

---

# KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

---

LOKALAVANCERET ELLER METASTASERENDE UROTELIALT KARCINOM (UC)  
1. OG 2. LINJE

# Resumé

## Baggrund

Pembrolizumab er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 1. og 2. linje. Ca. 200 og 100 patienter i hhv. 1. og 2. linje kandiderer til behandling med pembrolizumab i den ansøgte indikation hvert år i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af MSD.

## Analyse

I analysen sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med carboplatin og gemcitabin i 1.linje. For 2. linje sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med vinflunin og behandling med best supportive care.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på pembrolizumab, vinflunin, carboplatin og gemcitabin og ikke reelle aftalepriser.

## Meromkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af pembrolizumab. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for 1. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med carboplatin og gemcitabin på 185.652 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab, carboplatin og gemcitabin. Meromkostninger pr. patient for 2. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med vinflunin er på 117.696 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab og vinflunin. Sammenlignes 2. linjebehandling med pembrolizumab med best supportive care, estimeres meromkostninger til at være på 239.170 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage pembrolizumab i brug til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 1. linje vil være ca. 28,2 mio. kr. pr. år og for 2. linje, vil være ca. 9,5 mio. kr. pr. år.

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med pembrolizumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med carboplatin og gemcitabin, vinflunin eller best supportive care.

Amgros har allerede en aftale med MSD, Pierre Fabre, Fresenius Kabi og Sandoz om indkøb af hhv. vinflunin, carboplatin og gemcitabin. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

# INDHOLD

---

<b>1. Baggrund</b>	<b>5</b>
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

---

<b>2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
Modelbeskrivelse	8
Analyseperspektiv	9
Omkostninger	10
2.2 Resultater	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 1. linjebehandling	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 2. linjebehandling	16
Sensitivitetsanalyser	17

---

<b>3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse</b>	<b>20</b>
Patientpopulation	20
Markedsandel	20
Resultater	20
Sensitivitetsanalyser	21

---

<b>4. Diskussion</b>	<b>23</b>
----------------------	-----------

<b>Referencer</b>	<b>24</b>
-------------------	-----------

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck, Sharpe & Dohme
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	Blærekraft 1. og 2. linje
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	20-09-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2017
Endelig rapport færdig:	14-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Andreas Pagh Rasmussen</b> Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer, at estimater og antagelser er acceptable.	

# 1. BAGGRUND

Pembrolizumab er godkendt af Europakommissionen til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som er en form for blærekræft. Merck, Sharpe & Dohme (MSD) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab og har den 19. september 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling af UC i 1. og 2. linje på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, MSD har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af UC i 1. og 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab mod hhv. carboplatin + gemcitabin (CaG) og best supportive care (BSC) for 1. linje. For 2. linje er pembrolizumab sammenlignet mod hhv. vinflunin og BSC.

## 1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC). Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder(1).

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en medianoverlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 %(1).

### 1.linjebehandling

Patienter, der er kandidater til 1. linjebehandling med pembrolizumab, er defineret som patienter, der ikke tåler cisplatin, dvs. patienter hvor cisplatinbaseret kemoterapi er kontraindiceret (svær nedsat nyrefunktion  $GFR < 60$  ml/min), patienter med svær myelosuppression, blødende tumorer eller allergi overfor platinholdige lægemidler, patienter i for dårlig almen tilstand (PS 2) til at modtage platinbaseret kemoterapi samt patienter med svær neuropati(1).

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt ca. 200 danske patienter, der er egnede til 1.linje behandling med pembrolizumab. Ifølge protokollen modtager en del af de 200 patienter i dag behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG). En del patienter tåler dog ikke behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), som følge af for dårlig nyrefunktion ( $GFR < 30$  ml/min), hvilket betyder, at en andel af de 200 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

### 2. linjebehandling

Patienter, der er kandidater til 2. linjebehandling med pembrolizumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi.

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt 80-100 danske patienter, der er egnede til behandling med pembrolizumab(1). Ifølge protokollen modtager en del af de 80-100 patienter i dag behandling med vinflunin. En del patienter tåler dog ikke behandling med vinflunin, som følge af for dårlig nyrefunktion, hvilket betyder, at en andel af de 80-100 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

## 1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende uroteliale karcinomer

### Behandling med pembrolizumab

#### Indikation

Behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin (1. linje).

Behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi (2. linje).

#### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

#### Dosering

Behandlingen administreres som 2 mg/kg intravenøs infusion hver tredje uge.

#### Komparator

##### 1.linje:

Carboplatin og gemcitabin (CaG) er valgt som komparator hos patienter med GFR 30-60 ml/min. MSD antager i indsendte analyser at 151 af 200 mulige patienter har en GFR 30-60 ml/min., baseret på data fra et studie udført i Taiwan.(2)

Behandling med gemcitabin administreres som 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion over 30 min dag 1 og 8 samt 338 mg carboplatin dag 1 hver tredje uge.

Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling er valgt som komparator hos patienter med GFR <30 ml/min. MSD konkluderer, at der ikke findes data for denne subpopulation af patienter, hvorfor MSD har undladt en konklusion vedrørende merværdi og meromkostninger for denne population.

##### 2.linje:

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis(1). MSD antager i indsendte analyse at 81 ud af 90 mulige patienter tåler vinflunin, svarende til 10 % af populationen.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. Ved forudgående strålebehandling bør første dosis nedsættes til 280 mg/m<sup>2</sup>(3).

MSD antager i indsendte analyser, at 9 ud af 90 potentielle patienter ikke tåler behandling med vinflunin, hvorfor BSC er valgt som komparator for denne del af patientpopulationen.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi
- Patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

## 1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er anført, at den kliniske merværdi baseres på tidshorisont på minimum 12 måneder. Ydermere, ønskes en beregning af effekt ved 12 måneder og ved studiets afslutning.

De indsendte økonomiske analyser fra MSD er baseret på minimum 12 måneder.

For alle sammenligninger anvendes estimer for sygdomsprogression som estimat for behandlingslængde. MSD har anvendt data vedr. sygdomsprogression og mortalitet ved studierne sidste opfølgningstid til at estimere gennemsnitlig tid til progression og overlevelse.

Amgros vurderer, at den anvendte tilgang er acceptabel.

## 2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med pembrolizumab med CaG for 1. linjebehandling. MSD har ikke indsendt data for patienter med GFR <30 ml/min, hvorfor denne subpopulation ikke vurderes.

For 2. linjebehandling sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med hhv. vinflunin og BSC.

Disse analyser vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgros har indgået rabataftaler med MSD om indkøb af pembrolizumab og Pierre Fabre, Fresenius Kabi og Sandoz om indkøb af hhv. vinflunin, carboplatin og gemcitabin. Dette betyder, at analysernes resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af både pembrolizumab, vinflunin, carboplatin og gemcitabin.

Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### Modelbeskrivelse

MSD har indsendt omkostningsanalyser, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med pembrolizumab og CaG for 1.linje behandling, samt pembrolizumab, vinflunin og BSC for 2.linje behandling.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor den samme tid som studierne Keynote-045(4), Keynote-052(5), De Santis *et al.* 2012(6) og Bellmunt *et al.* 2009(7).

Grundidéen i den indsendte model består i at beregne den tid, en gennemsnitlig UC patient befinder sig i hhv. et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) og et progredieret sygdomsstadie (PD). Til hvert sygdomsstadie estimeres de behandlingsrelaterede omkostninger. Den gennemsnitlige omkostning pr. patient er altså relateret til de omkostninger, der er forbundet med et givent sygdomsstadie og den tid en gennemsnitlig patient befinder sig i dette stadie.

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie bruges overlevelsedata for pembrolizumab fra Keynote-052(5) (1.linje) og Keynote-045(4) og vinflunin (2.linje). For CaG anvendes medianestimer fra De Santis *et al.* 2012(6) (1. linje), og for BSC anvendes medianestimer fra Bellmunt *et al.* 2009(7).

Til at beregne den gennemsnitlige tid i PD trækkes tiden i PFS fra den samlede gennemsnitlige overlevelse. Data på PFS er for 1.linjebehandling med pembrolizumab fra Keynote-052(5) studiet. Gennemsnitlige PFS data for CaG rapporteres ikke i De Santis *et al.* 2012(6), hvorfor MSD har anvendt median PFS som estimat for den gennemsnitlige PFS. Gennemsnitlig PFS er for 2. linjebehandling med pembrolizumab og vinflunin fra Keynote-045(4) studiet. Data på PFS er for 2. linje behandling med BSC baseret på medianværdier fra Bellmunt *et al.* 2009(7).

TABEL 1: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 1. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	5,15	8,50	Gennemsnit	Keynote-052(5)
Carboplatin + Gemcitabin	5,80	9,30	Median	De Santis 2012(6)



TABEL 2: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 2. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	4,52	8,03	Gennemsnit	Keynote-042(4)
Vinflunin	4,43	7,30	Gennemsnit	Keynote-042(4)
BSC	1,5	4,6	Median	Bellmunt 2009(7)

Anvendelsen af medianestimater kan medføre en over- eller underestimering af overlevelsesestimater, hvilket Amgros har gjort MSD opmærksomme på. Pågældende studier rapporterer dog ikke gennemsnitsestimater, hvorfor MSD ikke har kunnet levere gennemsnitsestimater.

I den indsendte analyse for 2. linje som sammenligner pembrolizumab overfor BSC er anvendt medianestimater for PFS og OS fra NICE(8) som baseres på Bellmunt *et al.* 2009(7), hvilket resulterer i betydelig usikkerhed omkring estimaterne.

De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug. Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidler, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, transportomkostninger og bivirkningsrelaterede omkostninger.

#### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at for 1. linjebehandling med CaG, er ansøgers udregning af behandlingens længde, som anvendes til at estimere antal IV administrationer i indsendte ansøgning, et mere retvisende estimat for den gennemsnitlige PFS, end den valgte median PFS. Amgros har derfor korrigeret dette (se tabel 3). Amgros vurderer, at anvendelsen af median OS, som proxy for gennemsnitlig OS er forbundet med meget stor usikkerhed, der sandsynligvis overestimerer overlevelsen for CaG. Derfor har Amgros valgt en konservativ tilgang og korrigeret overlevelsesestimateret for CaG til at være identisk med estimatet for pembrolizumab.

TABEL 3: KORRIGEREDE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 1. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	5,15	8,50	Gennemsnit	Keynote-052(5)
Carboplatin + Gemcitabin	3,95	8,50	Gennemsnit	De Santis 2012(6) Keynote-052(5)

Amgros har gjort MSD opmærksom på, at den oprindelige beskrivelse af antagelser på de medsendte overlevelsesdata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en ny analyse blev sendt til Amgros.

Tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i Keynote-045(4) og Bellmunt *et al.* 2009(7), giver visse begrænsninger for vurderingen af de mere langsigtede økonomiske konsekvenser ved behandlingen af UC. Den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med pembrolizumab sammenlignet med behandling med vinflunin, vil naturligt resultere i højere omkostninger, der ligger ud over tidshorisonten for analysen. Samlet set vurderer Amgros dog, at vurdering ved 12 måneder er acceptabelt.

Amgros vurderer desuden at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

#### Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger og patienttid.

## Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv og tidshorisont er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer, at analysens perspektiv er acceptabel.

## Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan MSD har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, transport, patienttid og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

## Lægemidler

Da pembrolizumab allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse.

Analysen fra MSD baseres på behandling med pembrolizumab administreret 200 mg i.v. over 30 minutter hver 3. uge. Medicinrådets vurderingsrapport konkluderer, at pembrolizumab bør administreres vægtbaseret, som 2 mg/kg iv over 30 minutter hver 3 uge. Efter aftale med MSD er dette rettet i analysen.

Behandling med carboplatin administreres som 338 mg på 1. dag hver tredje uge, sammen med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin på dag 1 og 8. MSD antager, at patienter behandlet med gemcitabin har en overflade på 1,88 m<sup>2</sup> baseret på data fra Keynote-052(5) studiet for pembrolizumab.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. MSD antager at patienter behandlet med vinflunin har en overflade på 1,85 m<sup>2</sup> baseret på data fra Keynote-045(4) studiet for pembrolizumab.

MSD medregner ikke spild for hverken pembrolizumab eller komparatorer.

## Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den valgte tilgang er acceptabel, men har valgt at tilpasse analyserne med gennemsnitstestimer for vægt og højde baseret på den danske befolkning fremfor studiepopulationen. Derfor antages det i følgende justerede analyser at en gennemsnitspatient vejer 75,6 kg og er 173 cm høj.(9)

Amgros har desuden justeret doseringen af pembrolizumab til 2 mg/kg fremfor en fast dosering på 200 mg.

**TABEL 4: 1. LINJEBEHANDLING, DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER**

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Total antal mg	Pris, AIP (25.08), kr. <sup>1</sup>
Pembrolizumab	Hver 3. uge	2 mg/kg	1.128	281.247
Gemcitabin	Hver 3. uge	1894 mg	21.668	13.001
Carboplatin	Hver 3. uge	338 mg	1.934	973

**TABEL 5: 2. LINJEBEHANDLING, DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER**

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Total antal mg	Pris, AIP (25.08), kr. <sup>2</sup>
Pembrolizumab	Hver 3. uge	2 mg/kg	1.428	246.829
Vinflunin	Hver 3. uge	606 mg	3.888	136.023

<sup>1</sup> Medicinpriser.dk

<sup>2</sup> Medicinpriser.dk

## Administration

Omkostninger i forbindelse med administration tager udgangspunkt i Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

For 1. linjebehandling administreres pembrolizumab og carboplatin hver 3. uge, men gemcitabin skal administreres dag 1 og 8 hver 3. uge, hvilket medfører højere en højere administrationsfrekvens, og derved administrationsomkostninger, for CaG end for pembrolizumab.

For 2. linje behandling med pembrolizumab og vinflunin er administrationsfrekvensen ens for begge lægemidler, men mindre forskelle i infusionstid og tid til progression medfører en mindre forskel i administrationsomkostningerne.

## Amgros' vurdering

Anvendelsen af estimaterne fra Sørensen 2014 giver et mindre estimat, end hvis MSD havde valgt at estimere omkostninger ifm. administration gennem DAGS-takster (diagnosekoden DG30L tillagt taksten for et ambulante besøg BG50A). Amgros vurderer dog, at da de sammenlignede lægemidler alle administreres intravenøst, påvirker opgørelsesmetoden resultatet i mindre grad, da det kun er forskellen i antal administrationer, der driver forskellen i administrationsomkostningerne behandlingerne imellem.

## Øvrig behandling før og efter sygdomsprogression

Omkostninger til øvrig behandling er de omkostninger, der er specifikt forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) eller et progredieret sygdomsstadie (PD). Omkostningerne er altså ikke knyttet til behandling med enten pembrolizumab eller komparator, men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

For 1. linjesammenligningen med CaG og 2. linjesammenligningen med vinflunin har MSD estimeret ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling efter progression (PD) gennem tre navngivne svenske onkologer på to forskellige afdelinger. MSD har anvendt svenske læger, da danske læger ikke har været villige til at give input til ressourceestimer. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

Ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling før progression er indeholdt i ressourcer og omkostninger forbundet med administration baseret på Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

For analysen af 2. linjebehandling, hvor behandling med pembrolizumab sammenlignes med BSC, er ressourceforbruget baseret på en teknologivurdering fra NICE(8). Publikationen oplyser de samlede omkostninger forbundet med tiden indtil PFS og PD. Estimaterne i publikationen baserer sig på median tid til PFS og PD og altså ikke den gennemsnitlige tid til PFS og PD. MSD har omregnet de estimerede omkostninger, som er angivet i £, til danske kroner. Beregningen af omkostningerne er ikke korrigeret for inflation.

## Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at de indsendte estimater for 1. linjesammenligningen med CaG og 2. linjesammenligningen med vinflunin er behæftet med store usikkerheder i forhold til, hvor repræsentative estimaterne er for det danske sundhedsvæsen og dansk praksis. Sygdomsstadiet før PFS er ved MSDs tilgang ikke tillagt ressourceforbrug og omkostninger udover, hvad der anvendes i forbindelse med administration. Denne tilgang inkluderer altså ikke specialistbesøg, skanninger eller indlæggelser.

Amgros vurderer, at denne tilgang ikke er repræsentativ for det reelle ressourceforbrug, hvorfor Amgros har justeret analysen således at ressourceforbrug og omkostninger forbundet med sygdomsstadiet før PFS også inkluderer specialistbesøg, skanninger eller indlæggelser. Derudover anvendes danske estimater fra navngivne overlæger fra forskellige onkologiske afdelinger, som tidligere er indsendt af BMS for et lignende produkt. Dette sikrer ligeledes en ensartethed i vurderingerne.

Ressourceforbruget forbundet med håndtering af sygdomsstadier er altså estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster samt overenskomsten med mellem PLO og RLTN. Værdisætningen af enhedsomkostninger er ens for sygdomsstadierne, men ressourceforbruget i PD er højere end i PFS.

TABEL 6: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER FOR ØVRIG BEHANDLING

Ressource	Kr.	Takst	Kilde
PFS/PD – Specialistbesøg	1.891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91))	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
PFS/PD – CT-scanning hos radiolog	5.063	Ydelsesnummer 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof	Lægforeningen (2017)
PFS/PD - Strålebehandling	3.489	Gruppe 2708: Strålebehandling, konventionel, 1 fraktion (trimpkt. Antal 4 senedage)	Sundhedsdatastyrelsen, 2017
PFS/PD – Indlæggelse på onkologisk afdeling, 5 dage	20.973	DRG1133 (Adiag: DC679X; 1. Proc:BOQA05)	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Estimering af omkostninger forbundet med BSC giver store udfordringer, da BSC ikke er specielt veldefineret, hverken i Medicinrådets protokol eller i litteraturen i øvrigt.

AmgroS vurderer, at de indsendte estimater for BSC er behæftet store usikkerheder grundet manglende opgørelse og redegørelse for ressourceforbrug og enhedsomkostninger i NICE publikationen, hvilket umuliggør en vurdering af overførbareheden ift. dansk klinisk praksis. Desuden mangler estimaterne at korrigeres for inflation og publikationen anvender medianværdier for overlevelse og PFS fra Bellmunt *et al.* 2009(7), hvorfor det må formodes at ressource- og omkostningsestimaterne ikke er repræsentative for gennemsnitsomkostningerne. AmgroS vurderer, at denne tilgang ikke giver en fair repræsentation af både overlevelsesdata og ressource- og omkostningsestimaterne for BSC, hvorfor AmgroS har udfærdiget en konservativ analyse med en pragmatisk tilgang, som antager, at de omkostninger, der er forbundet med BSC i store træk også vil skulle afholdes for patienter, der behandles med pembrolizumab, antager AmgroS, at meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab kan defineres som omkostninger forbundet med anskaffelse af pembrolizumab, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen.

### Patient- og pårørendetid og transport

MSD har inkluderet patienttid og transportomkostninger for estimaterne forbundet med administration af lægemidlerne. Estimaterne er baseret på Jan Sørensens analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

### AmgroS' vurdering

AmgroS vurderer, at estimeringen af patienttid og transport er acceptabel.

### Bivirkninger

#### 1. linje:

MSD har ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for 1. linjebehandling med pembrolizumab fra KEYNOTE-052, og for CaG fra en metaanalyse af studierne Bamias *et al.* 2007(11), Linardou *et al.* 2000(12), De Santis *et al.* 2012(6) og Carles *et al.* 2007(13).

#### 2 linje:

For 2. linjebehandling har MSD ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for både pembrolizumab og vinflunin fra KEYNOTE-045(4). De indsendte estimater for bivirkningsfrekvenser kan ikke genfindes i KEYNOTE-045(4) studiet, hvorfor AmgroS har tilpasset estimaterne efter publicerede data fra KEYNOTE-045(4).

TABEL 7: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER, 2. LINJE

Bivirkning (grad)	Keytruda (%)	Vinflunin (%)
Anemia (3+)	8,3	12,6
Asthenia (3+)	0,8	10,3
Constipation (3+)	1,1	8,0
Fatigue (3+)	3,8	5,7
Febrile neutropenia (alle grader)	0,0	12,6
Intestinal obstruction (3+)	0,0	6,9
Neutropenia (3+)	0,0	19,5
Neutrophil count decreased (3+)	0,4	9,2
Urinary tract infection (3+)	4,9	6,9
Diarrhea (2+)	5,3	3,4

MSD har i ansøgningen valgt at fravige Medicinrådets protokol for bivirkninger ved at inkludere febril neutropeni uanset sværhedsgrad og diarre grad  $\geq 2$ . I protokollen er effektmålet for bivirkninger defineret som alvorlige bivirkninger (grad 3-4). Argumentationen for fravigelsen er, at disse bivirkninger er behandlingskrævende i de nævnte sværhedsgrader, og dermed er relevante for omkostningsanalysen. Argumentationen er ikke verificeret af kliniske eksperter, hvorfor Amgros har korrigeret estimaterne til at reflektere protokollen.

Vurderingen af hvor mange af disse bivirkninger, der reelt er behandlingskrævende, og hvorvidt DRG- og DAGS takster er repræsentative for underliggende ressourceforbrug er af MSD forsøgt valideret af kliniske eksperter, men ingen kliniske eksperter har ønsket at fremstå som reference. Værdisætningen af ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel for 2. linjebehandlingen, efter bivirkningsfrekvenserne er korrigeret jf KEYNOTE-045(4).

**TABEL 8: KORRIGEREDE BIVIRKNINGSFREKVENSER, 2. LINJE**

Bivirkning (grad)	Keytruda (%)	Vinflunin (%)
Anemia (3+)	8,3	12,2
Asthenia (3+)	0,8	5,1
Constipation (3+)	1,1	3,1
Fatigue (3+)	3,8	5,9
Febrile neutropenia (3+)	0,0	7,5
Intestinal obstruction (3+)	0,0	6,9
Neutropenia (3+)	0,0	14,5
Neutrophil count decreased (3+)	0,4	12,5
Urinary tract infection (3+)	4,9	4,3
Diarrhea (3+)	1,5	1,6

## 2.2 Resultater

### Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 1. linjebehandling

Som beskrevet i overstående afsnit, mener Amgros, at analysen for 1. linjebehandling er forbundet med store usikkerheder ift. estimaterne for PFS og OS for CaG behandlingen. Amgros har derfor foretaget en justering af disse estimater. Overordnet er estimering af ressourceforbrug og værdisætning af dette sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Analysen er ydermere justeret til en vægtbaseret dosering af pembrolizumab jf. Medicinrådets vurderingsrapport.

Justeringen af estimaterne for PFS og OS har en mindre betydning for analysens resultater, da behandling med CaG efter justeringerne bliver forbundet med højere omkostninger, da perioden efter progression forlænges. Dette favoriserer behandling med pembrolizumab. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model efter ovenstående justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for carboplatin og gemcitabin er på 185.652 kr. ved AIP. Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de forskellige behandlingsarme.

**TABEL 9: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, 1. LINJE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.**

Behandling	Omkostningselement	Omkostninger kr.
Pembrolizumab	Pembrolizumab, AIP	281.247
	Administration	8.811
	Bivirkningshåndtering	4.284
	Øvrig behandling før progression	24.390
	Øvrig behandling efter progression	65.461
	Patient- og pårørendetid	3.543
	<b>Behandling med pembrolizumab i alt</b>	<b>387.737</b>
Carboplatin +Gemcitabin	Carboplatin, AIP	973
	Gemcitabin, AIP	13.001
	Administration	24.216
	Bivirkningshåndtering	46.745
	Øvrig behandling før progression	19.544
	Øvrig behandling efter progression	88.910
	Patient- og pårørendetid	8.696
	<b>Behandling med CaG i alt</b>	<b>202.085</b>
<b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. CaG</b>		<b>185.652</b>

## Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 2. linjebehandling

Som tidligere beskrevet mener Amgnos, at analysen for 2. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med vinflunin er behæftet med usikkerheder ift. estimater for ressourceforbrug og omkostninger i sygdomsstadierne før og efter PFS. Amgnos har derfor justeret analysen således, at ressourceforbrug og omkostninger forbundet med sygdomsstadiet før PFS også inkluderer specialistbesøg, skanninger og indlæggelser. Analysen er ydermere justeret til en vægtbaseret dosering af pembrolizumab jf. Medicinrådets vurderingsrapport. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, efter ovenstående justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for vinflunin er på 117.696 kr. ved AIP.

De gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for BSC er på 239.170 kr., ved AIP.

**TABEL 10: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, 2. LINJE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.**

Behandling	Omkostningselement	Omkostninger kr.
Pembrolizumab	Pembrolizumab, AIP	246.829
	Administration	7.733
	Bivirkningshåndtering	3.863
	Øvrig behandling før progression	21.406
	Øvrig behandling efter progression	68.588
	Patient- og pårørendetid	3.110
	<b>Behandling med pembrolizumab i alt</b>	<b>351.529</b>
Vinflunin	Vinflunin AIP	136.023
	Administration	6.943
	Bivirkningshåndtering	10.011
	Øvrig behandling før progression	21.919
	Øvrig behandling efter progression	56.082
	Patient- og pårørendetid	2.855
	<b>Behandling med vinflunin i alt</b>	<b>233.833</b>
BSC	<b>Behandling med BSC i alt</b>	<b>90.952</b>
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. vinflunin		117.696
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. BSC		239.170



## Sensitivitetsanalyser

MSD har leveret sensitivitetsanalyser omkring PFS, OS og behandlingstid for 1. linjebehandling, som alle varierer +/- 1 måned. Sensitivitetsanalyserne belyser usikkerheden omkring overlevelsesdata, særligt for CaG. Amgros vurderer, at sensitivitetsanalyser af PFS, OS og behandlingstid er relevante parametre for en sensitivitetsanalyse, dog anvendes behandlingstid som estimat for PFS i den justerede analyse, i stedet for indsendte median PFS.

I indsendte analyse beregnes den tid patienterne er i behandling på baggrund af data fra studierne. I klinisk praksis er der ofte ikke på samme måde, som der er i kliniske studier, fastsat skarpe kriterier for hvornår behandlingen afbrydes, hvilket heller ikke er tilfældet i behandlingen med PD-1 hæmmere. Amgros mener derfor, at det er sandsynligt, at den gennemsnitlige behandlingstid for pembrolizumab kan være længere end de i gennemsnit ca. 5,5 måneder, som ligger til grund for analysens resultater. Amgros vurderer, at sensitivitetsanalysen bør inkludere en variation på 2 måneder i stedet for 1 måned, som indsendt af MSD.

Amgros vurderer, at behandlingstiden og doseringen af pembrolizumab betyder meget for analysens resultater i både 1. og 2. linje. Amgros har derfor foretaget to sensitivitetsanalyser for 1. linje og to sensitivitetsanalyser for 2. linje.

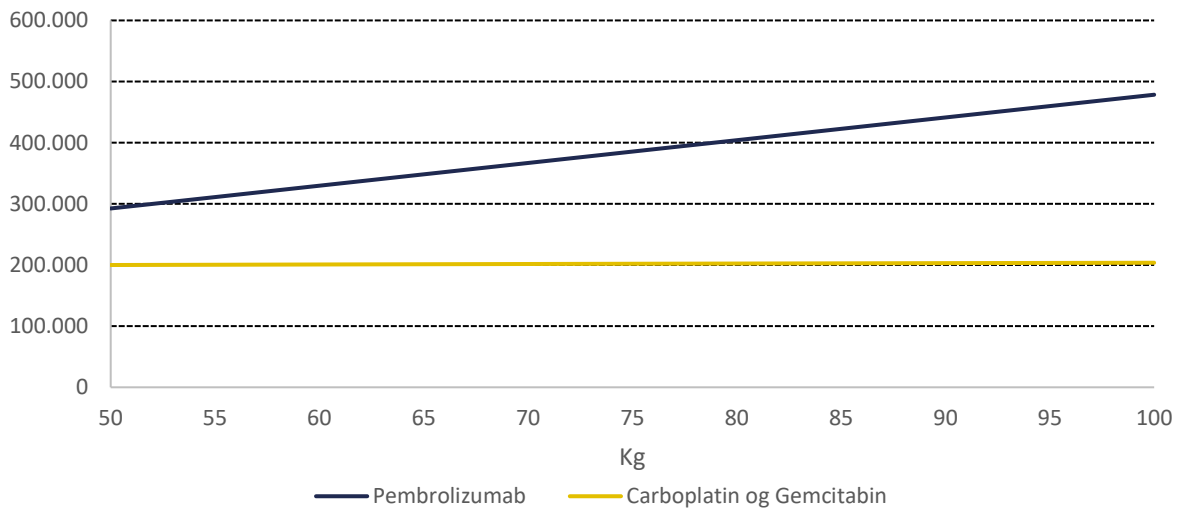
Første sensitivitetsanalyse for 1. linje afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med pembrolizumab forøges med to måneder. I sensitivitetsanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse. Resultaterne af sensitivitetsanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget med to måneder og tiden i PD er forkortet med to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med CaG. Omkostningerne forbundet med behandling med CaG holdes konstante. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med pembrolizumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 84.410 kr. svarende til en stigning på 68,7 % for sammenligningen med CaG.

**TABEL 11: 1. LINJEBEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB +2 MÅNEDERS BEHANDLING, KR.**

Meromkostning	+2 måneder	Base case
Behandling med pembrolizumab i alt	472.148	387.737
Behandling med carboplatin + gemcitabin i alt	202.085	202.085
<b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. CaG</b>	<b>270.062</b>	<b>185.652</b>

Anden sensitivitetsanalyse for 1. linje afdækker hvad variation af den gennemsnitlige patientvægt, og dermed doseringen af pembrolizumab, betyder for meromkostningerne. Analysen illustrerer, at hvis vægten for en gennemsnitspatient stiger eller falder ift. grundanalysens 75,6 kg påvirkes omkostningerne for pembrolizumab proportionelt.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, 1. LINJE, KR.



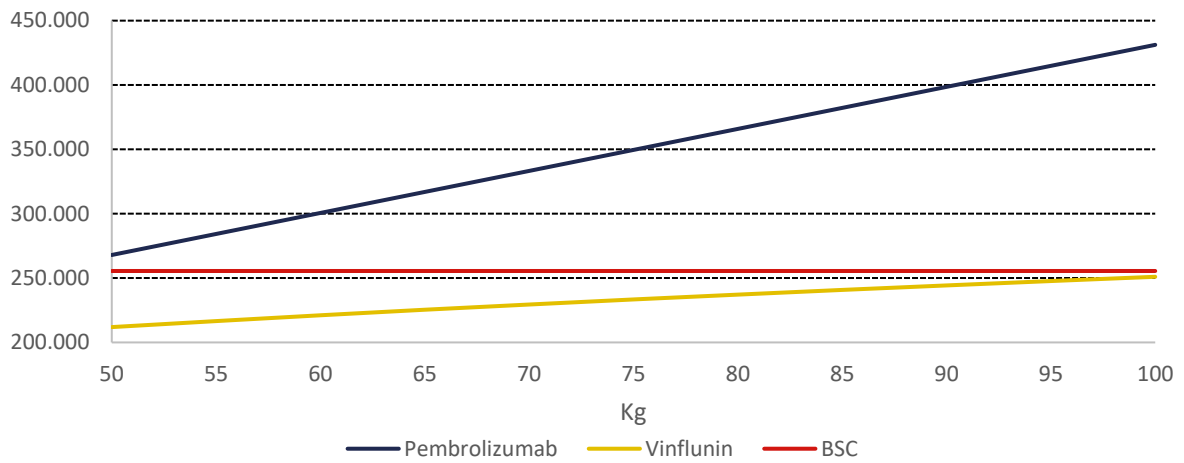
Første sensitivitsanalyse for 2. linje afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med pembrolizumab forøges med to måneder. I sensitivitsanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse. Resultaterne af sensitivitsanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget med to måneder og tiden i PD er forkortet med to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med vinflunin og BSC. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med pembrolizumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 84.404 kr. svarende til en stigning på 58 % for sammenligningen med vinflunin, og for 113.054 kr. for sammenligningen med BSC svarende til 69 %.

TABEL 12: 2. LINJEBEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB + 2 MÅNEDERS BEHANDLING, KR.

Meromkostning	+2 måneder	Base case
Behandling med pembrolizumab i alt	435.933	351.529
Behandling med vinflunin i alt	233.833	233.833
Behandling med BSC i alt	96.027	96.027
<b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. vinflunin</b>	<b>202.100</b>	<b>117.696</b>
<b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. BSC</b>	<b>339.906</b>	<b>255.502</b>

Anden sensitivitsanalyse for 2. linje afdækker hvad variation af den gennemsnitlige patientvægt, og dermed doseringen af pembrolizumab, betyder for meromkostningerne. Analysen illustrerer, at hvis vægten for en gennemsnitspatient stiger eller falder ift. grundanalysens 75,6 kg påvirkes omkostningerne for pembrolizumab proportionelt.

FIGUR 2: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, 2. LINJE, KR.



### 3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

#### **Patientpopulation**

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling i 1. og 2. linje til patienter med UC bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at hhv. 200 og 80-100 patienter om året potentielt kan modtage behandling med pembrolizumab. MSD har på denne baggrund valgt at antage, at 151 af patienterne på 1. linje kan behandles med pembrolizumab, baseret på at 49 patienter har en svært nedsat nyrefunktion og derfor ikke tåler pembrolizumab. MSD estimerer, at 24,3 % af patienter i 1. linje har svært nedsat nyrefunktion på basis af et studie fra Taiwan af Hung *et al.* 2009(2). Studiets oprindelse medfører usikkerheder om overførbareheden til en dansk kontekst.

For 2. linje har MSD valgt at antage, at populationen består af 90 patienter, hvor 81 af disse patienter kan modtage behandling med pembrolizumab og 9 tåler ikke vinflunin, og derfor kun modtager BSC. MSD anlægger en konservativ tilgang til at estimere patientpopulationen i tilfælde af, at pembrolizumab ikke anbefales som standardbehandling, da MSD i et sådant scenarie antager, at ingen patienter behandles med pembrolizumab. MSD har ikke redegjort for hvorvidt de 9 patienter som ikke tåler vinflunin kan behandles med pembrolizumab.

#### **Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation**

MSD har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol for både 1. og 2. linje, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer. Antagelsen om at 24,3 % af patienter i 1. linje har svært nedsat nyrefunktion på basis af et studie fra Taiwan af Hung *et al.* 2009(2), medfører usikkerheder om overførbareheden til en dansk kontekst. Amgros anerkender dog, at landespecifikke estimater er vanskelige at fremskaffe. Usikkerheden kunne dog med fordel være adresseret gennem en sensitivitetanalyse. Amgros har derfor udført en sensitivitetanalyse omkring patientantallet, som behandles med pembrolizumab i 1. linje.

Antagelsen om at 81 af 90 patienter kan modtage pembrolizumab bygger på en ikke-begrundet antagelse fra MSD om at 10 % af patienter ikke kan tåle vinflunin. Amgros vurderer, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel, men da der er en vis usikkerhed forbundet med estimatet afdækkes budgetkonsekvenserne ved alternative fordelinger af patienter i en sensitivitetanalyse senere i afrapporteringen.

#### **Markedsandel**

MSD antager et markedsoptag på 100 % for pembrolizumab allerede første år, ved anbefaling som standardbehandling.

#### **Amgros' vurdering af estimeret markedsandel**

Amgros vurderer, at det er mere sandsynligt med et gradvist markedsoptag af pembrolizumab efter en anbefaling som standardbehandling. Ved et mere gradvist markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være lavere end i analysen. Ift. estimeret markedsoptag er Amgros dog enig med tilgangen i MSDs indsendte analyser om, at fuldt markedsoptag i løbet af et år er acceptabelt.

#### **Resultater**

MSD har indsendt en version af budgetkonsekvensanalysen, hvor alle omkostningerne pr. patient afholdes indenfor ét år. Denne tilgang finder Amgros bedst til at illustrere budgetkonsekvenserne ved anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling. Da der antages 100 % markedsoptag allerede første år, og da den gennemsnitlige periode omkostningerne er estimeret over er under ét år, er der allerede opnået steady state i modellen første år. Derfor er det ikke nødvendigt at præsentere udviklingen i budgetkonsekvenser over tid, da disse ifølge indsendte model ikke vil stige.

Budgetkonsekvenserne for 1. linjebehandling estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (200 patienter, heraf 151 i behandling med CaG og 49 i behandling med BSC ved manglende anbefaling som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 28,2 mio. kr. om året.

Budgetkonsekvenserne for 2. linje behandling estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (90 patienter, heraf 81 i behandling med vinflunin og 9 i behandling med BSC ved manglende anbefaling som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 9,5 mio. kr. om året.

Amgros vurderer, at de estimerede budgetkonsekvenser er plausible, men beskriver i følgende afsnit konsekvenserne af en alternativ fordeling af den behandling patientpopulation modtager og effekten af to måneders længere behandlingstid med pembrolizumab på budgetkonsekvenserne.

## Sensitivitetsanalyser

### 1. linje:

Hvordan den nuværende population af 200 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med pembrolizumab, og patienter, der modtager CaG, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med CaG naturligt er større, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der modtager pembrolizumab. Antages fordelingen af de nuværende 200 patienter eksempelvis at være 100 i behandling med pembrolizumab og 100 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser mindske fra 28,2 mio. kr. om året til 18,6 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med pembrolizumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 11, har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 28,2 mio. kr. om året til 40,9 mio. kr. om året i base case scenariet.

**TABEL 13: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING SOM STANDARDBEHANDLING I 1. LINJE**

Antal patienter der behandles ved anbefaling til standardbehandling	Base case behandlingslængde	Behandlingslængde +2 mdr.
200 patienter pembrolizumab	37.130.408	54.012.492
151 patienter pembrolizumab	28.188.553	40.968.291
150 patienter pembrolizumab	27.847.806	40.509.369
100 patienter pembrolizumab	18.565.204	27.006.246

### 2. linje:

Hvordan den nuværende population af 100 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med vinflunin, og patienter, der kun modtager BSC, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med BSC naturligt er større end meromkostningerne sammenlignet med vinflunin, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der modtager BSC, er. Antages fordelingen af de nuværende 100 patienter eksempelvis at være 50 i behandling med pembrolizumab og 50 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser øges fra 9,5 mio. kr. om året til 18,7 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med pembrolizumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 15, har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 9,5 mio. kr. om året til 16,4 mio. kr. om året i base case scenariet.

TABEL 14: BUDGETKONSEKVENSER AFHÆNGIG AF ANTAL PATIENTER I BEHANDLING MED HHV. VINFLUNIN OG BSC I 2. LINJE

	Base case behandlingslængde	Behandlingslængde +2 mdr.
80 patienter vinflunin / 20 patienter BSC	14.525.707	22.966.124
70 patienter vinflunin / 30 patienter BSC	15.903.766	24.344.184
60 patienter vinflunin / 40 patienter BSC	17.281.826	25.722.244
50 patienter vinflunin / 50 patienter BSC	18.659.886	27.100.303

AmgroS mener, som tidligere nævnt, at den indsendte budgetkonsekvensanalyse er plausibel, men har med ovenstående sensitivitetsanalyse forsøgt at afdække evt. budgetmæssige konsekvenser ved ændringen af de parametre, der har størst indflydelse på resultatet af budgetkonsekvensanalysen.

## 4. DISKUSSION

MSDs ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og MSD allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Den reelle aftalepris har karakter af en ikke-offentliggjort pris og kan derfor ikke anvendes i denne afrapportering. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP vil resultat være reducerede meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes estimerer for tid i PFS som mål for behandlingstiden, da det er denne behandlingsperiode, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode for pembrolizumab på hhv. 5,1 og 4,5 måneder for 1. og 2. linje, sammenlignet med 3,95 for CaG og 4,4 måneder for vinflunin ved hhv. 1. og 2. linje, der anvendes i de gennemgåede analyser. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Det er sandsynligt, at meromkostningerne for pembrolizumab vil være højere i praksis, men Amgros vurderer alligevel, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at MSD har indsendt en analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab sammenlignet med CaG, vinflunin og BSC. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling på en acceptabel måde.

# REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom [Internet]. 2017. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5493/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
2. Hung P-H, Shen C-H, Chiu Y-L, Jong I-C, Chiang P-C, Lin C-T, et al. The aggressiveness of urinary tract urothelial carcinoma increases with the severity of chronic kidney disease. *BJU Int* [Internet]. 2009;104(10):1471–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549259>
3. Pro.medicin. pro.medicin vinflunin [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 30]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4856>
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(11):1015–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
5. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;2045(17):1–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306162>
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191–9.
7. Bellmunt J, Thodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454–61.
8. NICE. Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract - Technology appraisal guidance [TA2729]. 2013; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta272>
9. Ola Ekholm, Mette Kjølner, Michael Davidsen, Ulrik Hesse, Louise Eriksen, Anne Illemann Christensen MG. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987 [Internet]. Statens Institut for Folkesundhed. 2007. Available from: [http://www.si-folkesundhed.dk/upload/hele\\_rapporten\\_2005.pdf](http://www.si-folkesundhed.dk/upload/hele_rapporten_2005.pdf)
10. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af MabThera til behandling af lymfeknudekræft Jan Sørensen. *Hosp (Lond 1886)* [Internet]. 2014; Available from: [http://www.sdu.dk/-/media/files/om\\_sdu/centre/cast/pdf\\_filer/mabtherarapport\\_januar2014+final.pdf](http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf)
11. Bamias A, Lainakis G, Kastiris E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: Report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*. 2008;73(5–6):290–7.
12. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479–84.
13. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* [Internet]. 2000;59(1):24–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10895062>



