

---

# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) I KOMBINATION MED AXITINIB (INLYTA)

---

## 1. LINJEBEHANDLING AF METASTASERENDE RENAL- CELLEKARCINOM

# OPSUMMERING

## Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med metastaserende renalcellekarcinom (mRCC). Omkring 300 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger, forbundet med behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), sammenlignet med nivolumab + ipilimumab (P1) og sunitinib (P2) ved 1. linjebehandling af voksne patienter med mRCC.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt for P1, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab + ipilimumab. Hvis analysen udføres med apotekets indkøbspris (AIP) bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 306.000 DKK per patient.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt for P2, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1.012.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. ca. 31 mio. DKK for P1 i år 5 og ca. 51 mio. DKK i år 5 for P2.

## Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med høje meromkostninger i P1 og meget høje meromkostninger i P2. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), og særligt måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, samt behandlingens længder, har betydning for meromkostningerne.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IV	Intravenøs
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Overall survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progressions-fri-overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
TKI	Tyrosinkinasehæmmere
ToT	Time-on-treatment

# 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	6
1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda) 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	15

---

<b>3 Resultater</b>	<b>16</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	16
3.2 Amgros' hovedanalyse	17
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	17

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>19</b>
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	20
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	20
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	21

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>22</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>23</b>
---------------------	-----------

## LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD Danmark ApS
Handelsnavn:	Keytruda og Inlyta
Generisk navn:	Pembrolizumab og axitinib
Indikation:	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til 1.linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.
ATC-kode:	L01XC18 og L01XE17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	22-11-2019
Endelig rapport færdig:	08-01-2020
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	48 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Emma Munk</b> Mark Friberg Line Brøns Jensen

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

Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret til 1. linjebehandling af mRCC hos voksne. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 04.11.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) 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 pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab + ipilimumab i P1 for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, og med sunitinib i P2 for patienter i god prognosegruppe.

## 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 opdeles i forskellige subtyper, hvoraf de mest almindelige subtyper er: clearcelle (70-85 %) og non-clearcelle typerne (papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer), som udgør hovedparten af de resterende. Der er diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC (2). Alle histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor immunterapi (3).

Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark og sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1. Ca. 20 % af patienterne har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet og omkring 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser (mRCC).(4)

Patienter med mRCC inddeles i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget vedr. 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, 2 år for intermediær og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe (5).

5-årsoverlevelsen for patienter med mRCC var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere (4). Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (6).

## 1.3 Nuværende behandling

Kirurgisk helbredende/kurativ behandling omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand (6). Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte. Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC sker på baggrund af patientens prognose, med det prognostiske stratificeringsredskab; International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), sammenholdt med en vurdering af patientens almentilstand og eventuelle komorbiditeter

(5,6). 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 granulocytterantal > øverste normalgrænse
- Blodpladeantal > 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 og 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. Sunitinib, pazopanib og tivozanib er den 20. februar 2019 er vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper, se Tabel 1.

Tabel 1: Behandlingsalternativerne for prognosegrupperne.

Prognosegrupper	Behandlingsalternativer
God prognosegruppe	Sunitinib, pazopanib, tivozanib
Intermediær + dårlig prognosegruppe	Nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib og tivozanib

## 1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)

### Indikation

Kombinationsbehandling med pembrolizumab (Keytruda) og axitinib (Inlyta) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe. Kombinationsbehandlingen er desuden uafhængig af ekspresionen af Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (7,8).

### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab (Keytruda) er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til Programmed cell death 1 (PD-1) receptoren, som findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen blokerer pembrolizumab (Keytruda) tumorcellernes negative regulering af T-celleaktiviteten og immuncellernes evne til at dræbe kræftceller forstærkes (8). Axitinib (Inlyta) er en tyrokinase-hæmmer som blokerer de tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer: VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3 (7). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumorvæv og ved blokering af VEGFR-receptorerne hæmmer axitinib (Inlyta) tumorvæksten (7).

## Dosering

Pembrolizumab (Keytruda) administreres intravenøst (IV) over 30 minutter, og der gives 200 mg hver 3. uge. Axitinib (Inlyta) administreres peroralt med en udgangsdosis på 5 mg to gange dagligt, med mulighed for dosisændring. Kombinationsbehandlingen bør fortsætte, så længe der er en klinisk gavnlig effekt eller indtil patienten ikke længere tolererer behandling. (7,8)

### 1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret nivolumab + ipilimumab som komparator i P1 og sunitinib som komparator i P2, se Tabel 2.

Tabel 2: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Patienter med mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe	Nivolumab + ipilimumab
<b>P2:</b> Patienter med mRCC i god prognosegruppe	Sunitinib

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta) som 1. linjebehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er værdien af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær- eller dårlig prognosegruppe?
- **P2:** Hvad er værdien af pembrolizumab (Keytruda) 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 de inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab i P1 og sunitinib i P2. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, hospitalsomkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger og intravenøs administration af pembrolizumab (Keytruda) og nivolumab i kombination med ipilimumab, samt patienttid og -transport.

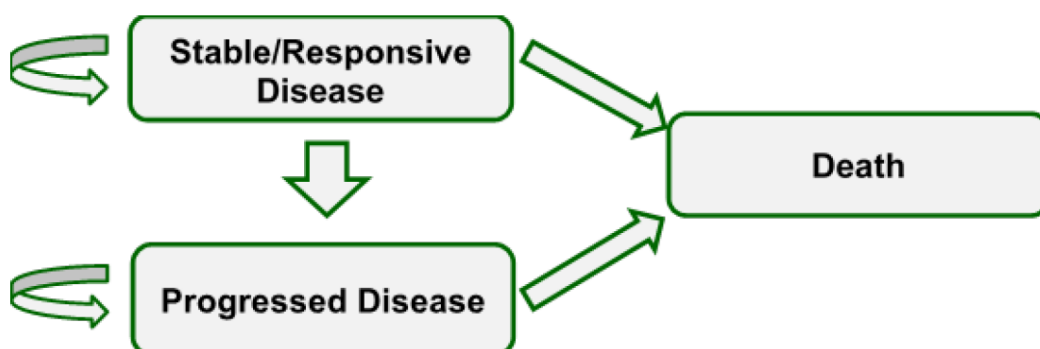
### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med det formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af mRCC med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P1) og med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P2). Ansøgers model er en partitioned survival model, som består af 3 stadier: progressionsfri sygdom, progresseret sygdom og død, se Figur 1.

Sammenligningen i P1 med nivolumab i kombination med ipilimumab er en indirekte sammenligning baseret på KEYNOTE-426 studiet (9), som er en direkte sammenligning mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), og CHECKMATE-214 studiet (10), der er en direkte sammenligning mellem nivolumab i kombination med ipilimumab med sunitinib. Både CHECKMATE-214 (10) og KEYNOTE-426 (9) rapporterer data på tid på behandling (time-on-treatment, ToT), progressions-fri-overlevelse (PFS) og overall survival (OS) i intermediær og dårlig prognosegruppe, hvilket er brugt i sammenligningen mellem pembrolizumab kombinationen og nivolumab kombinationen i P1. For P1 er andelen af patienter i hvert stadie, estimeret med PFS og OS data fra en netværksmetaanalyse.

Sammenligningen i P2 med sunitinib er lavet med data fra KEYNOTE-426 studiet (9), hvorfra data for PFS og OS blev brugt til at estimere andelen af patienter i hvert stadie, vha. en subgruppeanalyse for patienter i god prognosegruppe. I både P1 og P2, blev andelen af patienter i det progressive stadie estimeret som forskellen mellem andelen af patienter, som overlevede og andelen af patienter, som forblev i det progressionsfrie stadie i modellen.



Figur 1: Strukturen af ansøgers partitioned survival model med de tre stadier i modellen. Pilene angiver de mulige transitioner i modellen.

Ansøger har ekstrapoleret data for PFS, OS og ToT i studierne over en 5-årlig periode vha. parametriske funktioner. Data på ToT for pembrolizumab (Keytruda) er ekstraheret fra KEYNOTE-426 studiet (9). Ansøger har valgt Weibull-funktionen, som den parametriske funktion med det bedste fit, baseret på Akaike information criterion

(AIC), Bayesian information criterion (BIC), visuel inspektion og klinisk plausibilitet. De estimerede gennemsnitlige behandlingstider er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingstider i 1. linje, baseret på ekstrapoleret ToT data.

Lægemiddel	God prognosegruppe (mdr.)	Intermediær og dårlig prognosegruppe (mdr.)
Pembrolizumab (Keytruda)	15,07	14,04
Axitinib (Inlyta)	25,94	18,39
Sunitinib	21,21	-
Nivolumab	-	16,25
Ipilimumab*	-	16,25

\*administreres á 4 doseringer de første 12 uger.

### Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang.

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år, da ansøger mener, at denne tidshorisont er rimelig, i forhold til de inkluderede lægemidlers behandlingstider i 1. linje. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4% per år.

### Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres. Amgros accepterer ansøgers tidshorisont, men udarbejder en følsomhedsanalyse, der undersøger effekten af at anvende de gennemsnitlige behandlingstider estimeret fra en tidshorisont på 12 år.

#### 2.1.3 Omkostninger

I det følgende afsnit om omkostninger redegøres for, hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i sin analyse.

### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresumé, se Tabel 4.

I P1 har ansøger antaget behandling med en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) med 200 mg hver 3. uge + 5 mg axitinib (Inlyta) to gange dagligt. I de første 12 uger gives 3 mg pr. kg nivolumab samt 1 mg pr. kg ipilimumab hver 3. uge. Herefter gives nivolumab i monoterapi, hvor ansøger har anvendt 480 mg nivolumab hver 4. uge.

I P2 har ansøger ligeledes antaget en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) på 200 mg hver 3. uge og axitinib (Inlyta) 5 mg to gange dagligt. Sunitinib gives á 50 mg to gange dagligt i 4 uger, efterfulgt af 2 ugers pause, i ansøgers analyse.

Tabel 4: Anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser, angivet i SAIP, december 2019.

Lægemiddel	Styrke	mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	200 mg	4 ml	████████	Amgros
Axitinib (Inlyta)	7 mg	5 mg	56 stk.	████████	Amgros
Sunitinib	50 mg	50 mg	28 stk.	████████	Amgros
Nivolumab	240 mg	3 mg/kg	1 stk.	████████	Amgros
Nivolumab	240 mg	480 mg	1 stk.	████████	Amgros
Ipilimumab	1 mg/kg	5 mg/ml	10 ml	████████	Amgros

### Amgros' vurdering

Amgros anvender den billigste pakningsstørrelse af lægemidlerne og ændrer priserne i analysen fra AIP til SAIP. Efter konsultation med klinikere udpeget af regionerne, ændrer Amgros doseringen for pembrolizumab (Keytruda) fra en fast dosis til en vægtbaseret dosis, da dette i højere grad stemmer overens med dansk klinisk praksis. Amgros antager, i sin hovedanalyse, en dosering på 2 mg pembrolizumab (Keytruda) pr. kg legemsvægt pr. administration og en gennemsnitlig legemsvægt på 75,6 kg (11) hvilket giver 151,2 mg pembrolizumab pr. administration i Amgros' hovedanalyse. I Amgros' hovedanalyse gives 50 mg sunitinib kun en enkelt gang dagligt i 4 uger, efterfulgt af 2 ugers pause, jf. produktresuméet for sunitinib.

*Ansøgers tilgang accepteres ellers.*

### Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostninger er opdelt i hospitalsomkostninger til lægemiddeladministration og hospitalsomkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

### Administrationsomkostninger

I P1 har ansøger inkluderet administrationsomkostninger til intravenøs infusion af pembrolizumab (Keytruda) og nivolumab i kombination med ipilimumab. Da administrationsomkostningerne er estimeret på baggrund af de gennemsnitlige behandlingstidslængder, er der kun inkluderet administrationsomkostninger i år 1 og år 2, da ingen patienter behandles med disse lægemidler i analysens resterende tidshorisont.

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger til oral administration af axitinib (Inlyta) eller sunitinib, da ansøger antager, at der ikke er nogle omkostninger forbundet med dette. Ydermere har ansøger ikke inkluderet omkostninger til monitorering, scanninger eller opfølgning i sin analyse, da ansøger antager, at disse omkostninger er ens for alternativerne.

*Ansøger har anvendt en mikrobaseret tilgang til opgørelsen af ressourceforbruget ved IV administration af lægemidlerne, på baggrund af en analyse af Sørensen et al. fra 2014 og ekspertudsagn (12). De inkluderede omkostninger er omkostninger forbundet med sygeplejerskers, farmakonomers og serviceassistenters tidsforbrug ved IV infusion af lægemidlerne, samt omkostninger til leje af lokaler til behandling. Den gennemsnitlige hospitalsomkostning pr. IV administration for pembrolizumab (Keytruda) kan ses under "hospitalsomkostning" i **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** for pembrolizumab (Keytruda), og i*

Tabel 6 for nivolumab i kombinationsbehandling og som monoterapi. Den gennemsnitlige hospitalsomkostning er ganget med antal administrationer af lægemidlerne i hhv. år 1 og år 2, hvilket er estimeret vha. de gennemsnitlige behandlingstænder i Tabel 3 og lægemidlernes behandlingsregimer. I Tabel 5 er de totale administrationsomkostninger for pembrolizumab (Keytruda) vist og i

Tabel 6 de totale administrationsomkostninger for nivolumab i kombinationsbehandling og i monoterapi.

Tabel 5: Opgørelse over den totale hospitalsomkostning ved IV administration af pembrolizumab (Keytruda) i år 1 og år 2, diskonterede tal.

	God prognosegruppe	Intermediær + dårlig prognosegruppe
<b>År 1</b>		
Antal administrationer	17,38	17,38
Hospitalsomkostning, [DKK]	943,50	943,50
IV omkostning år 1, [DKK]	15.768,20	15.768,20
<b>År 2</b>		
Antal administrationer	4,45	2,95
Hospitalsomkostning, [DKK]	881,83	881,83
IV omkostning år 2, [DKK]	3625,35	2409,03
<b>Total, [DKK]</b>	<b>19.393,56</b>	<b>18.177,23</b>

Tabel 6: Opgørelse af de totale hospitalsomkostninger til IV administration af nivolumab + ipilimumab og nivolumab i monoterapi, diskonterede tal.

	År 1, første 12 uger	År 1, efter første 12 uger	År 2
Antal administrationer	4	9,89	4,55
Hospitalsomkostninger, [DKK]	1224,33	996	1224,33
IV omkostning år 1-2, [DKK]	4708,97	9440,11	5154,48
<b>Total, [DKK]</b>			<b>19.303,57</b>

### Amgros' vurdering

Amgros anvender i sin hovedanalyse DRG-taksten fra 2019 11MA98 på 1.910 DKK, da den omfatter infusion af immunmodulerende behandling til patienter med metastaserende nyrekræft.

Amgros ændrer ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger, og anvender DRG-taksten fra 2019 11MA98 til at estimere administrationsomkostninger i sin hovedanalyse.

### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet bivirkninger med en frekvens  $\geq 5\%$  og grad 3 eller mere, som ansøger har fået vurderet behandlingskrævende af en ekspert, se Tabel 7. I sammenligningen med sunitinib (P2) har ansøger anvendt bivirkningsdata fra KEYNOTE-426 studiet (9), mens CHECKMATE-214 studiet (10) er anvendt i sammenligningen

med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1). Bivirkningsfrekvenserne i KEYNOTE-426 studiet (9) er ikke opdelt i subgrupper, og ansøger har derfor anvendt bivirkningsfrekvensen fra den overordnede population (dvs. alle prognosegrupper) til at estimere bivirkningsfrekvenserne i god prognosegruppe. Bivirkningsfrekvensen for nivolumab i kombination med ipilimumab er angivet for intermedier og dårlig prognosegruppe. Ressourceforbruget ved de inkluderede bivirkninger er baseret på DRG-takster fra 2019. De totale bivirkningsomkostninger er vist i Tabel 8.

Tabel 7: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta), sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Bivirkning	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab	Enhedsomkostning [DKK]	DRG2019 takst
	% af patienter med grad $\geq 3$ bivirkning				
Diarré	9.1	4.7	4.0	4.848,00	06MA11
Hypertension	22.1	19.3	0.0	15.364,00	05MA11

Tabel 8: Totale hospitalsomkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Bivirkning	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta) [DKK]	Sunitinib [DKK]	Nivolumab + ipilimumab [DKK]
Diarré	441	194	194
Hypertension	3395	2965	0
<b>Total</b>	<b>3836</b>	<b>3159</b>	<b>193</b>

### Amgros' vurdering

Amgros har fået de inkluderede bivirkninger valideret af klinikere udpeget af regionerne. Ydermere har Amgros fået valideret antagelsen om, at bivirkningsfrekvensen i den overordnede population kan bruges til at estimere bivirkningsfrekvensen i god prognosegruppe og ser ingen grund til at ændre i ansøgers antagelser.

Ved mangel på data, accepterer Amgros ansøgers tilgang, men understreger, at tilgangen er forbundet med usikkerheder, som kan have betydning for det samlede resultat af analysen.

### Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Omkostningerne forbundet med patienttid er estimeret på baggrund af den tid patienten bruger på lægemiddeladministration, samt transporttid til og fra behandling. Omkostninger og transporttiden er opgjort fra et dansk studie, hvor en transportomkostning på 100 DKK pr. behandling er estimeret (12). Omkostninger for patienttid er værdisat vha. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger med en enhedsomkostning på 182 DKK for patienttid. Ansøger har estimeret, at patienter der behandles med pembrolizumab (Keytruda) bruger 2,08 timer pr. behandling, hvilket giver en patientomkostning på 375 DKK pr. behandling med pembrolizumab (Keytruda), se Tabel 9.

Tabel 9: Gennemsnitlige patientomkostninger ved behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), diskonterede tal.

	God prognosegruppe	Intermediær og dårlig prognosegruppe
<b>År 1</b>		
Antal administrationer	17,38	17,38
Patientomkostning, pr. administration [DKK]	375	375
Transportomkostning [DKK]	100	100
<b>Totale patientomkostning [DKK]</b>	<b>7938,42</b>	<b>7938,42</b>
<b>År 2</b>		
Antal administrationer	4,45	2,95
Patientomkostning [DKK]	375	375
Transportomkostning [DKK]	100	100
<b>Totale patientomkostning [DKK]</b>	<b>1952,80</b>	<b>1297,63</b>

I de første 12 uger af behandling med nivolumab + ipilimumab, har ansøger estimeret en gennemsnitlig patienttid på 3,58 timer, hvilket giver en gennemsnitlig patientomkostning pr. behandling på 645 DKK (12). Efter de første 12 uger, gives nivolumab som monoterapi, og ansøger har estimeret en gennemsnitlig patienttid på 2,58 timer pr. behandling, hvilket giver en gennemsnitlig patientomkostning på 465 DKK pr. behandling. Ligeledes er der for nivolumab + ipilimumab antaget en transportomkostning på 100 DKK pr. behandling (12), se Tabel 10.

Tabel 10: Totale patientomkostninger for nivolumab i kombination med ipilimumab, diskonterede tal.

	År 1, første 12 uger	År 1, efter første 12 uger	År 2
Antal administrationer	4	9,89	4,55
Patientomkostninger [DKK]	645	465	1224,33
Transportomkostninger [DKK]	100	100	5154,48
<b>Totale patientomkostninger [DKK]</b>	<b>2865,38</b>	<b>5355,08</b>	<b>3136,47</b>

### Amgros' vurdering

Ansøger har diskonteret patientomkostninger i år 1 i sin analyse. Amgros anvender ikke-diskonterede patientomkostninger i år 1 i sin hovedanalyse, men diskonterer efterfølgende år.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

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

- Behandlingslængder baseret på studiers opfølgningstider
- Inkludering af 2. linjebehandling i hovedanalysen
- Behandlingslængder baseret på studiers opfølgningstid og inkludering af 2. linjebehandling
- Inkludering af hospitalsomkostninger i progredieret stadie til monitorering, opfølgning og scanning

### *Amgros' vurdering*

Amgros vurderer, efter konsultation med klinikere udpeget af regionerne, at ansøgers valg af 2. linjebehandling ikke er i tråd med dansk klinisk praksis. Ansøger har antaget, at patienter i god prognosegruppe kan blive behandlet med immunterapier sekventielt, hvilket ikke er de udpegede klinikers vurdering.

Amgros vurderer, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af 2. linjebehandlinger i en følsomhedsanalyse, for at reflektere dansk klinisk praksis. Amgros har derfor konsulteret udpegende klinikere om valg af 2. linjebehandlinger i god og intermediær og dårlig prognosegruppe, samt andelen af patienter som vil modtage de inkluderede 2. linjebehandlinger. Desuden vælger Amgros at ændre behandlingslængderne i 2. linje efter konsultation med udpegende klinikere. Amgros understreger, at der ikke er taget højde for 2. linjebehandling 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.

Amgros udarbejder yderligere en følsomhedsanalyse, der udvider tidshorisonten, for at belyse usikkerheden omkring valg af tidshorisont og effekten på meromkostningerne i de to prognosegrupper, ved en længere tidshorisont. Amgros har anvendt ansøgers fulde ekstrapolering af ToT data, hvilket er gjort over 12 år, til at estimere gennemsnitlige behandlingslængder for alternativerne i følsomhedsanalysen.

Amgros udarbejder også følgende følsomhedsanalyser: anvendelse af en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) fremfor vægtbaseret dosering, som benyttes i Amgros' hovedanalyse. Denne følsomhedsanalyse laves for at belyse usikkerheden omkring doseringen af pembrolizumab (Keytruda).

Amgros udarbejder også en følsomhedsanalyse, hvor de gennemsnitlige behandlingslængder er ændret +/- 20 %. Formålet med denne følsomhedsanalyse er at belyse usikkerheden omkring valget af behandlingslængder og effekten af en kortere og længere behandlingslængde på meromkostningerne. Der udarbejdes også en følsomhedsanalyse, der antager, at der ikke er forskel på fordelingen mellem 2. linjebehandlinger, efter 1. linjebehandling med enten pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) eller nivolumab i kombination med ipilimumab.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), i ansøgers analyse er:

- For nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) ca. [REDACTED] DKK
- For sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2) ca. [REDACTED] DKK

Hvis ansøgers analyse udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger hhv. ca. 620.000 DKK i P1 og ca. 923.000 DKK i P2.

Resultaterne for intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) er præsenteret i Tabel 11, mens resultatet for god prognosegruppe (P2) er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	22.644	19.102	3.542
Patientomkostninger	9.553	11.685	- 2.132
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe (P2), DKK.

God prognosegruppe	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	23.860	3.159	20.701
Patientomkostninger	10.208	0	10.208
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, dog med anvendelse af en vægtbaseret dosering af pembrolizumab (Keytruda).

De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i Amgros' hovedanalyse er:

- For nivolumab i kombination med ipilimumab i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) ca. [REDACTED] DKK.
- For sunitinib i god prognosegruppe (P2) ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. 1.200.000 DKK ved sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1.400.000 DKK ved sammenligning med sunitinib (P2). De totale inkrementelle omkostninger bliver hhv. ca. 306.000 DKK for P1 og 1.012.000 DKK per patient for P2.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 13 og Tabel 14 for hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) og god prognosegruppe (P2).

Tabel 13: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.252	34.702	7.549
Patientomkostninger	9.553	11.685	-2.132
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe (P2), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	44.886	3.159	41.727
Patientomkostninger	10.208	0	10.208
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse, der inkluderer 2. linjebehandlinger. Amgros har konsulteret udpegede klinikere om, hvilke lægemidler der vil benyttes efter behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i 1. linje i begge prognosegrupper, samt valg af 2. linjebehandling for komparatorerne. De anvendte 2. linjebehandlinger og andelen af patienter, der modtager hvert behandlingsvalg i 2. linje, er præsenteret i Tabel 15. I følsomhedsanalysen, hvor det antages, at der ikke er forskel på 2. linjebehandlingerne i

P1, har Amgros antaget en tilsvarende fordeling i 2. linjebehandling for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som ved nivolumab i kombination med ipilimumab, som ses i Tabel 15.

For at belyse usikkerheden omkring doseringen af pembrolizumab (Keytruda), har Amgros udarbejdet en følsomhedsanalyse, der anvender en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) i Amgros' hovedanalyse, i stedet for en vægtbaseret dosering. Doseringsregimet ved en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) er præsenteret under Lægemiddelomkostninger. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 15: Valgte 2. linjebehandlinger i Amgros' følsomhedsanalyse og den antagende fordeling mellem alternativerne vist i procent (%).

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib
Pazopanib	40 %	75 %	-
Nivolumab	-	-	66 %
Cabozantinib	60 %	25 %	33 %

I Tabel 16 viser de anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser, som ikke er præsenteret i Tabel 4. Efter konsultation med udpegende klinikere, har Amgros ændret behandlingens længde i 2. linje til at være gennemsnitlig 8 måneder for alle alternativerne i både P1 og P2.

Tabel 16: Anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser i Amgros' følsomhedsanalyse, angivet i SAIP, december 2019.

Lægemiddel	Styrke	mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pazopanib	400 mg	800 mg	60 stk.	████████	Amgros
Cabozantinib	60 mg	60 mg	30 stk.	████████	Amgros

Tabel 17: Oversigt over resultaterne af Amgros' følsomhedsanalyse for P1 og P2.

Følsomhedsanalyse	P1 [DKK]	P2 [DKK]
<b>Amgros' hovedanalyse</b>	████████	████████
Inklusion af 2. linjebehandling	████████	████████
Fast dosering af pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Tidshorisont på 12 år	████████	████████
+20 % længere behandlingens længde	████████	████████
-20 % kortere behandlingens længde	████████	████████
Ens 2. linjebehandling mellem alternativerne i P1	████████	█

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver ikke anbefalet af Medicinrådet 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 patienter årligt kandiderer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i P1. I P2 antager ansøger, at 60 patienter årligt kandiderer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta). Ansøger har i begge populationer antaget et markedsoptag på 35 % i år 1 og 55 % efterfølgende år. Tabel 18 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt i P1, mens Tabel 19 viser estimat for antal patienter i P2.

Tabel 18: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år i 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
Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	84	132	132	132	132	0	0	0	0	0
Nivolumab + ipilimumab	156	108	108	108	108	240	240	240	240	240

Tabel 19: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år i 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
Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	21	33	33	33	33	0	0	0	0	0
Sunitinib	39	27	27	27	27	60	60	60	60	60

### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers metode i budgetkonsekvenserne er i tråd med Amgros' metodevejledning. Efter at have konsulteret udpegede klinikere, ændrer Amgros markedsoptaget for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i god prognosegruppe i år 2 til år 5 i budgetkonsekvenserne, og for alle 5 år i intermedier og dårlig prognosegruppe. Amgros reducerer desuden, på baggrund af samtaler med klinikere, patientantallet i intermedier og dårlig prognosegruppe.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger som i sin omkostningsanalyse, dog uden diskontering og ekskludering af patientomkostninger, jf. Amgros' metodevejledning. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) samt sunitinib (P2).

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1. For P2 vil budgetkonsekvenserne være på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 20 for P1 og Tabel 21 for P2.

Tabel 20: Ansøgers resultat for budgetkonsekvenserne for 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 21: Ansøgers resultat for budgetkonsekvenserne for 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]

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros' budgetkonsekvensanalyser bygger på Amgros' hovedanalyse. I P1 antager Amgros, på grund af manglende data, et lige markedsoptag på 50 %, mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab i alle 5 år, ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta). Amgros reducerer patientantallet i intermedier og dårlig prognosegruppe med 20 %, da Amgros, af udpegede klinikere, er blevet informeret om, at ca. 20 % af patienterne i intermedier og dårlig prognosegruppe ikke tåler immunterapier. I P2 ændrer Amgros markedsoptaget ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i år 2-5 i budgetkonsekvenserne, fra 55 % til 80 %.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2, se Tabel 22 og Tabel 23.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 31 mio. DKK i år 5 for P1 og ca. 51 mio. DKK i år 5 for P2.

Tabel 22: Amgros' resultat for budgetkonsekvenserne for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Tabel 23: Amgros' resultat for budgetkonsekvenserne for 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

Amgros laver en følsomhedsanalyse på baggrund af Amgros' følsomhedsanalyse, hvor 2. linjebehandling er inkluderet i budgetkonsekvenserne for både P1 og P2. Ved inklusion af 2. linjebehandlinger i budgetkonsekvenserne vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. ■ DKK i P1 og ca. ■ DKK i år 5 for P2, se Tabel 24 og Tabel 25.

Tabel 24: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne for P1, med inklusion af 2. linjebehandling.

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

Tabel 25: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne for P2, med inklusion af 2. linjebehandling.

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

## 5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og meget høje meromkostninger sammenlignet med sunitinib (P2). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for de inkluderede lægemidler, specielt måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, er af betydning for lægemiddelomkostningen relateret til pembrolizumab (Keytruda). Ved anvendelse af en vægtbaseret dosis af pembrolizumab (Keytruda) frem for en fast dosis, ses der en besparelse på lægemiddelomkostninger på omkring [REDACTED] DKK pr. patient i begge populationer. Følsomhedsanalyserne viste, at det mest følsomme parameter i analysen er doseringen af pembrolizumab (Keytruda) og behandlingslængderne, mens en forlængelse af tidshorisonten har minimal betydning for analysens resultat. Hvis 2. linjebehandlinger inkluderes i analysen, stiger meromkostningerne i P1 og falder i P2, men resulterer dog fortsat i høje meromkostninger i P1 og meget høje meromkostninger i P2.

## 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. [Internet]. Available from: [www.ancre.nu](http://www.ancre.nu)
2. Dansk Renal Cancer Group (DaRenCa) for Dansk Urologisk Cancer Group (DUCG). Kliniske retningslinjer, Nyrecancer. 2013.
3. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L SM. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? 2019;
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
5. 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.
6. 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>
7. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Inlyta. 2019;
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, Keytruda. :1–148.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–27.
10. 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.
11. Statens Institut for Folkesundhed. Statens Institut for Folkesundhed. 2005.
12. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. 2014.

