

---

# AVELUMAB (BAVENCIO) I KOMBINATION MED AXITINIB (INLYTA)

---

## 1. LINJEBEHANDLING AF METASTASERENDE RENAL- CELLEKARCINOM

# OPSUMMERING

## Baggrund

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus. Omkring 300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Merck og Pfizer.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2) som kombinationsbehandling til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 630.000 DKK per patient sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1,1 mio. DKK sammenlignet med sunitinib.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2). Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 56 mio. DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 53 mio. DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2).

## Konklusion

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med både behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger, men resultater dog fortsat i meget høje meromkostninger. Resultatet er derimod mere følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Overlevelse
PD-1	Programmeret celledød-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
ToT	Time-on-treatment
VEGF	Vaskulær endotelial vækstfaktor

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)	7
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	17

---

<b>3 Resultater</b>	<b>19</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	21

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>22</b>
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	22
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	24
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	25

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>26</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>27</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck og Pfizer
Handelsnavn:	Bavencio og Inlyta
Generisk navn:	Avelumab og axitinib
Indikation:	Kombinationsbehandling til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.
ATC-kode:	L01XC31 og L01XE17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2019
Endelig rapport færdig:	08-01-2020
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Camilla Nybo Holmberg</b> Emma Munk

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus. Merck og Pfizer er markedsføringstilladelsesindehaver af avelumab (Bavencio) og har den 01.11.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og med sunitinib (P2).

## 1.2 Patientpopulation

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrerne - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark (1).

RCC udgår fra nyreepitelet i samlerørene, og tumurvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumurvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) (2). RCC opdeles i forskellige subtyper. De mest almindelige subtyper er: clearcelle (udgør 70-85 %) og non-clearcelle typerne (papillært, kromofob- og samlerørsrenalcellekarcinomer) udgør hovedparten af de resterende, hvor der er diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC (3). Alle histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor immunterapi (4).

Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1.(5)

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt på scanning ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser (mRCC) (5).

Patienter med mRCC inddeles i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget vedrørende nyrekræft anslår, at der årligt er 300 nye patienter, som får diagnosen mRCC, heraf er ca. 240 af patienterne i intermediær eller dårlig prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i intermediær. De resterende patienter er i god prognosegruppe. Medianoverlevelsen ved targeteret behandling er næsten 4 år for patienter i god prognosegruppe, 2 år for intermediær prognosegruppe og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe (6).

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de seneste 15 år; 5-årsoverlevelsen var 61 % i 2016 mod ca. 43 % tidligere (5). Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere og proliferative signalhæmmere (7). Det forventes, at prognosen forbedres yderligere ved introduktion af to nye medicinske behandlingsprincipper (checkpoint immunterapi og VEGF kombinationsbehandling).

## 1.3 Nuværende behandling

Helbredende/kurativ behandling er kirurgisk og omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand (7). Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte.

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC sker i henhold til patientens prognose ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (8), sammenholdt med en vurdering af patientens almentilstand og eventuelle komorbiditeter (7).

IMDC inddeler patienterne i tre prognosegrupper: god, intermediær og dårlig, på baggrund af følgende risikofaktorer:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofile granulocyt antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > øverste normalgrænse

Patienterne allokeres til prognosegrupperne på baggrund af forekomst af ovennævnte risikofaktorer:

- 0 risikofaktorer: god prognosegruppe
- 1-2 risikofaktorer: intermediær prognosegruppe
- ≥ 3 risikofaktorer: dårlig prognosegruppe

Patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe behandles i Danmark med targeterede lægemidler eller immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive (1. linjebehandling) og tidligere behandlede patienter, mens patientens placering i prognosegruppe har betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige for behandling. En ny behandlingsvejledning vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft er under udarbejdelse. Indtil den nye behandlingsvejledning foreligger, har Medicinrådet den 13. marts 2019 anbefalet kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens sunitinib, pazopanib og tivozanib den 20. februar 2019 er vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper.

## 1.4 Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)

### Indikation

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

### Virkningsmekanisme

Avelumab (Bavencio) er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af avelumab (Bavencio) blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes (9).

Axitinib (Inlyta) er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumorvævet og hæmmer dermed tumorvækst. Axitinib (Inlyta) virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumorvækst (10).

## Dosering

Avelumab (Bavencio) administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg legemsvægt hver 2. uge), mens axitinib (Inlyta) administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlige effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen (9).

### 1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib som komparator for hhv. P1 og P2, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Nivolumab i kombination med ipilimumab
<b>P2:</b> Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Sunitinib

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediaer eller -dårlig prognosegruppe?
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?



## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

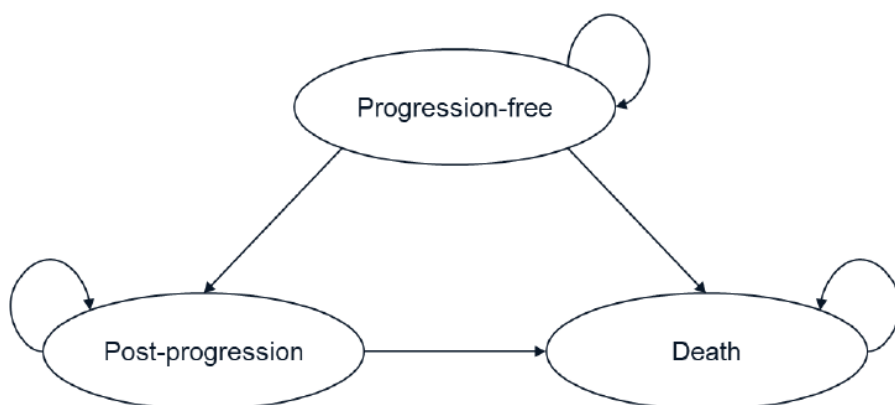
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der sammenligner avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport, behandlingsrelaterede bivirkninger samt terminal pleje. Derudover har ansøger også inkluderet omkostninger forbundet med potentielle efterfølgende 2. linjebehandlinger.

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af mRCC. Modellen er en partitioned survival model bestående af tre sundhedsstadier; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død, se Figur 1. Alle patienter starter i PFS, hvor patienterne allokeres til 1. linjebehandling med enten avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) eller sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).



Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

Ansøger benytter Kaplan-Meier (KM)-kurver for time-on-treatment (ToT), progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) til at estimere den gennemsnitlige tid patienterne er i stadierne; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

Ansøger har antaget en behandlingslængde på maks. 24 måneder for avelumab (Bavencio) og nivolumab, og har dermed lagt et behandlingsstop ind med begrundelse for, at dette anvendes i dansk klinisk praksis. Behandlingslængden for ipilimumab er 12 uger, hvorimod behandling med axitinib (Inlyta) og sunitinib er indtil progression.

For patienter i god prognosegruppe (P2) benytter ansøger KM-data fra det kliniske studie, JAVELIN Renal 101 (9), der er et direkte head-to-head studie mellem avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og sunitinib. Ansøger har ekstrapoleret overlevelseskurverne til 40 år. Den anvendte data fra JAVELIN Renal 101-studiet estimeres for intention-to-treat (ITT) populationen, hvilket varierer fra populationen for P2 præciseret i Medicinrådet protokol (11). Dette skyldes, at ITT-population udgøres af patienter i både god, intermedier og dårlig prognosegruppe. Ansøger argumenterer for, at ITT-populationen er et rimeligt retvisende estimat, da denne inkluderer den relevante subgruppe.

For patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) foreligger ingen direkte sammenligning mellem avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab, hvorfor ansø-

ger laver en indirekte sammenligning med KM-data fra både JAVELIN Renal 101-studiet og Checkmate 214-studiet (9,12), som sammenligner nivolumab i kombination med ipilimumab med sunitinib. Også her har ansøger ekstrapoleret overlevelseskurverne til 40 år.

Ved sygdomsprogression har ansøger inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, hvor behandlingslængden for 2. linjebehandling er baseret på gennemsnit fra forskellige studierapporter og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE.

### **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 to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar finder Amgros ikke anledning til at ændre på ansøgers antagelse om en behandlingslængde på maks. 24 måneder for avelumab (Bavencio) og nivolumab.

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

*Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 40 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4%.

### **Amgros' vurdering**

*Analysens begrænsede samfundsperspektiv og tidshorizont er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres. Dog ændrer Amgros diskonteringsraten i Amgros' hovedanalyse, så omkostninger efter år 35 er diskonteret med en rate på 3% jf. Amgros' Metodevejledning.*

### **2.1.3 Omkostninger**

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

### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer.

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) administreres som 10 mg/kg legemsvægt avelumab (Bavencio) hver 2. uge sammen med 5 mg axitinib (Inlyta) to gange dagligt. Sunitinib administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger. Nivolumab i kombination med ipilimumab administreres i en indledende 12 ugers periode med 3 mg/kg legemsvægt nivolumab sammen med 1 mg/kg legemsvægt ipilimumab hver 3. uge. Efter uge 12 administreres nivolumab i monoterapi i 240 mg hver 2. uge. Både avelumab (Bavencio) og nivolumab doseres efter vægt, hvilket ansøger har antaget at være 81,6 kg for P1 og 83,1 kg for P2 baseret på studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet (9).

Ansøger har inkluderet justering i dosisintensitet for alle lægemidlerne. Således reduceres dosis for avelumab (Bavencio) med 13,2%, axitinib (Inlyta) med 15,8%, sunitinib med 18,9%, nivolumab med 3,7% og ipilimumab med 4,9%. Ansøger har estimeret dosisreduktionen af avelumab (Bavencio), axitinib (Inlyta) og sunitinib fra studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet (9), mens estimaterne nivolumab og ipilimumab er fra en tidligere Amgros-afrapportering.

Alle anvendte lægemiddelpriiser er i SAIP, se Tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Avelumab (Bavencio)	200 mg	1 stk.	██████	Amgros
Axitinib (Inlyta)	7 mg	56 stk.	██████	Amgros
Sunitinib	50 mg	28 stk.	██████	Amgros
Nivolumab	100 mg/10 ml	1 stk.	██████	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	40 ml	██████	Amgros

### Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret dosisreduktion for nivolumab og ipilimumab på baggrund af en tidligere Amgros afrapportering. Tidligere afrapporteringer kan ikke benyttes som referencer, da de er Amgros' udlægning af en konkret sag. I mangel på bedre estimater benytter Amgros ansøgers estimat for dosisreduktion i Amgros' hovedanalyse, og laver samtidig en følsomhedsanalyse, der ikke inkluderer dosisreduktion.

Ansøgers tilgang accepteres.

### Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration, kontrol og monitorering. Da sunitinib administreres oralt, har ansøger antaget, at kun første administration sker på hospitalet, hvorefter resterende doseringer ikke er forbundet med yderligere administrationsomkostninger. For avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab, som gives intravenøst, antager ansøger, at behandlingen administreres på hospitalet. For avelumab (Bavencio) og nivolumab antages en administrationstid på 60 minutter, mens et ekstra lægebesøg er tilføjet behandlingen med nivolumab i kombination med ipilimumab, da begge lægemidler gives intravenøst. Axitinib (Inlyta), som gives i kombination med avelumab (Bavencio), antages at være medregnet i omkostningen for administrationen af avelumab (Bavencio).

Omkostningerne er opgjort i form af 2017 DRG/DAGS-takser, som er fremskrevet til 2019. De anvendte takster ses i Tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger til lægemiddeladministration per dosering, DKK.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	1.918,75	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster
Nivolumab + ipilimumab	2.600,62	2 x BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster
Sunitinib	1.918,75 (første administration)	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster

Ansøger inkluderer udover omkostninger til administration også omkostninger til kontrol og monitorering. Omkostninger dertil afhænger af modellens sygdomsstadier; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død. Ansøger har gennem samtale med en kliniker estimeret ressourceforbruget for hhv. stadierne progressionsfri sygdom og progredieret sygdom. Ansøger antager, at omkostninger til patienter i sygdomsstadiet progressionsfri sygdom inkluderer lægebesøg, sygeplejersketid, scanninger og blodprøver, mens patienter i sygdomsstadiet progredieret sygdom ikke er forbundet med omkostninger, da de ikke længere vil blive monitoreret.

Ressourceforbruget og enhedsomkostninger til kontrol og monitorering kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Omkostninger til kontrol og monitorering per uge, DKK.

	Progressionsfri sygdom	Progredieret sygdom	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægebesøg (30 min)	0,12	0	651,65	Kommunernes og Regionernes Løndata-kontor
Sygeplejerske (30 min)	0,12	0	276,31	Kommunernes og Regionernes Løndata-kontor
CT-scanning	0,08	0	1.091,79	2017 DAGS: PG14G "CT-scanning ukompliceret, el. osteodensitometri"
Blodprøve	0,25	0	398,00	Rigshospitalets priskatalog fra klinisk biokemisk afdeling
Elektrokardiogram	0,06	0	1.153,69	2017 DAGS: PG04G "Kardiologisk undersøgelse, almindelig"
Isotopkardiografi	0,03	0	1.392,14	2017 DAGS: PG04F "Kardiologisk undersøgelse, udvidet"
<b>Totale omkostning per uge</b>	<b>418,45</b>	<b>0</b>		

Ansøger har derudover også inkluderet omkostninger til terminal pleje, som i modellen gives som et engangsomkostning, når patienter dør. Ansøger har ikke kunne finde data fra Danmark på terminal pleje, hvorfor data baseres på den gennemsnitlige omkostning for terminal pleje for forskellige typer af kræft i England (13). Omkostningerne til terminal pleje er 68.409,11 kr.

### Amgros' vurdering

Ansøger har antaget en ekstra administrationsomkostning til nivolumab i kombination med ipilimumab på trods af at infusionstiden er ens mellem avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab. Amgros mener ikke, at det er plausibelt og er derved med til at overestimere omkostningerne forbundet med administration af nivolumab og ipilimumab. Amgros vælger derfor at benytte samme omkostning for både avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Amgros mener, at omkostninger til terminal pleje er estimeret højt. Samtidig vurderer Amgros, at estimatet er meget usikkert, da det baseres på et engelsk studie, der behandler anderledes end i dansk klinisk praksis. Amgros vurderer dog, at der er terminale omkostninger forbundet med sygdommen, og vælger at acceptere ansøgers estimering i mangel på bedre, samt med det for øje, at antagelsen har lille betydning for analysens resultat.

*Ansøgers tilgang accepteres. Amgros vælger dog at ændre omkostninger til avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab i Amgros' hovedanalyse, så disse er ens.*

### Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har inkluderet bivirkninger af grad 3 eller mere. Bivirkningsfrekvenserne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (In-

lyta) og sunitinib er opgjort fra JAVELIN Renal 101-studiet, mens bivirkningsfrekvenserne for nivolumab i kombination med ipilimumab er opgjort fra Checkmate 214-studiet. Hvis et af de valgte studier ikke inkluderer en bivirkningsfrekvens, har ansøger valgt at antage at denne er lig 0.

Bivirkningsfrekvenserne kan ses i Tabel 5.

Tabel 5: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta) og komparator.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) [%]	Sunitinib [%]	Nivolumab + ipilimumab [%]
Diarré	5,07	2,51	3,84
Hypertension	24,42	15,26	0,73
Hånd-fod-syndrom	5,76	4,33	0,00
Trombocytopeni	0,23	5,47	0,00
Anæmi	0,23	5,01	0,37
Nedsat antal blodplader	0,00	5,01	0,00
Neutropeni	0,23	7,74	0,00
Nedsat antal hvide blodlegemer	0,00	5,69	0,00
Træthed	3,00	3,64	4,20
Hypofosfatæmi	0,00	0,00	0,00
Øget lipase	0,00	0,00	10,24
Stomatitis	1,84	0,91	0,00
Nedsat appetit	1,61	0,91	1,28

Enhedsomkostninger brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2017 DRG/DAGS-takster. Alle 2017 DRG/DAGS-takser er fremskrevet til 2019, se Tabel 6.

Tabel 6: Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Diarré	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hypertension	6.556,34	Gennemsnit af BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og 0567: DI159: "Sekundær hypertension UNS"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hånd-fod-syndrom	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Trombocytopeni	22.113,87	Gennemsnit af 1607: DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og 1610: DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"	2017 DRG/ DAGS-takster
Anæmi	35.425,42	Gennemsnit af 1607: DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og 1610: DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat antal blodplader	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Neutropeni	22.113,87	Gennemsnit af BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og 1608: DT888N: "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat antal hvide blodlegemer	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Træthed	9.754,09	2304: DR539A "Udmattelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hypofosfatæmi	16.971,49	Gennemsnit af DG30G: "Endokrinologi" og 1012: DE833A: "Hypofosfatæmi"	2017 DRG/ DAGS-takster
Øget lipase	681,86	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år"	2017 DRG/ DAGS-takster
Stomatitis	2.328,68	0336: DK121B: "Stomatitis UNS"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat appetit	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster

### Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres.

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Ansøger antager en 14 kilometer rejsedistance, hvilket giver en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 kr. (jf. Amgros' Værdisætning af enhedsomkostninger) og en enhedsomkostning for patienttid på 162 kr. per time. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger forbundet med den tid en gennemsnitlig patient benytter til administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Patienttid for administration af lægemidler er baseret på lægemidlernes produktresuméer. For nivolumab i kombination med ipilimumab antages en patienttid på 60 minutter for de første fire administrationer, mens patienttiden på de resterende administrationer antages at være 30 minutter, grundet nivolumab og ipilimumab kun gives som kombination de første fire doseringer. Patienttid til kontrol og monitorering er afhængig af modellens sygdomsstadier; progressionsfri sygdom og progredieret sygdom.

Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for administration af lægemidler kan ses i Tabel 7.

Tabel 7: Ansøgers estimat af patienttid og transporttid for administration af lægemidler, DKK.

	Patienttid [minutter]	Transporttid [minutter]	Transport [besøg]	Totale omkostninger [DKK]
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	60	30	1	342,68
Nivolumab + ipilimumab	60 (første fire administrationer)	30	1	342,68 (første fire administrationer)
	30 (efterfølgende administrationer)			261,68 (efterfølgende administrationer)
Sunitinib	1 (første administration)	30	1 (første administration)	342,68 (første administration)
	0 (efterfølgende administrationer)			0 (efterfølgende administrationer)

Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for kontrol og monitorering kan ses i Tabel 8.

Tabel 8: Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for kontrol og monitorering, DKK.

	Progressionsfri sygdom	Progredieret sygdom
Lægebesøg	30 min	0
Sygeplejerske	30 min	0
CT-scanning	30 min	0
Blodprøve	0	0
Elektrokardiogram	15 min	0
Isotopkardiografi	60 min	0
<b>Totale omkostning per uge</b>	<b>319,56</b>	<b>0</b>

### Amgros' vurdering

Ansøger anvender ikke Amgros' estimat for patienttid. Ansøger har argumenteret for deres anvendte omkostninger for patienttid, men Amgros ændrer beløbet til 182,72 baseret på Amgros' Værdisætning af enhedsomkostninger og vurderer samtidig at ændring af omkostning til patienttid har minimal betydning for resultatet.

*Ansøgers tilgang accepteres, men Amgros anvender en enhedsomkostning for patienttid på 182,72 kr. per time i Amgros' hovedanalyse.*

## Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har, udover omkostninger forbundet med behandling i 1. linjebehandling, inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Valget af efterfølgende behandlingslinjer er baseret på studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og sunitinib (9). Ansøger har inkluderet de efterfølgende behandlingslinjer som mere end 10 patienter i JAVELIN Renal 101-studiet skiftede til. Ansøger har antaget, at frekvensen for 2. linjebehandlingen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab er ens.

Valget af 2. linjebehandling fremgår af Tabel 9.

Tabel 9: Valg af efterfølgende behandlingslinjer.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) [%]	Sunitinib [%]	Nivolumab + ipilimumab [%]
<b>Efterfølgende behandlingslinjer</b>			
Cabozantinib	25,42%	15,82%	25,42%
Everolimus	4,84%	1,70%	4,84%
Axitinib (Inlyta)	9,08%	9,61%	9,08%
Sunitinib	9,08%	13,00%	9,08%
Nivolumab	8,47%	60,47%	8,47%
Lenvatinib + everolimus	6,66%	9,04%	6,66%
Pazopanib	4,24%	6,78%	4,24%

De anvendte lægemiddelpriiser til efterfølgende behandlingslinjer, som ikke allerede er præsenteret i Tabel 2, kan ses i Tabel 10.

Tabel 10: Anvendte lægemiddelpriiser, SAIP (januar 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cabozantinib	60 mg	30 stk.	████████	Amgros
Everolimus	10 mg	30 stk.	████████	Amgros
Lenvatinib	10 mg	30 stk.	████████	Amgros
Pazopanib	400 mg	60 stk.	████████	Amgros

Behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer er estimeret baseret på værdier fra studierapporter og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE, se Tabel 11.



Tabel 11: Estimeret behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer.

Lægemiddel	Estimeret behandlingstid [dage]
Cabozantinib	231,70
Everolimus	167,00
Axitinib (Inlyta)	220,50
Sunitinib	172,90
Nivolumab	294,00
Lenvatinib + everolimus	243,50
Pazopanib	348,60

### Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol (11). 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 har talt med regionernes udpegede klinikere og bedt dem validere ansøgers estimerede vedrørende frekvensen af efterfølgende behandlingslinjer. Klinikere vurderer, at efter progression på avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab vil 60% modtage cabozantinib, mens 40% vil modtage pazopanib som efterfølgende behandling. Efter progression på sunitinib vil 66% modtage nivolumab, mens 33% vil modtage cabozantinib som efterfølgende behandling.

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. Samtidig vælger Amgros at ændre frekvensen for fordelingen med efterfølgende behandlingslinjer, så dette er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Tidshorisont – 5 år, 10 år
- Diskonteringsrate – 0 % og 8 %
- Anvendt alternative parametriske distributioner for PFS
- Anvendt alternative parametriske distributioner for OS
- Anvendt alternative parametriske distributioner for ToT
- Inkludering af spild
- Ekskludering af dosisreduktion for intervention og komparator
- Dosisreduktion for avelumab
- Dosisreduktion for axitinib
- Dosisreduktion for sunitinib
- Dosisreduktion for nivolumab
- Gennemsnitsvægt

### ***Amgros' vurdering***

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne relevante, men viser ikke resultaterne af dem her. I tillæg udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, der undersøger resultatet, hvis der ikke inkluderes dosisreduktion og hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til at være ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 12 og Tabel 13 for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib.

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og nivolumab + ipilimumab for P1, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	169.432	136.038	33.393
Bivirkningsomkostninger	2.292	728	1.564
Patientomkostninger	56.013	33.562	22.450
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og sunitinib for P2, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	179.264	87.998	91.266
Bivirkningsomkostninger	2.292	6.329	-4.037
Patientomkostninger	64.979	22.866	42.113
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af:

- Efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Ens administrationsomkostning til avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab
- Enhedsomkostning for patienttid på 182,72 kr. per time

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. 1,2 mio. DKK for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 1,3 mio. DKK for patienter i god prognosegruppe (P2), mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 630.000 DKK per patient sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1,1 mio. DKK per patient sammenlignet med sunitinib (P2).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 14 og Tabel 15 for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2).

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og nivolumab + ipilimumab for P1, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	169.432	133.546	35.885
Bivirkningsomkostninger	2.292	728	1.564
Patientomkostninger	62.036	37.100	24.937
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 15: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og sunitinib for P2, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	179.264	87.998	91.266
Bivirkningsomkostninger	2.292	6.329	-4.037
Patientomkostninger	71.997	25.397	46.601
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved dosisreducering, således der i en følsomhedsanalyse ikke justeres for dosisintensitet. Amgros har derudover udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol. Amgros benytter frekvenserne af efterfølgende behandlingslinjer baseret på regionens udpegede klinikere. Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne minimalt, og hvorimod resultatet i høj grad er følsomt overfor dosisreducering.

Resultat af Amgros' følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 16.

Tabel 16: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse, DKK.

Parameter	Inkrementelle omkostninger Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger Sunitinib
Resultatet af hovedanalysen	██████	██████
Eksklusion af dosisreducering	██████	██████
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer	██████	██████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 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 avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller komparatorer for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1). Ansøger antager, at 40% af disse patienter vil blive behandlet med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta), mens de resterende patienter modtager behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, sunitinib og pazopanib.

For patienter i god prognosegruppe (P2) antager ansøger, at 60 nye patienter årligt kandiderer til behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller komparatorer. Ansøger antager, at 80% af disse patienter vil blive behandlet med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta), mens de resterende patienter modtager behandling med sunitinib og pazopanib.

Tabel 17 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for P1, og Tabel 18 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for P2.

Tabel 17: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1).

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	96	96	96	96	96	0	0	0	0	0
Nivolumab + ipilimumab	96	96	96	96	96	192	192	192	192	192
Sunitinib	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pazopanib	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36

Tabel 18: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for patienter i god prognosegruppe (P2).

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	48	48	48	48	48	0	0	0	0	0
Sunitinib	3	3	3	3	3	15	15	15	15	15
Pazopanib	9	9	9	9	9	45	45	45	45	45

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros har talt med regionernes udpegede klinikere og bedt dem validere ansøgers estimater vedrørende markedsandelen. På baggrund af deres svar finder Amgros ikke anledning til at ændre på ansøgers estimater angående markedsoptag.

Amgros vurderer, at estimaterne virker retvisende.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtagen patientomkostninger. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2).

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 19 for P1 og Tabel 20 for P2.

Tabel 19: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 20: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

### Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor resultatet fra Amgros' hovedanalyse anvendes.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros' hovedanalyse benyttes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe P1 og ca. ■■■■■ i år 5 for patienter i god prognosegruppe, se Tabel 21 og Tabel 22.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 56 mio. DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 53 mio. i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P1).

Tabel 21: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 22: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter i god prognosegruppe (P2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



#### 4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2), se hhv. Tabel 23 og Tabel 24.

Tabel 23: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende behandlingslinjer for patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 24: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende behandlingslinjer for patienter i god prognosegruppe (P2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5 DISKUSSION

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta).

Amgros finder, at inklusion af efterfølgende behandling har minimal betydning for det samlede resultat, og resulterer derfor fortsat i meget høje meromkostninger. Resultatet er derimod mere følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

## 6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T SLV and S. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017;
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [Internet]. 2017. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. 2013.
4. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L SM. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2015;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DYC et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017; Available from: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14:141–8.
9. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–15.
10. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Axitinib (Inlyta). Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf)
11. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom. 2019;0–18. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/12232/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-avelumab-i-komb-med-axitinib-til-nyrecellekarcinom-vers-10.pdf>
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.
13. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med*. 2015;29(10):899–907.

