) hver 3. uge. Den gennemsnitlige vægt er 75,6 kg jf. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi (10). Efter uge 12 administreres nivolumab (Opdivo) i monoterapi i 480 mg hver 4. uge.

Pazopanib administreres oralt i 800 mg dagligt, mens sunitinib ligeledes administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger.

Ansøger har inkluderet justering i dosisintensitet for alle lægemidlerne. Således reduceres dosis for nivolumab (Opdivo) med 3,7%, for ipilimumab (Yervoy®) med 4,9%, for pazopanib med 12,6% og for sunitinib med 12,6%. Ansøger har estimeret dosisreduktionen af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) på baggrund af upublicerede data fra Checkmate-studiet (6), og af pazopanib og sunitinib fra en tidligere Amgros-afrapportering.

Ansøger har hentet lægemiddelpriiser fra Medicinpriser.dk, se tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	100 mg	1 stk.	10.145,34	Medicinpriser.dk
	40 mg	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk
	240 mg	1 stk.	24.348,80	Medicinpriser.dk
Ipilimumab	5 mg/ml	10 ml	28.387,60	Medicinpriser.dk
	5 mg/ml	40 ml	113.297,46	Medicinpriser.dk
Pazopanib	200 mg	90 stk.	14.207,11	Medicinpriser.dk
	400 mg	60 stk.	18.944,03	Medicinpriser.dk
Sunitinib	12,5 mg	28 stk.	7.921,48	Medicinpriser.dk
	25 mg	28 stk.	15.841,79	Medicinpriser.dk
	50 mg	28 stk.	31.682,40	Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret dosisreduktion for komparatorer på baggrund af en tidligere Amgros afrapportering. Tidligere afrapporteringer kan ikke benyttes som referencer, da de er Amgros' udlægning af en konkret sag. Efter som dosisreduktion fandt sted i Checkmate-studiet (6) hos 53% af patienterne behandlet med sunitinib, vurderer Amgros, at ansøgers estimerer muligvis underestimerer dosisreduktion. I mangel på bedre estimerer benytter Amgros ansøgers estimat for dosisreduktion i Amgros' hovedanalyse, og laver samtidig en følsomhedsanalyse, der ikke inkluderer dosisreduktion.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang i tråd med lægemidlernes SPC.

Omkostninger til administration, kontrol og monitorering

Ansøger har inkluderet omkostninger i form af relevante DRG-takster i forbindelse med administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Omkostningerne tildeles det stadie, som patienterne befinder sig i (PFS eller PD), og er således drevet af de ekstrapolerede Kaplan-Meier-kurver.

Amgros' vurdering

Amgros har fået ansøgers antagelser valideret af kliniske eksperter udpeget af regionerne. På baggrund af deres validering, ændrer Amgros på få estimerer i Amgros' hovedanalyse særligt angående frekvensen af kontrolbesøg. Ændringerne har dog begrænset indflydelse på resultaterne.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet grad 3+ bivirkninger med en incidens >1%, som vurderes ikke at blive håndteret ved rutinemæssige kontrolbesøg.

Bivirkningsfrekvenserne ses i tabel 2.

Tabel 2: Bivirkningsfrekvenser

Bivirkning	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Sunitinib
Træthed	6,2%	10%	10,1%
Diarré – konsultation hos specialist	4,6%	0%	6,2%
Diarré - akutmodtagelsen	4,6%	0%	6,2%

Ansøger har fået en kliniker til at estimere andelen af patienter, der oplever bivirkningerne vil kræve hospitalsbesøg, og prissat besøgene i form af relevante DRG-takster.

Ansøgers antagelser ses i tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering

Bivirkning	Andel, der kræver hospitalsbesøg	Pris [DKK]	Kilde
Træthed	100%	9.736,24	Klinikerestimat + DRG-takster
Diarré – konsultation hos specialist	89%	1.378,45	
Diarré - akutmodtagelsen	11%	11.601,86	

Amgros' vurdering

Amgros har fået ansøgers antagelser valideret af kliniske eksperter udpeget af regionerne. På baggrund af deres validering, ændrer Amgros på få estimater i Amgros' hovedanalyse særligt angående andelen af bivirkninger, der kræver hospitalsbesøg. Ændringerne har dog begrænset indflydelse på resultaterne.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for administration af lægemidler, kontrolbesøg og monitorering. Ansøger antager en 14 kilometer rejsedistance hvilket giver en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 DKK (jævnfør Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger). Ansøger har derudover inkluderet omkostninger forbundet med den tid en gennemsnitlig patient benytter til administration af lægemidler.

Amgros' vurdering

Ansøger har benyttet infusionstid fra SPC'et for behandling af modermærkekræft. Amgros ændrer derfor tiden benyttet på infusion, så dette stemmer overens med SPC'et (5).

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har, udover omkostninger forbundet med behandling i 1.-linje behandling, inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Valget af efterfølgende behandlingslinjer er baseret på Medicinrådets behandlingsvejledning for metastaserende nyrekræft (11). Ansøger har antaget, at den nuværende 2.-linje behandling ikke vil være gældende for patienter, der er blevet behandlet med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i 1.-linje behandling. Valget af 2.-linje behandling fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Valg af efterfølgende behandlingslinjer

	→ Fra 1.-linje	
	Nivolumab+Ipilimumab	Pazopanib/Sunitinib
Til 2.-linje ↓		
Sunitinib	20%	0%
Nivolumab	0%	75%
Pazopanib	80%	0%
Cabozantinib	0%	25%

Ansøger har hentet lægemiddelpriiser fra Medicinpriser.dk, se tabel 5.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingslinjer, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk
Cabozantinib	20 mg	30 stk.	49.400,00	Medicinpriser.dk
Pazopanib	400 mg	60 stk.	18.944,03	Medicinpriser.dk
Sunitinib	50 mg	28 stk.	31.682,40	Medicinpriser.dk

Behandlingslængderne er estimeret baseret på median- og within trial mean-værdier fra studier og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE. Ansøger har inkluderet to scenarie-analyser, hvor behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer ændres.

Tabel 6: Estimerede behandlingslængder for efterfølgende behandlingslinjer

Lægemiddel	Estimeret behandlingslængde	Kilde
Sunitinib	3,90 måneder	Median fra cabozantinib NICE-ansøgning
Nivolumab	10,45 måneder	Within trial mean for 2.-linje
Pazopanib	3,60 måneder	Median fra cabozantinib NICE-ansøgning
Cabozantinib	12,09 måneder	Within trial mean fra NICE-ansøgning

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Omkostningerne ligger udenfor rammerne for det kliniske spørgsmål, hvilket betyder, at Amgros ikke inkluderer omkostningerne i Amgros' hovedanalyse. Dog vurderer Amgros, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse for at reflektere dansk klinisk praksis, til trods for, at effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke er inkluderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der inkluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, men understreger, at effekterne ikke er modelleret i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i de anvendte omkostninger forbundet med lægemiddeladministration, bivirkninger, monitorering og kontrol undersøges. Alle omkostninger angivet i følgende liste blev undersøgt ved variation med +/- 20%:

- Administrationsomkostninger forbundet med lægemiddelinfusion
- Administrationsomkostninger forbundet med orale lægemidler
- Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering
- Omkostninger forbundet med monitorering
- Omkostninger forbundet med kontrolbesøg i PFS
- Omkostninger forbundet med kontrolbesøg i PD

Amgros' vurdering

Amgros vurderer følsomhedsanalyserne relevante om end variation af de valgte parametre har lille betydning for det samlede resultat. Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes variation af behandlingslængden at være relevant. Amgros udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor ændring i behandlingslængden for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), pazopanib og sunitinib undersøges.

Som beskrevet ovenfor trækker Amgros omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer ud af Amgros' hovedanalyse, og tilføjer i stedet efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse. Amgros inkluderer følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden af valget af efterfølgende behandlingslinjer og behandlingslængden af efterfølgende behandlingslinjer.

Amgros udarbejder i tillæg egen følsomhedsanalyse, der undersøger betydningen for resultatet, hvis der ikke inkluderes dosisreduktion.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib på ca. 150.000 DKK, og sammenlignet med sunitinib på ca. 120.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 7 og tabel 8 for henholdsvis pazopanib og sunitinib.

Tabel 7: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og pazopanib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	643.431	149.943	493.488
Hospitalsomkostninger	167.147	125.638	41.509
Bivirkningsomkostninger	709	964	-255
Efterfølgende behandlingslinjer	19.947	442.552	-422.605
Patientomkostninger	95.774	55.492	40.282
Totale omkostninger	927.008	774.589	152.419

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og sunitinib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	643.431	179.120	464.311
Hospitalsomkostninger	167.147	125.638	41.509
Bivirkningsomkostninger	709	1.127	-418
Efterfølgende behandlingslinjer	19.947	442.552	-422.605
Patientomkostninger	95.774	55.492	40.282
Totale omkostninger	927.008	803.929	123.079

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ingen af ansøgers følsomhedsanalyser ændrer det samlede resultat væsentligt. Analyserne præsenteres derfor ikke her.

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 forbundet med efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet
- Behandlingsloft på pazopanib/sunitinib ekskluderes baseret på udsagn fra udpegede kliniske eksperter fra regionerne
- Diverse rettelser omhandlende frekvens af hospitalskontakter ændret en smule baseret på udsagn fra udpegede kliniske eksperter fra regionerne

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 9 og tabel 10.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib på ca. 545.000 DKK.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og pazopanib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	183.927	459.504
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	475	-64
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	392.642	545.290

For sammenligningen mellem behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og sunitinib resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 510.000 DKK

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og sunitinib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	219.717	423.714
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	1.112	-700
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	429.068	508.863

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved valget af behandlingens længde og dosis-reducering. Amgros har derudover lavet to følsomhedsanalyser, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Behandlingslængder

Amgros udarbejder to følsomhedsanalyser, hvor behandlingens længden af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), pazopanib og sunitinib undersøges.

I den ene følsomhedsanalyse benytter Amgros de ekstrapolerede data til estimering af behandlingsslængderne. Det vil sige, at behandlingsloftet på 2 år ekskluderes i begge arme.

I den anden følsomhedsanalyse undersøges meromkostningerne per gennemsnitlige patient, hvis både intervention og komparator har 2 års behandlingsloft.

Dosisreducering

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor der ikke justeres for dosisintensitet.

Efterfølgende behandlingslinjer

Amgros udarbejder følsomhedsanalyser, hvor der inkluderes omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer.

I den ene følsomhedsanalyse benyttes ansøgers estimer omhandlende efterfølgende behandlinger fra ansøgers hovedanalyse.

Baseret på Amgros' samtale med regionernes udpegede kliniske eksperter, udarbejder Amgros også en følsomhedsanalyse, hvor valget af efterfølgende behandlingslinjer ændres. Således vil patienter efter 1.-linje behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i 50% af tilfældene blive behandlet med pazopanib eller axitinib, og 50% vil blive behandlet med cabozantinib i 2.-linje behandling.

Amgros udarbejder ligeledes en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsslængden af efterfølgende behandlingslinjer ændres. Således vil alle patienter uanset efterfølgende behandling blive behandlet i 8,5 måneder i 2.-linje behandling.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 11.

Tabel 11: Resultater af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger vs. pazopanib	Inkrementelle omkostninger vs. sunitinib
Amgros' hovedanalyse	545.290	508.863
Behandlingsslængder baseret på ekstrapolering	922.766	902.883
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	675.191	658.855
Eksklusion af dosisreducering	545.387	503.802
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% cabozantinib), jf. ansøgers estimer (behandlingsslængder)	483.917	464.034
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% cabozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingsslængder)	525.383	505.501
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% cabozantinib), jf. ansøgers estimer (behandlingsslængder)	496.014	476.131
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% cabozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingsslængder)	553.919	534.036
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimer	385.262	365.380

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager, at 240 nye patienter årligt kandiderer til behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) eller komparatorer til patienter med avanceret renalcellekarcinom. Ansøger antager, at 35% af disse patienter vil blive behandlet med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) det første år, mens 55% af patienterne bliver behandlet med kombinationen de efterfølgende år. De resterende patienter modtager behandling med komparator.

Tabel 12 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt, hvis nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver anbefalet som standardbehandling, og hvis kombinationen ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab anbefales					
Nivolumab + ipilimumab	63	132	132	132	132
Komparator	117	108	108	108	108
Nivolumab + ipilimumab anbefales ikke					
Nivolumab + ipilimumab	0	0	0	0	0
Komparator	180	240	240	240	240

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer, at estimatet virker nogenlunde retvisende. Amgros vælger derudover at undersøge budgetkonsekvenserne ved markedsoptag på 75% og 100%.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden diskontering af omkostninger. Patientomkostninger er inkluderet, selvom dette ikke er i tråd med Amgros' metodevejledning.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 20 mio. DKK ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 13 og tabel 14.

Tabel 13: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	38,6	139,3	175,5	195,5	213,1
Anbefales ikke	24,3	90,9	129,6	162,2	191,0
Totale budgetkonsekvenser	14,3	48,4	45,9	33,3	22,0

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	40,2	142,6	178,7	198,7	216,3
Anbefales ikke	26,6	97,6	136,7	169,3	198,1
Totale budgetkonsekvenser	13,6	45,0	42,0	29,4	18,1

Amgros' vurdering

Ansøgers estimater inkluderer patientomkostninger, hvilket ikke er i tråd med Amgros' metodevejledning. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse med udgangspunkt i antagelserne fra Amgros' hovedanalyse. Amgros ekskluderer patientomkostninger i budgetkonsekvensanalysen. Desuden undersøges budgetkonsekvenserne med ændring i markedsoptag på 75% og 100%.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros har benyttet omkostninger og antagelser benyttet i Amgros' hovedanalyse
- Patientomkostninger ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 60-70 mio. DKK ved år 5. Resultatet gælder for begge budgetkonsekvensanalyser, hvor nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignes med pazopanib eller sunitinib.

Resultaterne af Amgros' budgetkonsekvensanalyser kan ses i tabel 15 og tabel 16.

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	32,3	112,3	135,3	142,9	149,1
Anbefales ikke	16,8	54,3	67,0	75,5	81,8
Totale budgetkonsekvenser	15,6	58,0	68,2	67,3	67,2

Tabel 16: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	34,0	115,7	139,0	146,8	153,1
Anbefales ikke	19,1	61,3	75,1	84,1	90,7
Totale budgetkonsekvenser	14,9	54,4	63,9	62,7	62,4

4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros har estimeret budgetkonsekvenserne ved et markedsoptag på 75% og 100%.

Med markedsoptag på 75% estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 90 mio. DKK ved år 5 i forhold til begge komparatorer.

Med markedsoptag på 100% estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 120 mio. DKK ved år 5 i sammenligningen med pazopanib, og ca. 115 mio. DKK ved år 5 i sammenligningen med sunitinib.

Derudover har Amgros lavet budgetkonsekvensanalyser på følsomhedsanalyserne præsenteret i tabel 11.

Resultaterne af Amgros' budgetkonsekvensanalyser kan ses i tabel 17 og tabel 18.

Tabel 17: Amgros' estimat af følsomhedsanalysen af budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' hovedanalyse	15,6	58,0	68,2	67,3	67,2
75% markedsoptag	32,1	86,9	92,5	91,7	91,7
100% markedsoptag	42,4	115,8	123,4	122,3	122,3
Behandlingslængder baseret på ekstrapolering	15,6	62,2	79,8	91,3	99,1
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	15,5	58,9	70,2	71,0	71,8
Eksklusion af dosisreducering	15,9	58,4	68,6	67,5	67,2
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,8	51,9	56,2	49,7	44,8
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	15,0	53,3	59,0	53,9	50,2
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,9	52,3	57,0	50,9	46,4
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	15,1	54,3	60,9	56,8	53,9
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimater	14,4	48,6	49,7	40,0	32,2

Tabel 18: Amgros' estimat af følsomhedsanalysen af budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' hovedanalyse	14,9	54,4	63,9	62,7	62,4
75% markedsoptag	30,4	81,6	86,4	85,2	85,1
100% markedsoptag	40,1	108,8	115,3	113,6	113,4
Behandlingslængder baseret på ekstrapolering	14,9	58,6	75,5	86,6	94,2
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	14,8	55,5	66,2	67,0	67,8
Eksklusion af dosisreducering	15,1	54,3	63,7	62,1	61,7
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbazantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,1	48,3	51,8	45,1	40,0
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbazantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	14,3	49,7	54,7	49,3	45,3
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbazantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,1	48,7	52,6	46,3	41,5
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbazantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	14,4	50,7	56,6	52,1	49,0
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimater	13,7	45,0	45,3	35,4	27,3

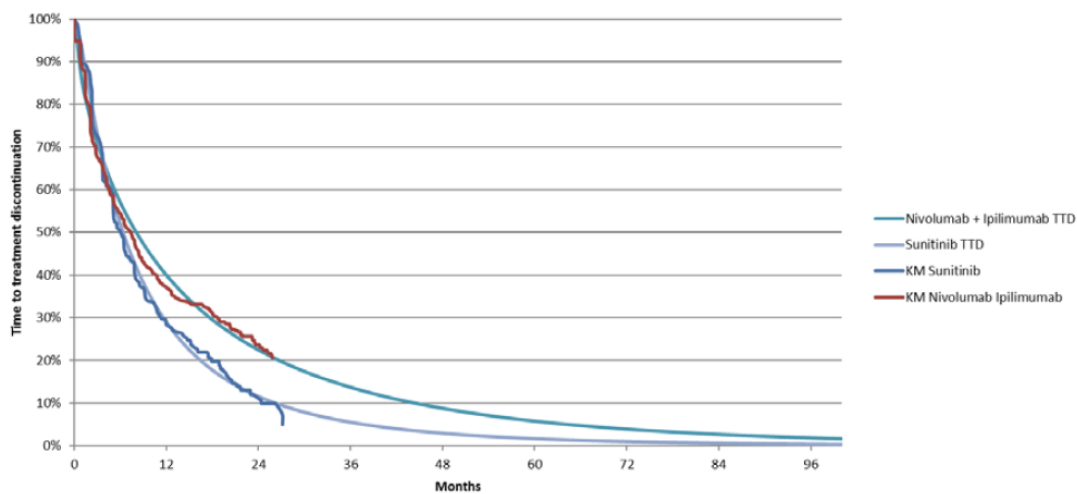
5 DISKUSSION

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med pazopanib eller sunitinib. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i begge sammenligninger. Resultatet er derfor også i høj grad følsomt for den valgte behandlingens længde, og i mindre grad følsomt for dosisreduceringer. Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

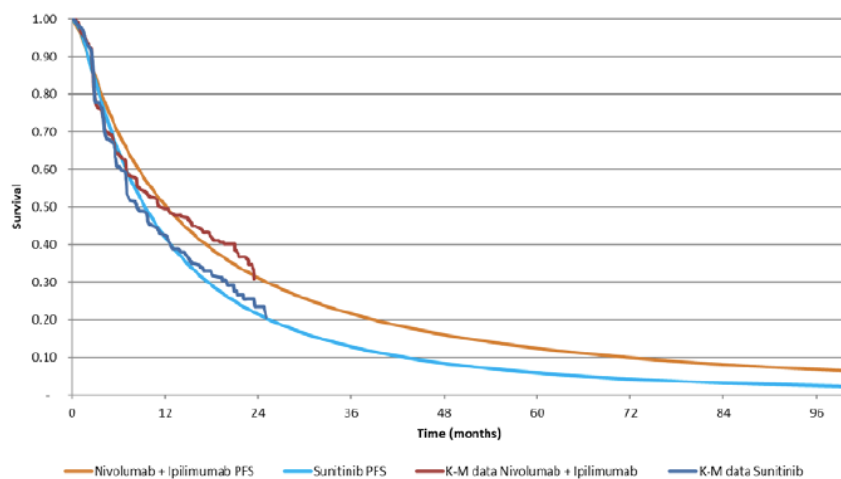
6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom. 2018;1–14.
2. Gruppe DRC. KLINISKE RETNINGSLINIER NYRECANCER 2013 Betaenkning fra Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) under Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013; Available from: http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/DARENCA_retningslinjer_2013.pdf
3. Kromann-Andersen B, Petersen A, et al. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCa). Dansk Urologisk Cancer Gruppe. National årsrapport. 2018;(august 2016):1–105. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_aarsrapport-dansk-renal-cancer-database-2017.pdf
4. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV / AIDS Formål. 2016;1–6.
5. EMA - European Medicines Agency. Opdivo + Yervoy Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
6. R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack PB, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney RH, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan MBM, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers and BE. Re: Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-cell Carcinoma. Eur Urol. 2018;74(5):679–80.
7. Sun M, Trinh QD, Perrotte P, Karakiewicz PI. Re: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. Eur Urol. 2014;65(5):1014–5.
8. EMA - European Medicines Agency. Votrient Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
9. EMA - European Medicines Agency. Sutent Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
10. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–13.
11. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–7.

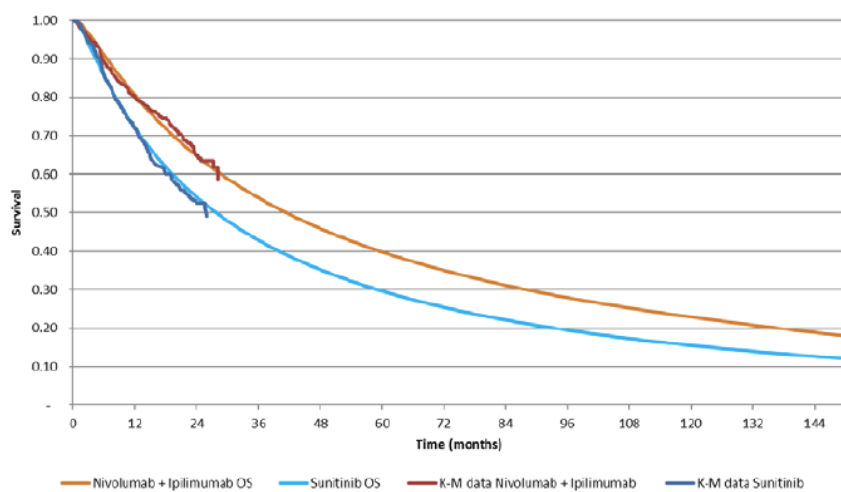
7 BILAG



Figur 1: Ekstrapolerede kurver over time-to-discontinuation (TTD)



Figur 2: Ekstrapolerede kurver over progression-free survival (PFS)



Figur 3: Ekstrapolerede kurver over overall survival (OS)

