
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)

METASTATISK IKKE-PLANOCELLULÆR IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).X

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med den nuværende standardbehandling i tre forskellige populationer. Disse tre populationer består af voksne patienter med varierende grad af tumorkrøer og opdeles i følgende populationer:

- P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Disse tre populationer bliver behandlet med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi (P1), kemoterapi bestående af pemetrexed/ vinorelbin, cisplatin/carboplatin og eventuel pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (P2 og P3).

I Amgros' hovedanalyse er dosis for Pembrolizumab (Keytruda) vægtbaseret.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med komparator. Meromkostninger er angivet i sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) ca. [REDACTED] DKK for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] DKK for P3. Hvis analysen udføres på baggrund af listepreiser (AIP), er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) ca. 621.000 DKK for P1, ca. 726.000 DKK for P2 og ca. 473.000 DKK for P3.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) er henholdsvis [REDACTED] for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] for P3. Hvis analysen udføres med lægemiddelpriser i AIP, så vil budgetkonsekvenserne for regionerne per år, ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling, være ca. 214 mio. DKK for P1 populationen, 252 mio. DK for P2 populationen og 164 mio. DKK for P3 populationen.

Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator. Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostninger og forskel i behandlingslængde mellem pembrolizumab (Keytruda) og komparator.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
NSCLC	Ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-1	Programmed Death-1
PF	Progression-free
PD	Progressive-disease stadie
PFS	Progression free survival
RMST	Restricted mean survival time
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinasehæmmere
TNM	Tumor, Node, Metastasis

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
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	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.1 Population 1	15
3.1.2 Population 2	15
3.1.3 Population 3	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Population 1	16
3.2.2 Population 2	16
3.2.3 Population 3	17
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	17

4 Budgetkonsekvenser	19
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	19
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	20
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	20

5 Diskussion	22
---------------------	-----------

6 referencer	23
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	1. linjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	19-09-2018
Endelig rapport færdig:	28-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	191 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Pernille Winther Johansen

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

1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 19.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Amgros vurderer, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har indsendt 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 meromkostningerne forbundet med behandling af NSCLC, i form af de gennemsnitlige meromkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med behandling med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi og pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvor sidstnævnte er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling(1).

1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark(2,3). Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC(4). I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft(3). Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Den 1. januar 2018 indførtes International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) TNM version 8, og indtil da blev version 7 anvendt. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7(5). I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB-sygdom og 2.062 med stadium IV-sygdom(6). I 2015 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, stadiet IIIB, på 48,3 % og for stadiet IV på 25,6 %, mens den observerede 5-årsoverlevelse var 7,5 % ved stadiet IIIB og 2,1 % ved stadiet IV(6). Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadium IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenocarcinomer(7).

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-mutationer. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR-mutation og siden til patienter med påvist ALK-mutation(8).

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Det er vist, at forekomsten af PD-L1 på overfladen af kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer. PD-L1 er dermed en prædiktiv markør for denne behandling, der benævnes immunterapi. PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen(8,9).

1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

Indikation

Pembrolizumab (Keytruda), i kombination med pemetrexed og platinholdigt kemoterapi, er indiceret til behandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.

Denne indikationsudvidelse til voksne med NSCLC vil indgå i følgende behandlinger:

- **P1:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- **P2:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- **P3:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Pembrolizumab (Keytruda) har i forvejen følgende indikationer:

- Fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom
- Lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, som udtrykker PD-L1
- Recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom efter autolog stamcelletransplantation (hvis muligt) og behandling med brentuximab vedotin
- Lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom
- Recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, som udtrykker PD-L1 med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death-1 (PD-1) -receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellers hæmning af immunresponset.

Dosering

Pembrolizumab (Keytruda) administreres således:

- Hver tredje uge gives pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin AUC 5 eller cisplatin 75 mg/m² i fire serier
- Det er muligt for patienten at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger(9)

1.3.1 Komparator

P1: Medicinrådet har defineret komparator som pembrolizumab (Keytruda) monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser (8). Se tabel 1

P2: Medicinrådet har defineret komparator som pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til standardbehandling (8). Se tabel 1

P3: Medicinrådet har defineret komparator som pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til standardbehandling (8). Se tabel 1

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pembrolizumab monoterapi
P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed/vinorelbin i kombination med cisplatin/carboplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed
P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed/vinorelbin i kombination med cisplatin/carboplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi for følgende populationer(9):

- **P1:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed for følgende populationer(9):

- **P2:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed for følgende populationer(9):

- **P3:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med pemetrexed og cisplatin med behandling med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi i P1 og med pemetrexed og cisplatin i P2 og P3.

Den kliniske vurdering af merværdi er foretaget på baggrund af en narrativ sammenligning mellem den aktive arm med pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi fra KN189 studiet og den aktive arm med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi fra KN024(10,11).

Amgros havde flere indvendinger til den første model, som ansøger indsendte. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

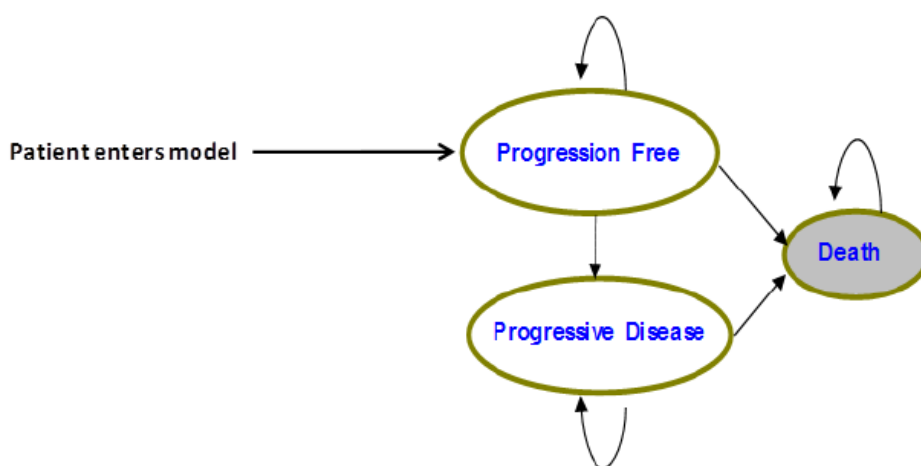
2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer. Ansøger anvender en partitioned survival model. Der er udført særskilte omkostningsanalyser for P1, P2 og P3. I analyserne er pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi (P1) eller pemetrexed og cisplatin (P2 og P3).

I modellen antages det, at alle patientpopulationer behandles i 12 måneder for pembrolizumab (Keytruda). Patienterne går ind i modellen med en gennemsnitsalder på 63 år og starter i Progression-free (PF) stadiet som er defineret som starten på behandlingen indtil sygdomsprogression eller død. Herfra kan patienten blive eller gå til en af to stadier, progressive-disease (PD) eller død. Patienten kan ikke gå tilbage til PF stadiet men kan gå fra PD til død.

- Progression-free stadie (PF): Patienten starter i dette stadie. Her begyndes behandling og patienten bliver her indtil sygdomsprogression eller død
- Progressive-disease stadie (PD): Patienter der progredierte går til dette stadie og kan kun blive eller gå til død herfra
- Death: Absorberende stadie som patienter kan gå til fra både PF og PD stadiet



Figur 1 Indsendte analyses modelstruktur.

Proportionen af patienter der skifter til et nyt stadie efter hver cyklus er beregnet ud fra progression-free survival (PFS) kurven og overall survival (OS) kurven. PF-stadiet er beregnet ud fra PFS kurven. Død stadiet er 1-OS

kurven, altså 1 fratrukket andelen af patienter der fortsat er i live. PD-stadiet er andelen af patienter der er i live (OS) fratrukket de patienter der ikke har progredieret endnu (PFS). Frafald inkluderes ikke i analysen.

Den observerede data fra KN189 studiet har en median opfølgningstid på 10,5 måneder og i en range på 0,2 til 20,4 måneder. Ansøgers har i deres model ekstrapoleret overlevelses data til en tidshorisont på 2 år. Jævnfør KN189 studiet og SPC'et har ansøger antaget et maksimum på 35 serier kemoterapi svarende til 2 års behandling(10,11).

Cykluslængden for modellen er 1 uge. Data brugt i modellen kommer fra KN024 og KN189 som er indirekte sammenlignet med Buchers metode for at kompensere for at KN024 indeholdt data for pembrolizumab monoterapi og KN189 indeholdt data for pembrolizumab kombineret med kemoterapi(9,10).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at model-strukturen og -tilgangen er logisk. Modellen vurderes at være hensigtsmæssig for at vurdere meromkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab monoterapi eller kemoterapi til behandling af patienter med NSCLC i 1. linjebehandling.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til intravenøs infusion og behandlingskrævende bivirkninger. Tidshorisonten i analysen er fra første dosis og 12 måneder frem.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros metodevejledning for økonomisk analyse(12).

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for de angivne populationer. Ansøgers ekstrapolering viste at patienter ikke modtager behandling i mere end 1 år og derfor vurderer Amgros at en tidshorisont på 1 år er acceptabelt.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for pembrolizumab (Keytruda) anvendt doser fra SPC'et(11). Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP. Ansøger antager at alle patienter modtager den fulde kemoterapi dosis frem til behandlingsophør. Denne tilgang kan potentielt overestimere omkostningerne da patienter der stopper behandling inden sygdomsprogression vil medføre færre omkostninger. Ansøger har ikke medtaget spild for hverken komparator eller interventionen. Ansøger har anvendt laveste pris pr. mg. på lægemidler hvor det har været muligt.

Tabel 2 viser de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2018).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr pakning [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml, IV	4 ml.	████████	Amgros
Cisplatin	100 mg/ml, IV	100 ml.	██████	Amgros
Pemetrexed	500 mg, IV	1 hætteglas	████████	Amgros
Docetaxel	80 mg/4 ml	4 ml.	██████	Amgros

Til population P1 er det muligt at administrere pembrolizumab (Keytruda) med en dosis på 200 mg hver tredje uge i op til 24 måneder i kombination med cisplatin i en dosis på 75 mg/m² hver tredje uge i 4 serier og pemetrexed i en dosis af 500 mg/m² hver tredje uge i 4 serier efterfulgt af en vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Komparator for P1 populationen er pembrolizumab monoterapi med en dosis på 200 mg hver tredje uge i op til 35 serier.

Population P2 modtager den aktive arm pembrolizumab (Keytruda), cisplatin, pemetrexed og docetaxel. P2 modtager samme dosis protokol som P1. Docetaxel gives først i progressionsstadiet af 75 mg/m² hver tredje uge. Pembrolizumab (Keytruda) som komparator gives kun i tilfælde af 2. linjebehandling medtages og indregnes derfor ikke i de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger per patient per år. Det inkluderes dog i en følsomhedsanalyse.

I population P3 modtager patienten samme dosis og behandling som i P2 populationen.

Tabel 3,4 og 5 viser doseringen af lægemidlerne, som anvendes i ansøgers analyser og prisen per patient for hver population.

Tabel 3: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P1, fast dosis, DKK, SAIP.

Behandlingsregime P1	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	18,2	████████
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	██
Pemetrexed	910 mg. IV	18,2	████████
Samlet for P1 intervention			████████
Komparator			
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	10,7	████████
Samlet for P1 Komparator			████████

Tabel 4: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P2, fast dosis, DKK.

Behandlingsregime P2	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	17,1	████████
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	██
Pemetrexed	910 mg. IV	17,1	████████
Docetaxel (vedligehold) (efter progression, 2. linje)	136,5 mg. IV	9	████
Samlet for P2 intervention			████████

Komparator			
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	11,8	■
Pembrolizumab (Keytruda) (efter progression, 2. linje)	200 mg. IV	9,1	■
Samlet for P2 Komparator			■

Tabel 5: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P3, fast dosis, DKK.

Behandlingsregime P3	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	11,8	■
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	11,8	■
Samlet for P3 intervention			■
Komparator			
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	9,5	■
Samlet for P3 Komparator			■

Hospitalsomkostninger

Ansøger har opdelt hospitalsomkostninger i intravenøs infusion og omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger. Ansøger antager at opfølgning, monitorering og scanning er ens for komparator og intervention. Derfor er disse ikke inkluderet i beregningerne.

Omkostninger til intravenøse infusioner er opgjort efter en analyse på forskelle i ressourceforbrug baseret på behandling af brystkræft af Sørensen et al.(12). Det er herefter tilpasset i ansøgers model med baggrund i de respektive SPC'er vedrørende infusionstid. Derudover har ansøger indlagt tidsforbrug for sygeplejersker på 10 minutter hver gang 30 minutters infusionstid eller hydreringstid er forbrugt med baggrund i vurderinger fra sygeplejersker på en Onkologisk afdeling.

Bivirkningerne er indskrænket til de bivirkninger der kræver behandling og som viser sig i mere end 5 % af patienterne med en sværhedsgrad på Grade ≥ 3 . Data på frekvensen af disse bivirkninger er fra studierne KN189 og KN024(10,11). Bivirkningerne er derudover udvalgt ud fra kriterierne at de skal være behandlingskrævende og skal forekomme med en forskel i frekvens over 2 % i forhold til komparator.

Patientomkostninger

Patientomkostningerne er afgrænset til den del af behandlingen der vedrører intravenøs infusion. Derfor er omkostninger til monitorering og yderligere behandling ikke inkluderet i ansøgers analyse, da ansøger antager at intervention og komparator har ens omkostninger på disse områder.

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang og modelkonstruktion rimelig. Modellen er relativ simpel og antager at interventionen og komparator har mange identiske omkostninger som derfor ikke medtages. Amgros accepterer disse antagelser.

Modellen er primært drevet af lægemiddelomkostningerne. Ansøger argumenterer at en konservativ tilgang er valgt i deres hovedanalyse, der tager udgangspunkt i ekstrapolering af Kaplan-Meier data fra de tilgængelige studier KN189 og KN024(10,11). Ansøger har hverken inkluderet spild eller eventuelle dosisjusteringer af patienter. Ansøger har valgt at antage at alle patienter modtager fuld dosis indtil sygdomsprogression som kan føre til overestimering af omkostningerne.

Amgros mener at ansøgers valg af komparator samt beregninger af lægemiddelomkostninger er rimelige og indenfor protokollens rammer(7). Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab (Keytruda) i en vægtbaseret dosis, udarbejder Amgros egen hovedanalyse hvor dosis er vægtbaseret.

Amgros accepterer den valgte tilgang for omkostningerne i analysen. Amgros vælger dog at anvende vægtbaseret dosis i egen hovedanalyse da dette er dansk praksis.(13,14).

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser for hver population i tillæg til hovedanalysen.

Der er udarbejdet de følgende fem følsomhedsanalyser for alle tre populationer:

- Den gennemsnitlige tid til PFS baseret på restricted mean survival time (RMST) i stedet for ekstrapolering med en opfølgningstid på 9 måneder
- Omkostninger til hospitalsydelser i progredieret sygdomsstadie
- Markedsoptag
- Budgetkonsekvenser ved RMST i stedet for ekstrapolering
- Lægemiddelomkostninger til 2. linjebehandling

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt en række følsomhedsanalyser. Analysen der inkluderer 2. linjebehandling findes relevant, da der formentlig vil være en reduktion af omkostninger forbundet med pembrolizumab (Keytruda) i 2. linjebehandling ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som 1. linjebehandling.

Amgros vælger ikke at præsentere resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, da de er baseret på fast dosis af pembrolizumab (Keytruda), og dette ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Population 1

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 12.

Tabel 12: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P1, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P1	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedlomsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	38.085	13.695	24.390
Omkostninger for patienten og pårørende	12.794	5.071	7.724
Samlede omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2 Population 2

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 13.

Tabel 13: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P2, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P2	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemedlomsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	32.010	21.353	10.657
Omkostninger for patienten og pårørende	12.238	8.481	3.758
Samlede omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.3 Population 3

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 14.

Tabel 14: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P3, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P3	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	25.142	18.921	6.221
Omkostninger for patienten og pårørende	9.539	7.555	1.984
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2 Amgros' hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor NSCLC, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers antagelser og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros justeret nedenstående:

- Amgros anvender vægtbaseret dosis på pembrolizumab (Keytruda)

3.2.1 Population 1

Amgros' hovedanalyse for P1 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████████ sammenlignet med komparator, se tabel 16.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 620.000 DKK for P1.

Tabel 16: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P1, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P1	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	38.085	13.695	24.390
Omkostninger for patienten og pårørende	12.794	5.071	7.724
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2.2 Population 2

Amgros' hovedanalyse for P2 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████████ sammenlignet med komparator, se tabel 17.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 730.000 DKK for P2.

Tabel 17: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P2, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P2	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	32.010	21.353	10.657
Omkostninger for patienten og pårørende	12.238	8.481	3.758
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2.3 Population 3

Amgros' hovedanalyse for P3 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████████ sammenlignet med komparator, se tabel 18.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 470.000 DKK for P3.

Tabel 18: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P3, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P3	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	25.142	18.921	6.221
Omkostninger for patienten og pårørende	9.539	7.555	1.984
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udført en følsomhedsanalyse der undersøger effekten af at inkludere omkostninger til 2. linjebehandling for P2.

Da der ikke er en merværdi for 2. linjebehandling for populationen P2, kan Amgros ikke vurdere om forholdet mellem klinisk merværdi og meromkostninger er rimeligt.

Derudover er der store usikkerheder forbundet med følgende parametre.

- Behandlingslængde for 2. linjebehandling, særligt for docetaxel
- Andel af patienter der fortsætter til 2. linjebehandling. Mellem 50% og 100 % af 1. linje patienter er vurderet til at fortsætte til 2. linjebehandling af kliniske eksperter
- Andel af patienter der bliver behandlet med docetaxel. Dette er vurderet til at være den primære 2. linjebehandling, dog kan der være risiko for patienter bliver behandlet med andet kemoterapi som paclitaxel. Dog er prisen meget lig docetaxel
- Antal patienter der reelt vil modtage behandling med pembrolizumab i forhold til deres performance status. Patienter med performance status ≥ 2 vil sandsynligvis ikke modtage behandling med pembrolizumab (Keytruda) i 1. linjebehandling. Da denne behandling er særlig hård for patienter, vil visse patienter ikke være i stand til at modtage behandlingen

- Ansøger antager at tiden patienter tilbringer i 2. linjebehandling svarer til forskellen mellem PFS og OS tiden. Denne antagelse har Amgros anvendt, men mener dog at den er behæftet med en vis usikkerhed

De kliniske eksperter vurderede at enten kemoterapi eller pembrolizumab kunne blive seponeret løbende i 1. linjebehandling og man ville fortsætte med en af de to muligheder hvis patienten viste stærk påvirkning. Dette er der ikke taget højde for i analysen. Dette ville dog sænke meromkostningerne yderligere. Derudover er der blevet taget et gennemsnit af klinikers estimer på andelen af patienter i der går videre til 2. linjebehandling. Det vurderes på baggrund heraf at ca. 90 % af patienterne vil fortsætte til 2. linjebehandling.

Behandlingslængderne er beskrevet i tabel 18. Disse behandlingslængder beror på ansøgers ekstrapolering af studiedata. Disse behandlingslængder er også anvendt i hovedanalysen.

Tabel 18: Behandlingslængder i måneder for begge linjer i anbefalet og ikke anbefalet scenarie. Måneder.

Lægemiddel	Behandlingslængde ved anbefaling	Behandlingslængde ved afvisning
Pembrolizumab (Keytruda)	11,81	6,26
Cisplatin	3	3
Pemetrexed	11,81	8,12
Docetaxel (2. linjebehandling)	6,18	-

Tabel 19 viser meromkostninger for hver linje behandling i population P2. Justeret for 90 % af patienter går videre til 2. linjebehandling.

Tabel 19: Meromkostninger for begge linjer i anbefalet og ikke anbefalet scenarie. SAIP, DKK

Lægemiddel	Meromkostning ved anbefaling	Meromkostning ved ikke anbefaling	Inkrementelle omkostninger
1. linjebehandling	██████	██████	██████
2. linjebehandling	██████	██████	██████
Samlede omkostninger	██████	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne tager udgangspunkt i en antagelse om at pembrolizumab (Keytruda) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differentieret mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) ud fra Dansk Lunge Cancer Register årsrapport fra 2016(5). Antallet af patienter der opfylder kriterierne for NSCLC (stadie IV) indikationen med ikke-planocellulær histologi er 669 patienter. Fordelingen af patienter op de tre populationer er baseret på data fra KN189 studiet(11). P1 indeholder derfor 207 patienter, P2 indeholder 209 patienter og P3 indeholder 215 patienter. Af de 669 patienter antages det at 39 patienter ikke kan PD-L1 testes(11). Ansøger antager at markedsandelen vil være 100 % hvis pembrolizumab (Keytruda) anbefales som standardbehandling.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers estimater af patientantal og markedsandel virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] per år for P1, ca. [redacted] per år for P2 og ca. [redacted] per år for P3, se tabel 20.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) for en tidshorisont på 1 år til de tre patientpopulationer er præsenteret i tabel 20.

Tabel 20: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne for alle tre patientpopulationer ved anbefaling, SAIP, år 1, mio. DKK.

Population	Budgetkonsekvenser i mio. DKK
P1	[redacted]
P2	[redacted]
P3	[redacted]

Det estimerede antal patienter per år i de samlede populationer illustreres i tabel 21, 22 og 23.

Tabel 21: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P1, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	207	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pembrolizumab monoterapi	0	Pembrolizumab monoterapi	207

Tabel 22: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P2, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	209	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pemetrexed og cisplatin	0	Pemetrexed og cisplatin	209

Tabel 23: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P3, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	215	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pemetrexed og cisplatin	0	Pemetrexed og cisplatin	215

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at omkostningerne til lægemidler er overestimeret, da dansk klinisk praksis er vægtbaseret dosis.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor dosis er vægtbaseret som i Amgros hovedanalysen. Amgros accepterer estimaterne af fordelingen af patienter ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda). Amgros har dog senere fået et estimat af fagudvalget på 349 patienter per population som anvendes i Amgros' hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

I budgetkonsekvensanalysen anvendes Amgros' estimater for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

Amgros har dog under behandlingen af denne ansøgning andre estimater på patientpopulationen som er blevet understøttet af fagudvalget for lungekræft. Det andet estimat er på 349 patienter per population.

Derudover er der blevet udført følsomhedsanalyser for P2 subpopulationen i henhold til inklusionen af 2. linjebehandling i analysen samt en følsomhedsanalyse på ansøgers patientpopulationsestimat.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] for P1, ca. [redacted] for P2 og ca. [redacted] for P3, se tabel 27.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenser ca. 214 mio. DKK for P1, ca. 252 mio. DKK for P2 og ca. 164 mio. DKK for P3.

Tabel 27: Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne for alle tre patientpopulationer ved anbefaling, SAIP, år 1, mio. DKK.

Population	Budgetkonsekvenser (349 patienter per population)
P1	[redacted]
P2	[redacted]
P3	[redacted]

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros foretager en følsomhedsanalyse på patientpopulationen P2 da vi mener at det er særlig interessant for budgetkonsekvenserne om 2. linjebehandling inkluderes i beregningerne.

I analysen er der antaget at 349 patienter behandles i 1. linjebehandling. Derudover antages det at 90 % af patienterne fortsætter til 2. linjebehandling baseret på estimat fra dansk klinisk ekspert. Det vil sige 314 patienter behandles i 2. linjebehandling. Budgetkonsekvenserne er beregnet for hver linje og efterfølgende fratrukket hinanden. De er præsenteret i tabel 28.

Der er blevet lavet en antagelse om 95 % markedsoptag, som er lignende ansøgers antagelser.

Tabel 28: Budgetkonsekvenser for pembrolizumab P2, 1.- og 2. linjebehandling. mio., DKK, SAIP

Linje	Anbefales	Anbefales ikke	Difference/Resultat
1. linje	■	■	■
2. linje	■	■	■
Samlet	■	■	■

Justeret for markedsoptag på 95% og 90 % af patienter går videre til 2. linjebehandling.

Forholdet mellem budgetkonsekvenserne og andelen af patienter der videregår til 2. linjebehandling er invers. Det betyder at jo færre patienter der bliver behandlet i 2. linje, jo højere er budgetkonsekvenserne. Dette er af vigtig betydning da der ikke forefindes data på denne andel af patienter. Det laveste estimat Amgros modtag fra en dansk klinisk ekspert var på 50 %. Altså 50 % af patienter forsætter til 2. linjebehandling.

5 DISKUSSION

De tre afgørende faktorer for meromkostningerne af pembrolizumab (Keytruda) ved behandling af NSCLC er fremskrivningen af overlevelse ud over studietiden, behandlingens længde og dermed lægemiddelomkostninger for pembrolizumab (Keytruda), samt omkostningerne forbundet med behandling af pembrolizumab efter sygdomsprogression. Disse tre faktorer driver primært modellen og dermed meromkostningerne for behandling med pembrolizumab (Keytruda). Beregninger er foretaget på SAIP-priser og viser pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med betydelige meromkostninger.

Hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger har alle relativ lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger men viser overordnet et retvisende billede af virkeligheden.

Den anbefalede dosis for pembrolizumab (Keytruda) adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor en vægtbaseret dosis anvendes. Forskellen mellem en fast dosis og en vægtbaseret dosis har indflydelse på meromkostningerne.

Ansøger har indsendt en analyse af meget afgrænset omfang, hvor kun lægemiddelomkostninger og omkostninger til IV-infusion er inkluderet. Det er valgt ud fra en antagelse om at andre parametre vil være identiske for pembrolizumab (Keytruda) og komparator. Da analysen er afgrænset, har lægemiddelpris og behandlingens længde alt-overvejende betydning for meromkostningerne.

6 REFERENCER

1. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. No Title [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/10070/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-kombination-med-kemoterapi-til-behandling-af-ikke-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-10.pdf>
2. Kræftens Bekæmpelse - Digital redaktør Ida Nymand Ammundsen og seniorstatistikere Gerda Engholm. De hyppigste kræftformer [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
3. NORDCAN A of the NCR-. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør). 2014;4–5.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Dec 18];27(suppl_5):v1–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664245>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2016 [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 18]. Available from: www.lungecancer.dk
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 18]. Available from: www.rads.dk
7. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke- planocellulær ikke-småcellet lungekræft.
8. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
9. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/10070/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-kombination-med-kemoterapi-til-behandling-af-ikke-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-10.pdf>
10. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu MD, Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D. PD, Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D. for the K-024 I. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Martin. *N Engl J Med*. 2016;56(8):1439–44.
11. L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban EF, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raf for the K-189 I. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1810865. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
12. 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;(978). Available from: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf
13. DOLG. Klinisk Retningslinje | Kræft DLCC [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: www.dmccg.dk/kliniske-retningslinjer
14. Werner Hansen Dorte Nielsen Knut Borch-Johnsen Jan Maxwell Nørgaard Leif Vestergaard Petersen Doris Hovgaard Niels Lauge Johannesen Per Jørgensen Peter Sørensen S, Brixen Morten Noreng Niels Henrik Holländer Søren Brostrøm K. 24. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/4875/kris-referat-20042017-til-offentliggørelse.pdf>

