

---

# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

---

ADJUVERENDE BEHANDLING AF  
MODERMÆRKEKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda®) er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med modernærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion. Omkring 200-300 nye patienter per år 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®) til patienter med komplet reseceret stadie III-modernærkekræft med lymfeknudeinvolvering sammenlignet med observation.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda®) ca. 560.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling vil være ca. 50 mio. DKK.

## Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda®).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
OS	Samlet overlevelse
PD	Progredieret sygdom
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RFS	Progressionsfri sygdom
SPC	Produktresumé

# 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 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	10

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	13
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	13

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>14</b>
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	15

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 Referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda®
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	Pembrolizumab (Keytruda®) som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	16-01-2019
Endelig rapport færdig:	22-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	37 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Mark Friberg Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Louise Greve Dal

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

# 1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret som adjuverende monoterapi til voksne patienter med modermærkekræft, der har lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda®) og har den 16.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft med lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med observation.

## 1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er en af de hyppigste kræftformer, med en årlig incidens på omkring 2.778 nye tilfælde i Danmark. Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt.

Patienter, der er opereret for stadium III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling (1).

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

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III modermærkekræft. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget vedrørende modermærkekræft, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 200-300 patienter om året (1).

## 1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)

### Indikation

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med modermærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.

### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb.

### Dosering

Pembrolizumab (Keytruda®) administreres med 200 mg som intravenøs infusion hver tredje uge. Der gives op til 18 doser eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret observation som komparator.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda®) baseret på følgende kliniske spørgsmål til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId, jf. AJCC, version 8:

- Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige meromkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med observation.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model, der estimerer omkostninger forbundet med de forskellige sygdomsstadier patienten kan befinde sig i. Alle patienter allokeres til enten adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller til observation. Herfra starter de i sygdomsstadiet recurrence-free survival (RFS). Dette stadie er, foruden omkostninger ved behandling, forbundet med forskellige hospitalsydelse i form af ambulante kontrolbesøg og scanninger.

Fra stadiet RFS bevæger en andel af patienterne sig til sygdomsstadiet progressiv sygdom (PD). Dette stadie er estimeret på baggrund af RFS og overlevelseskurver (OS), og er dermed defineret som tiden fra progression til død. PD-stadiet er forbundet med omkostninger til forskellige hospitalsydelse.

Tiden, hvor patienten befinder sig i et givent stadie er bestemt ud fra Kaplan-Meier kurver fra Keynote-studiet (2), som ansøger har ekstrapoleret over en 5-årig tidshorizont. Således er patienterne gennemsnitligt progressionsfrie (PFS) i 40,08 måneder ved adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®), mens patienterne i observationsarmen gennemsnitligt er progressionsfrie (PFS) i 28,08 måneder.

Efter progression vil patienter, der modtog adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) være i live i gennemsnitligt 10,8 måneder (PD). For observationsarmen vil patienter efter progressions leve i gennemsnitligt 20,52 måneder (PD).

Pembrolizumab (Keytruda®): RFS i 40,08 måneder (heraf 9,27 måneder i aktiv behandling) → PD i 10,8 måneder → død (efter 50,88 måneder)

Observation: RFS i 28,08 måneder → PD i 20,52 måneder → død (efter 48,60 måneder)

Dette svarer til en absolut overlevelsesgevinst på 2,16 måneder.

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

Ansøger inkluderer RFS-, PD- og OS-estimerer baseret på en begrænset ekstrapolering af studiedata med en tidshorizont på 5 år. Ved år 5 vil der ifølge ansøgers estimerer stadig være en stor del af patienterne, der er progressionsfrie i begge behandlingsarme. Den gennemsnitlige behandlingstid for adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er dog estimeret baseret på ikke-ekstrapolerede studiedata. Dette betyder, at behandlingstiden potentielt underestimeres i forhold til den estimerede tid ansøger antager, at patienterne befinder sig i de forskellige sygdomsstadier.

Amgros har bedt de danske regioner udpege kliniske eksperter indenfor området modermærkekræft, der kunne hjælpe med at validere ansøgers centrale estimerer og antagelser i omkostningsanalysen. Regionerne udpegede tre klinikere, hvor Amgros har været i kontakt med to af dem i forbindelse med denne ansøgning. På baggrund af deres validering af omkostningsanalysen, har Amgros ikke fundet grund til at ændre på behandlingstiden af adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®).

*Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

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

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



Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros accepterer den valgte tidshorisont.

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt doser baseret produktresuméer for pembrolizumab (Keytruda®) (3). Det betyder, at alle patienter modtager 200 mg pembrolizumab (Keytruda®) i infusion hver 3. uge.

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

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda®)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk

#### Amgros' vurdering

I dansk klinisk praksis benyttes vægtbaseret dosis på 2 mg/kg hver 3. uge. Amgros vurderer, at ansøgers tilgang med brug af fast dosering ikke reflekterer dansk klinisk praksis.

Amgros laver ny analyse, hvor der benyttes vægtbaseret dosis af pembrolizumab (Keytruda®). Denne analyse vil fremgå som Amgros' hovedanalyse.

#### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger til bivirkninger i deres omkostningsanalyse, men har lavet beregningerne, der viser en inkrementel omkostning på 486 DKK. Omkostningerne forbundet med bivirkningerne er baseret på relevante DRG-takster.

#### Amgros' vurdering

Amgros accepterer eksklusion af omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering.

#### Omkostninger til monitorering

Ansøger antager, at monitoreringen af patienter sker hyppigere for patienter i adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) end for patienter under observation i de første 18 måneder. Efter 18 måneder vil patienter i adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) blive monitoreret på lige fod med patienter i observationsarmen. Ved sygdomsprogression (PD) vil patienter dog monitoreres i forhold til antagelserne i pembrolizumab-armen.

Besøgsfrekvenser og enhedsomkostninger for monitorering ses i tabel 2.

Tabel 2: Omkostninger forbundet med monitorering

Hospitalsydelse	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	1,45 per måned	0,17 per måned	1.219	2017 DRG-takst DG30L
CT-scanning	0,33 per måned	0,17 per måned	2.033	2017 DRG-takst PG14F

Ultralyd-scanning	-	0,33 per måned	1.239	2017 DRG-takst PG14J
-------------------	---	----------------	-------	----------------------

### Amgros' vurdering

Amgros godtager ansøgers tilgang til estimering af disse omkostninger.

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for ambulante besøg. Ansøger antager en 14 km rejsedistance med en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 DKK (jævnfør Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger). Patienttiden er antaget at være 1 time per ambulante besøg.

### Amgros' vurdering

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

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af at inkludere efterfølgende behandlingslinjer undersøges.

### Scenarie 1: Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger antager, at 20% af patienterne efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) modtager efterfølgende behandling. Disse bliver behandlet med ipilimumab i monoterapi. 80% af patienterne i observationsarmen antages at modtage efterfølgende behandling, som her vil være nivolumab i kombination med ipilimumab (40% af patienterne i 1.-linje) eller pembrolizumab (Keytruda®) (60% af patienterne i 1.-linje), jf. eksisterende 1.-linje behandling for metastaserende malignt melanom (4).

Ansøger estimerer behandlingens længde for ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til 12 uger. Behandlingslængden for efterfølgende behandling ved tilbagefald af sygdom for patienter allokert til observation er estimeret til 15,07 måneder for pembrolizumab (Keytruda®) og 16,94 måneder for kombinationen af nivolumab og ipilimumab.

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingslinjer, AIP (december 2018).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda®)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk
Nivolumab (Opdivo)	100 mg	10 ml	10.145,34	Medicinpriser.dk
Ipilimumab (Yervoy®)	200 mg	40 ml	113.297,46	Medicinpriser.dk

### Scenarie 2: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®)

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingens længde for ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) reduceres, så 25% af patienterne modtager den maksimale dosis (som antaget i scenarie 1), mens 75% af patienterne modtager behandling i 6 uger svarende til 2 serier.

### Scenarie 3a: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingslængden for efterfølgende behandling efter observation. Behandlingslængden reduceres med 50% for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

### **Scenarie 3b: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation**

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingslængden for efterfølgende behandling efter observation. Behandlingslængden reduceres med 25% for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

### **Scenarie 4: Andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandlingslinjer**

Ansøger antager det samme som i scenarie 2, men ændrer andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) fra 20% til 80%.

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

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er en del af det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Amgros vurderer dog, 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 en del af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros har fået regionernes udpegede kliniske eksperter til at validere ansøgers estimater. De kliniske eksperter vurderer, at andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandling, ikke er retvisende. Amgros ændrer derfor ansøgers estimater fra scenarie 1, så 30% af patienterne efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) modtager efterfølgende behandling, og 50% af patienterne i observationsarmen antages at modtage efterfølgende behandling.

De kliniske eksperter udtaler desuden, at en del af de patienter, der oplever sygdomstilbagefald efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) muligvis vil blive behandlet med BRAF-kinasehæmmere i efterfølgende behandlingslinjer. Ansøger antager, at alle patienterne ved sygdomstilbagefald vil modtage ipilimumab i monoterapi. Da BRAF-kinasehæmmere er dyrere end ipilimumab, vil omkostningerne forbundet med efterfølgende behandlingslinjer øges, hvis en del af patienterne behandles med disse lægemidler fremfor ipilimumab.

*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.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 700.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	698.225	0	698.225
Hospitalsomkostninger	74.645	77.492	-2.847
Patientomkostninger	18.416	11.872	6.544
<b>Totale omkostninger</b>	<b>791.286</b>	<b>89.364</b>	<b>701.922</b>

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser vises i tabel 5.

Tabel 5: Resultat af ansøgers følsomhedsanalyser, DKK, AIP

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger
<b>Ansøgers hovedanalyse</b>	<b>701.922</b>
Scenarie 1: Efterfølgende behandlingslinjer	-50.246
Scenarie 2: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®)	-83.333
Scenarie 3a: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation reduceres med 50%	308.007
Scenarie 3b: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation reduceres med 25%	128.969
Scenarie 4: Andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandlingslinjer	82.101

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

#### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

- Amgros ændrer doseringen af pembrolizumab (Keytruda®), så denne reflekterer dansk klinisk praksis, hvor man benytter vægtbaseret dosis. Den gennemsnitlige patient vurderes at veje 76,5 kg.

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 560.000 DKK.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	534.142	0	534.142
Hospitalsomkostninger	92.690	73.124	19.566
Patientomkostninger	18.458	11.328	7.131
<b>Totale omkostninger</b>	<b>645.290</b>	<b>84.451</b>	<b>560.839</b>

### 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har lavet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 7.

Amgros' følsomhedsanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 170.000 DKK.

Tabel 7: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af gennemsnitlig omkostning per patient, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	534.142	0	534.142
Hospitalsomkostninger	92.433	73.124	19.309
Efterfølgende behandlingslinjer	137.061	528.642	-391.581
Patientomkostninger	18.416	11.328	7.088
<b>Totale omkostninger</b>	<b>782.052</b>	<b>613.093</b>	<b>168.958</b>

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimater

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

- Pembrolizumab (Keytruda®) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda®) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

På baggrund af tal fra Dansk Melanom Gruppe estimerer ansøger, at 214 patienter om året vil være kandidater til at modtage adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) i Danmark. Ud af disse antager ansøger, at 50% har stadie IIIA modermærkekræft og dermed har forholdsvis god prognose og dermed ikke vil tilbydes adjuverende behandling. Dertil antager ansøger, at 20% af de resterende patienter heller ikke behandles adjuverende med pembrolizumab (Keytruda®) grundet patientens eget ønske eller en klinisk vurdering. Tilbage vil ca. 85 patienter tilbydes adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®).

Ansøger antager, at markedsoptaget det første år vil være 50% af de ca. 86 patienter. De efterfølgende år vil alle 86 patienter modtage adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®). Tabel 8 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt, hvis pembrolizumab (Keytruda®) anbefales som standardbehandling og hvis pembrolizumab (Keytruda®) ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	År1	År2	År3	År4	År5
<b>Anbefales som standardbehandling</b>					
Pembrolizumab (Keytruda®)	43	86	86	86	86
Observation	171	128	128	128	128
<b>Anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Pembrolizumab (Keytruda®)	0	0	0	0	0
Observation	214	214	214	214	214

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer, at ansøgers estimater virker rimelige.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger. Ansøger har benyttet diskontering af omkostninger efter første år.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 60 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

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

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	46,3	76,1	76,1
Anbefales ikke	16,6	16,6	16,6
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>29,8</b>	<b>59,5</b>	<b>59,5</b>

### Amgros' vurdering

Ansøger har benyttet diskontering af omkostninger efter første år, hvilket ikke er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning. Ansøger har derudover kun indleveret budgetkonsekvensberegninger for 3 år, og ikke 5 år som er angivet i Amgros' metodevejledning. Dette ændres i Amgros' estimater af budgetkonsekvenserne.

Ansøger har beregnet budgetkonsekvenser ved at gange antal patienter med de totale gennemsnitlige omkostninger per patient for hele behandlingen, selvom disse omkostninger falder over 5 år. Amgros ændrer dette, så omkostningerne fordeles over 5 år.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse med ovenstående ændringer.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostninger og antagelser fra Amgros' hovedanalyse benyttes
- Omkostninger diskonteres ikke
- Budgetkonsekvenserne beregnes for 5 år
- Omkostningerne fordeles over den 5-årige tidshorisont

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 50 mio. DKK per år, se tabel 10.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	26,2	52,7	57,8	63,7	64,1
Anbefales ikke	2,5	4,9	10,0	16,6	16,9
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>23,8</b>	<b>47,8</b>	<b>47,8</b>	<b>47,1</b>	<b>47,2</b>

## 5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne er næsten udelukket drevet af lægemiddelprisen på pembrolizumab (Keytruda®).

Inkluderes omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer reduceres meromkostningerne per gennemsnitlig patient. Amgros gør opmærksom på, at resultatet af analysen inkluderet efterfølgende behandlingslinjer ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Resultatet er desuden forbundet med store usikkerheder, blandt andet angående valg af efterfølgende behandlinger og behandlingens længde af efterfølgende behandlinger. Resultatet af følsomhedsanalysen kan derfor ikke benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.



## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–13.
2. Mandala M, Long G V, Ph D, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. 2018;1789–801.
3. EMA - European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, Keytruda. :1–125.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9. Available from: <https://rads.dk/media/4245/behandlingsvejledning-for-metastaserende-malignt-melanom.pdf>



