

Medicinrådets anbefaling
vedr. cabozantinib i
kombination med
nivolumab til behandling
af metastatisk nyrekræft

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. maj 2023

Ikrafttrædelsesdato 24. maj 2023

Dokumentnummer 160799

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Cabozantinib (Cabometyx) i kombination med nivolumab (Opdivo)

Indikation Cabometyx i kombination med nivolumab er indiceret som førstelinjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne

Lægemiddelfirma Ipsen

ATC-kode L01EX07

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 9. april 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 13. januar 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 23. februar 2023

Supplerende information fra ansøger modtaget 27. februar 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 14. april 2023

Rådets anbefaling 24. maj 2023

Sagsbehandlingstid 121 dage
Der har været clock-stop i sagen fra 28. februar til 10. marts 2023, fordi ansøger skulle fremsende nye data til den sundhedsøkonomiske model.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyrekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** cabozantinib i kombination med nivolumab til behandling af patienter med metastatisk nyrekræft.

For patienter med nyrekræft i intermediær/dårlig prognosegruppe kan cabozantinib i kombination med nivolumab bremse sygdomsudviklingen i en periode, men Medicinerådet finder det ikke dokumenteret, at behandlingen forlænger patienternes levetid sammenlignet med den behandling, de får i dag.

Omkostningerne til behandling med cabozantinib i kombination med nivolumab er væsentligt højere end de nuværende standardbehandlinger. Medicinerådet vurderer således samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.

©Medicinerådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. maj 2023



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Cabozantinib i kombination med nivolumab (herefter cabozantinib + nivolumab) er indiceret som førstelinjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne.

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge cabozantinib + nivolumab til behandling af patienter med metastatisk nyrekræft (mRCC) i intermediær/dårlig prognosegruppe, hvor standardbehandlingen i dag er nivolumab i kombination med ipilimumab (herefter nivolumab + ipilimumab). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Ipsen.

Virksomhedens ansøgning indeholder også en analyse vedr. brug af cabozantinib + nivolumab til behandling af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som ikke tåler standardbehandlingen nivolumab + ipilimumab. Medicinrådet vurderer, at uoverensstemmelsen mellem den indsendte analyse og den relevante patientpopulation er for stor til, at analysen er meningsfuld, og Medicinrådet går derfor ikke videre med den analyse.

Virksomheden har ikke indsendt en analyse vedr. cabozantinib + nivolumab til behandling af patienter med metastatisk nyrekræft (mRCC) i god prognosegruppe, hvor standardbehandlingen i dag er sunitinib.

Metastatisk nyrekræft (*metastatic renal cell carcinoma* (mRCC))

Patienter med mRCC risikostratificeres i god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Nærværende vurdering omfatter kun patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Det samlede antal patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er ca. 240 patienter årligt, heraf forventes 180 patienter at være kandidater til behandling med cabozantinib + nivolumab.

Median overlevelse ved nuværende standardbehandling er ca. 4 år for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Median progressionsfri overlevelse (PFS) er ca. 12 måneder for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved nuværende standardbehandling.

Cabozantinib + nivolumab

Cabozantinib (Cabometyx) er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer bl.a. angiogenese. Cabozantinib gives oralt i en dosis på 40 mg dagligt og fortsætter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Nivolumab (Opdivo) er en immun-checkpoint hæmmer. Ifølge dansk klinisk praksis gives nivolumab vægtbaseret med en dosis på 6 mg/kg hver 4. uge (dog max 480 mg). Behandling med nivolumab gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog max. 24 måneder.



Behandlingskombinationen med en tyrosinkinasehæmmer og en immunterapi kombinerer en hurtigt indsættende hæmning af angiogenese med et længerevarende respons fra checkpoint-hæmmeren.

Kombinationsbehandlingen med cabozantinib og nivolumab har ikke andre indikationer.

Nuværende behandling i Danmark

Behandling af mRCC er med livsforlængende sigte. Nivolumab + ipilimumab er standardbehandling for patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. I dansk klinisk praksis gives nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) første 4 doser hver 3. uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maks. 24 måneder for nivolumab.

Effekt og sikkerhed

Der findes ikke en direkte sammenligning mellem cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab. De to behandlinger er blevet undersøgt i hhv. CheckMate 9ER og CheckMate 214. Da der ikke er proportionale hazardrater i CheckMate 214 er det ikke meningsfyldt at estimere én HR vha. en indirekte sammenligning mellem studierne for OS og PFS. For effektmålene OS og PFS baseres vurderingen af cabozantinib + nivolumab derfor på en naiv sammenligning med nivolumab + ipilimumab.

CheckMate 9ER er et fase 3-studie, hvor effekten af cabozantinib + nivolumab overfor sunitinib blandt patienter med mRCC undersøges. Studiet inkluderede 146 patienter i god prognosegruppe og 505 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Det er alene patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som er relevante for sammenligningen. Den mediane opfølgningstid er 33 måneder. OS-data fra CheckMate 9ER viser, at patienter behandlet med cabozantinib + nivolumab i intermediær/dårlig prognosegruppe havde en median OS på 37,6 mdr., mens den var 29 måneder for patienter, som modtog sunitinib. Den relative effektforskel (målt som hazard ratio (HR)) var 0,66 (95 % CI 0,5; 0,85).

Effekten af nivolumab + ipilimumab overfor sunitinib blev undersøgt i CheckMate 214. CheckMate 214 er et fase 3-studie med inklusion af 249 patienter i god prognosegruppe, 847 patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe og en median opfølgningstid på 68 måneder. OS-data viser en median OS på 47,0 måneder for nivolumab + ipilimumab, mens den var 26,6 måneder for patienter, som modtog sunitinib. Resultatet viste en HR på 0,68 (95 % CI 0,58; 0,81). På baggrund af den naive sammenligning mellem resultaterne fra CheckMate 9ER og CheckMate 214 vurderer Medicinrådet, at der ikke er en dokumenteret forskel i OS.

For PFS viser data fra CheckMate 9ER en median PFS på [redacted] måneder og en HR på [redacted] ved behandling med cabozantinib + nivolumab overfor sunitinib. Data fra CheckMate 214 viser en median PFS på 11,6 måneder og en HR på 0,73 (95 % CI 0,61; 0,87) for nivolumab + ipilimumab overfor sunitinib.



På den baggrund vurderer Medicinrådet, at effekten på PFS for cabozantinib + nivolumab er større end for nivolumab + ipilimumab. I hvilket omfang den positive effekt på PFS vil afspejle sig i den samlede overlevelse er usikkert grundet umodne data i CheckMate 9ER.

Hvad angår sikkerhed, er vurderingen baseret på en indirekte sammenligning ved Buchers metode (proportionale hazardrater er her ikke nødvendig for at foretage en indirekte sammenligning for effektmålet). Resultatet viser, at bivirkninger forekommer hyppigere ved behandling med cabozantinib + nivolumab end ved nivolumab + ipilimumab. Noget af forskellen i bivirkninger vurderes at være forklaret af, at forekomsten af bivirkninger er underrapporteret i CheckMate 214. Datagrundlaget er usikkert men Medicinrådet vurderer, at forekomsten af bivirkninger sandsynligvis er sammenlignelig for de to behandlinger.

Data vedr. livskvalitet indikerer, at patienternes rapporterede livskvalitet ved behandling med både cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab er bedre end ved behandling med sunitinib. Patienternes livskvalitet vurderes at ligge på samme niveau ved begge kombinationsbehandlinger, om end vurderingen baseres på en naiv sammenligning. Da det med nuværende datagrundlag ikke kan testes formelt, hvorvidt patienternes livskvalitet er behandlingsuafhængige, da udgør en antagelse om behandlingsuafhængig livskvalitet en usikkerhed ved beregning af QALY-gevinsten.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af cabozantinib + nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab til behandling af patienter med mRCC i intermedier dårlig/prognosegruppe. Modellen er en *partitioned survival*-model.

Til at estimere omkostningerne og kvalitetsjusterede leveår tages der udgangspunkt i ekstrapolerede PFS- og OS-data baseret på en fraktionel polynomium netværksmetaanalyse (FP NMA), der er en indirekte sammenligning af fire studier, som ikke hviler på en antagelse om proportionale hazardrater. Helbredsrelateret livskvalitet er modelleret på baggrund af EQ-5D-3L-besvarelser, der er konverteret til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. EQ-5D-besvarelserne er indsamlet blandt patienter i CheckMate 9ER og er derfor alene baseret på patienter i behandling med cabozantinib + nivolumab eller sunitinib. Idet ansøger ikke har EQ-5D-besvarelser tilgængelige for nivolumab + ipilimumab, antages det i analysen, at estimaterne for den helbredsrelaterede livskvalitet for cabozantinib + nivolumab og sunitinib er ækvivalent med nivolumab + ipilimumab.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Den ændring, som har størst betydning for analysens resultater, er Medicinrådets antagelse om, at effekten på OS er ens mellem cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab.

Medicinrådets hovedanalyse estimerer ingen gennemsnitlig QALY-gevinst (ca. 0,001 QALY pr. patient), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED]. Pga. den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] pr. QALY.



Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige usikkerheder forbundet med at estimere omkostningseffektiviteten af cabozantinib + nivolumab, da datagrundlaget fra CheckMate 9ER er umodent, og ekstrapoleringerne af PFS og OS er foretaget ved en indirekte sammenligning. Medicinerådets probabilistiske følsomhedsanalyse viser ligeledes, at QALY-gevinsten varierer meget lidt, samtidig med at omkostningerne for cabozantinib + nivolumab er højere end for nivolumab + ipilimumab.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Cabozantinib + nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,378	4,378	0,000
Totale QALY	3,586	3,585	0,001
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 771.728.959	
		Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cabozantinib + nivolumab som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i intermedier/dårlig prognosegruppe vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 153 patienter om året. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 150 mio. i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC)	11
1.3	Cabozantinib i kombination med nivolumab	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	CHECKMATE 9ER	15
2.2.2	CHECKMATE 214	15
2.3	Populationer i vurderingsrapporten	16
2.3.1	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der er kandidater til nivolumab + ipilimumab	16
2.3.2	Patienter, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab.....	16
2.3.3	Patienter i ITT-populationen (god, intermediær og dårlig prognosegruppe)	17
2.4	Population, intervention, komparator og effektmål for patienter, som er kandidater til nivolumab + ipilimumab	17
2.4.1	Population.....	18
2.4.2	Intervention	20
2.4.3	Komparator	20
2.4.4	Effektmål.....	21
2.4.4.1	Medicinerådets vurdering af effektmål.....	21
2.5	Sammenligning af effekt	21
2.5.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.5.2	OS.....	23
2.5.3	PFS.....	27
2.5.4	Objektiv responserate.....	30
2.5.5	Livskvalitet	31
2.5.6	Beskrivelse af livskvalitet målt i CheckMate 214	33
2.6	Sammenligning af sikkerhed	34
2.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	38
3.1	Indsendte sundhedsøkonomiske analyser	38
3.2	Analyseperspektiv	38
3.3	Model.....	39
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	40
3.5	Omkostninger	43
3.5.1	Lægemedielomkostninger	43
3.5.2	Hospitalsomkostninger	45



3.5.3	Bivirkningsomkostninger	46
3.5.4	Efterfølgende behandlinger	47
3.5.5	Patientomkostninger	49
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	49
3.7	Resultater.....	51
3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	51
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	51
4.	Budgetkonsekvenser	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	56
5.	Diskussion.....	56
6.	Referencer	58
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	59
8.	Versionslog	60
9.	Bilag.....	61
9.1	Sammenligning af patientkarakteristika i netværksmetaanalysen.....	61
9.2	Probabilistisk følsomhedsanalyse - inkluderede variable	63



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 59.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet cabozantinib i kombination med nivolumab (herefter cabozantinib + nivolumab) til behandling af patienter med metastatisk nyrecellekarcinom i intermediær/dårlig prognosegruppe. Cabozantinib + nivolumab er også indiceret til patienter i god prognosegruppe (se afsnit 2.4.2), men virksamheden har ikke indsendt en analyse vedr. den population. Vurderingen omfatter derfor kun patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Ipsen.

Ipsen fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. april 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC)

Kræft i nyrerne udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde i Danmark [1], og antallet af tilfælde har været stigende fra 12,8/100.000 indbyggere i 2010/11 til 16,0/100.000 indbyggere i 2018/19 [1]. I Danmark blev 979 nye tilfælde af nyrekræft diagnosticeret i 2020, hvoraf nyrecellekarcinomer (*renal cell carcinoma* (RCC)) udgør mere end 95 % af tilfældene [1].

Nyrecellekarcinom debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer yngre end 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [1]. Sygdommen er ofte asymptomatisk eller med få symptomer indtil fremskreden sygdom, og for ca. halvdelen opdages sygdommen tilfældigt i forbindelse med billeddiagnostik under udredning for anden sygdom. Den stigende incidens kan til dels forklares af en øget anvendelse af billeddiagnostisk udstyr.

Omkring 20 %, svarende til ca. 200 patienter, har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Derudover vil omkring 15-20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, få tilbagefald med metastaser (mRCC) [1].

RCC opdeles overordnet i to histologiske subgrupper: clearcelle, og non-clearcelle typerne, hvor clearcelle udgør 70-85 % af tilfældene. Der er diagnostiske og prognostiske forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC, hvor patienter med non-clearcelle mRCC har lavere responsrate og generelt kortere overlevelse. Denne vurdering fokuserer på clearcelle mRCC, da ansøgningen er målrettet denne gruppe af patienter.



I Danmark risikostratificeres patienter med mRCC i henhold til *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC)-prognosegruppe [1]. IMDC-klassifikationen inddeler patienter med mRCC i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig på baggrund af følgende risikofaktorer:

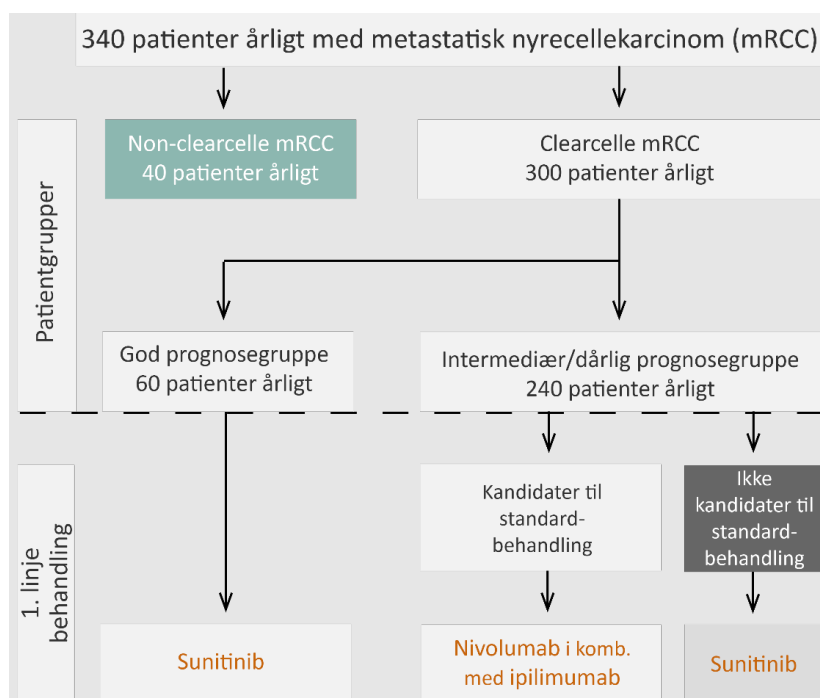
- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hypercalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Antal neutrofile granulocytter > øverste normalgrænse
- Trombocytal > øverste normalgrænse.

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

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

Af de ca. 300 patienter, som får diagnosen clearcelle mRCC årligt, vurderes ca. 240 af patienterne at være i den intermediære eller dårlige prognosegruppe, og ca. 60 patienter at være i god prognosegruppe (Figur 1). Blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er der patienter, som ikke vurderes at være kandidater til standardbehandlingen nivolumab + ipilimumab. Disse patienter kan være karakteriseret ved at have stor tumorbyrde, aggressiv sygdom, dårlig performance status eller at have særlige komorbiditeter (hjertesygdomme og autoimmune sygdomme). Det er estimeret, at 20-30 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe ikke kan modtage behandling med nivolumab + ipilimumab. Disse patienter behandles i dag med sunitinib.

Med afsæt i dansk klinisk praksis estimerer Medicinrådet, at median progressionsfri overlevelse blandt patienter med mRCC er ca. 12 måneder for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved nuværende standardbehandling. Medianoverlevelsen ved nuværende standardbehandling er ca. 4 år for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [2].



Figur 1. Forventet årligt patientantal med mRCC og nuværende standardbehandling i Danmark

1.3 Cabozantinib i kombination med nivolumab

Cabozantinib (Cabometyx) er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer bl.a. angiogenese. Cabozantinib er godkendt af EMA i en dosis på 40 mg dagligt. Behandlingen med cabozantinib fortsætter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [3].

Nivolumab (Opdivo) er en immun checkpoint-hæmmer, der forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. Nivolumab gives i en dosis på 240 mg hver anden uge. Behandling med nivolumab gives indtil sygdomsprogression, uønsket toksicitet, dog max. 24 måneder [4].

Behandlingskombinationen med en tyrosinkinasehæmmer og en immunterapi kombinerer hæmning af angiogenese med hurtigt indsættende respons og et længerevarende respons fra checkpoint-hæmmeren.

Cabozantinib + nivolumab er indiceret som førstelinjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne, dvs. både patienter i god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Kombinationsbehandlingen med cabozantinib og nivolumab har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC er med livsforlængende sigte og sker i henhold til patientens prognosegruppe. Som beskrevet i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til](#)



[metastatisk nyrekræft](#) [5] anbefales nivolumab + ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab tilbydes i dag sunitinib [1,5].

Nivolumab (3 mg/kg) gives i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge [4,6]. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter. Behandling med nivolumab fortsættes til progression, uacceptabel toksicitet eller i maks. 24 måneder.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning vedr. studier med nivolumab + ipilimumab, som er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Oversigt over de inkluderede studier, der anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
CheckMate 9ER [7]	Behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib	OS ORR PFS CR Sikkerhed HRQoL
CheckMate 214 [2]	Behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	OS ORR PFS CR Sikkerhed HRQoL



2.2.1 CHECKMATE 9ER

Effekten og bivirkninger af cabozantinib + nivolumab til behandling af mRCC blev undersøgt i et randomiseret fase 3 *open-label*-studie (CheckMate 9ER) [7]. Cabozantinib blev givet oralt i en dosis på 40 mg dagligt, og nivolumab blev givet intravenøst i en fast dosis på 240 mg hver anden uge. Behandling med nivolumab blev givet indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet, dog max. 24 måneder. Cabozantinib blev givet frem til progression eller uønsket toksicitet. I studiet sammenlignes cabozantinib + nivolumab med sunitinib. Sunitinib blev givet i en dosis på 50 mg daglig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. Sunitinib blev givet frem til progression eller uønsket toksicitet. Cross-over mellem armene var ikke tilladt. Dosisreduktion var ikke tilladt for nivolumab, men tilladt for cabozantinib og sunitinib. Ved behandlingsophør relateret til enten cabozantinib eller nivolumab kunne patienten fortsætte med det andet lægemiddel.

Studiet inkluderede patienter over 18 år med fremskreden eller metastatisk nyrecellekarcinom. Patienter måtte ikke have modtaget tidligere systemisk behandling for deres kræftsygdom. Ligeledes blev patienter med CNS-metastaser, autoimmune sygdomme og komorbiditeter, som kræver immun-supprimerende medicin, ekskluderet. Patienter blev stratificeret efter IMDC-prognosegruppe, region og PD-L1-tumor ekspression.

I CheckMate 9ER deltog 651 patienter i alt, hvor 323 blev randomiseret til cabozantinib + nivolumab, og 328 til sunitinib. 146 patienter tilhørte god prognosegruppe, og 505 intermediær/dårlig prognosegruppe. Blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, fik 249 patienter cabozantinib + nivolumab, og 256 patienter fik sunitinib.

Det primære effektmål i studiet var PFS. Relevante sekundære effektmål var samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), sikkerhed og livskvalitet.

Det anvendte data-cut i denne rapport er fra juni 2021, hvor den mediane opfølgningstid var 33 måneder.

2.2.2 CHECKMATE 214

Effekt og bivirkninger af nivolumab + ipilimumab til behandling af mRCC er undersøgt i et randomiseret, *open-label* fase 3-studie, CheckMate 214 [2,8]. Patienter blev randomiseret til behandling med nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge eller sunitinib 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2-ugers pause. Dosisreduktion for nivolumab og ipilimumab var ikke tilladt. Behandlingen med nivolumab og sunitinib blev givet frem til progression eller uønsket toksicitet. Ved behandlingsophør relateret til enten nivolumab eller ipilimumab blev begge behandlinger afbrudt.

Studiet inkluderede patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation omfattede patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.



I alt blev 1.096 patienter randomiseret i studiet, hvoraf 847 patienter tilhørte intermediær eller dårlig prognosegruppe. 425 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe blev randomiseret til at modtage nivolumab + ipilimumab, mens 422 fik sunitinib.

De primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blændet radiologisk review samt progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST, version 1.1. Yderligere blev der indsamlet data vedr. sikkerhed, ORR, PFS og selvrapporeret livskvalitet. Patienterne er blevet fulgt op i minimum 5 år med en median opfølgningstid på 68 måneder [2,8].

2.3 Populationer i vurderingsrapporten

Ansøger har indsendt en analyse, hvor effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser vurderes for følgende populationer:

- Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der er kandidater til nivolumab + ipilimumab. Komparator er nivolumab + ipilimumab.
- Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der **ikke** er kandidater til nivolumab + ipilimumab (se afsnit 2.3.2). Komparator er sunitinib.
- Patienter i ITT-populationen (god, intermediær og dårlig prognosegruppe). Komparator er sunitinib.

2.3.1 Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der er kandidater til nivolumab + ipilimumab

Medicinerådet vurderer effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for denne population (se afsnit 2.4 og frem).

2.3.2 Patienter, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab

Ansøger beskriver, at patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab er en blandet gruppe af patienter, som kan være karakteriseret ved f.eks. at have en høj sygdomsbyrde, hjernemetastaser, dårlig performance score, tilstedeværelse af autoimmune sygdomme eller tager immunsupprimerende medicin.

Ansøger har ikke indsendt baselinekarakteristika fra CheckMate 9ER for en population af patienter, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab, men antager, at populationen er sammenlignelig med patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som indgår i CheckMate 9ER (se Tabel 3).

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet er enige med ansøger i, at en andel af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe ikke kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab (se afsnit 1.2) og potentielt ville kunne have gavn af en anden behandling end nuværende standardbehandling med sunitinib.



Medicinerådet vurderer, at patienterne i CheckMate 9ER ikke er repræsentative for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab, da patienterne, der er inkluderet i CheckMate 9ER, er patienter, der er kandidater til nivolumab + ipilimumab. Her er det væsentligt at notere sig, at de baggrundkarakteristika, som kan karakterisere patienter, som ikke er kandidater til nivolumab + ipilimumab, også er eksklusionskriterier i CheckMate 9ER. Dette gælder f.eks. patienter med CNS-tumorer, performance status < 70 % og patienter med komorbiditeter som autoimmune sygdomme. Medicinerådet finder det sandsynligt, at patienter med disse patientkarakteristika kan afvige væsentligt fra de patienter, der tåler nivolumab + ipilimumab i intermediær/dårlig prognosegruppe i CheckMate 9ER, f.eks. på væsentlige parametre som livskvalitet og sygdomsforløb.

Medicinerådet vurderer samlet set, at indirektheden mellem den indsendte analyse og den relevante patientpopulation er for stor til, at analysen kan ligge til grund for vurderingen af effekten af cabozantinib + nivolumab hos patienter, der ikke er kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab. Medicinerådet ser derfor bort fra denne analyse.

2.3.3 Patienter i ITT-populationen (god, intermediær og dårlig prognosegruppe)

Medicinerådet har valgt at se bort fra denne analyse, da det ikke er relevant at vurdere en population, som ikke er opdelt på prognosegruppe, overfor komparatoren sunitinib.

2.4 Population, intervention, komparator og effektmål for patienter, som er kandidater til nivolumab + ipilimumab

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinerådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe.	Populationen af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CheckMate 9ER og CheckMate 214 svarer til de patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, man ville behandle i dansk klinisk praksis.	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe tilsvarende patienterne i CheckMate 9ER og CheckMate 214.
Intervention	Cabozantinib (40 mg dagligt) + nivolumab (240 mg/2. uge).	Dosering af cabozantinib vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Nivolumab forventes at gives som vægtbaseret	Cabozantinib (40 mg/dag) + nivolumab (6 mg/kg hver 4. uge). Nivolumab gives max i 24 mdr.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		dosis med 6 mg/kg hver 4. uge (max 480 mg) i dansk klinisk praksis.	
Komparator	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 3 mg/kg hver 2. uge.	Komparator svarer til dansk klinisk praksis. Dog gives enkeltstofbehandling med nivolumab som 6 mg/kg hver 4. uge.	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) i 4 doser hver 3. uge. Herefter nivolumab som enkeltstofbehandling (6 mg/kg hver 4. uge). Nivolumab gives max i 24 mdr.
Effektmål	PFS, OS, ORR, SAE, livskvalitet.	De anvendte effektmål er relevante for vurderingen.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes OS og PFS- effektestimater fra fire forskellige studier i en indirekte sammenligning. HRQoL stammer fra CheckMate 9ER. Sikkerhedsdata (grad ≥ 3 bivirkninger) stammer fra CheckMate 9ER og CheckMate 214.

2.4.1 Population

Baselinekarakteristika for patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe i CheckMate 9ER og CheckMate 214 er beskrevet i Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CheckMate 9ER trial og CheckMate 214

	Cabozantinib + nivolumab N (%)	Sunitinib N (%)	Nivolumab + ipilimumab N (%)	Sunitinib N (%)
Antal	249	256	425	422
Alder				
Gennemsnit	61	60	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Median	Ikke oplyst	Ikke oplyst	62	61



	Cabozantinib + nivolumab N (%)	Sunitinib N (%)	Nivolumab + ipilimumab N (%)	Sunitinib N (%)
Køn				
Mand	193 (78)	183 (71)	314 (74)	301 (71)
Karnofsky performance status score				
100-90	190 (76,3)	183 (71,4)	295 (69,5)	286 (67,8)
80-70	59 (23,7)	72 (28,1)	129 (30,4)	135 (31,9)
Ikke rapporteret		1 (0,4)		
Tidligere behandling				
Strålebehandling	36 (14,5)	39 (15,2)	52 (12)	52 (12)
Nefrektomi	159 (63,9)	174 (68,0)	341 (80)	319 (76)
Geografisk region				
USA og Europa	119 (47,8)	124 (48,4)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Vesteuropa og Nordamerika	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst
USA	Ikke oplyst	Ikke oplyst	112 (26)	111 (26)
Canada og Europa	Ikke oplyst	Ikke oplyst	148 (35)	146 (35)
Øvrige	130 (52,2)	132 (51,6)	165 (39)	165 (39)
Antal metastatiske områder				
1	42 (16,9)	51 (19,9)	90 (21)	84 (20)
≥ 2	206 (82,7)	203 (79,3)	335 (79)	337 (80)
Ikke rapporteret	1 (0,4)	2 (0,8)	-	-
Metastaser				
Lunge	184 (73,9)	202 (78,9)	294 (69)	296 (70)
Lymfeknuder	103 (41,4)	104 (40,6)	190 (45)	216 (51)
Knogle	58 (23,3)	65 (25,4)	95 (22)	97 (23)



	Cabozantinib + nivolumab N (%)	Sunitinib N (%)	Nivolumab + ipilimumab N (%)	Sunitinib N (%)
Lever	62 (24,9)	46 (18,0)	88 (21)	89 (21)
Binyre	24 (9,6)	28 (10,9)	Ikke oplyst	Ikke oplyst

Medicinerådets vurdering af population

Studiepopulationerne i CheckMate 9ER og CheckMate 214 vurderes overordnet set at være sammenlignelige. Det noteres, at CheckMate 9ER er et mindre studie, hvor der er 505 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, mens der er 847 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CheckMate 214. Derudover er CheckMate 9ER ikke designet til at opdele populationen i prognosegrupper. Det noteres, at færre patienter nefrektomeres i CheckMate 9ER end i CheckMate 214, men dette afspejler blot, at CheckMate 9ER er et nyere studie, hvor behandlingsmodaliteterne har ændret sig over tid.

I forhold til dansk klinisk praksis vurderes populationerne at være repræsentative for patienter med mRCC og svarer overordnet set til de patienter, man ville behandle med nivolumab + ipilimumab i dansk klinisk praksis.

2.4.2 Intervention

I CheckMate 9ER gives cabozantinib oralt i en dosis på 40 mg dagligt, mens nivolumab gives intravenøst med 240 mg hver anden uge. Behandlingen gives indtil progression eller uønsket toksicitet – dog gives nivolumab maksimalt i 24 måneder. Nivolumab dosisreduceres ikke.

Ved behandlingsophør for et af lægemidlerne fortsættes behandlingen med det andet lægemiddel.

Medicinerådets vurdering af intervention

Dosering af cabozantinib vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Nivolumab forventes at blive givet som vægtbaseret dosis med 6 mg/kg hver 4. uge (max 480 mg) i dansk klinisk praksis. Medicinerådet anvender derfor disse doser i den sundhedsøkonomiske model. Som i studiet gives nivolumab i maksimalt 24 måneder i dansk klinisk praksis, og derfor anvender Medicinerådet også denne stopregel på 24 måneder i den sundhedsøkonomiske model.

2.4.3 Komparator

I CheckMate 214 gives nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 3 mg/kg hver 2. uge som intravenøs infusion over 30 minutter. Behandling med nivolumab fortsættes til progression eller uacceptabel toksicitet. Der dosisreduceres ikke ved hverken nivolumab eller ipilimumab.



Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at komparatoren er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, dog gives enkeltstofbehandling med nivolumab som 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg). I dansk klinisk praksis gives nivolumab i max 24 måneder, og derfor anvender Medicinrådet en stopregel på 24 måneder i den sundhedsøkonomiske model.

2.4.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), objektive responsrate (ORR) og komplet respons (CR) hos patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe. Yderligere er der indsendt data for livskvalitet- og sikkerhedsdata opgjort for ITT-populationen. Median opfølgningstid var for alle effektmålene i CheckMate 9ER 33 måneder og 68 måneder i CheckMate 214.

2.4.4.1 Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effektmål.

Objektiv og komplet respons rapporteres i den kliniske del, men er ikke en del af den sundhedsøkonomiske model.

2.5 Sammenligning af effekt

2.5.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har vurderet, at en antagelse om proportionale hazardrater mellem cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab ikke kan påvises, da der ikke kan påvises proportionale hazardrater i CheckMate 214. Dette betyder, at der ikke kan udregnes én HR, da HR'en ikke er konstant over tid. Til vurdering af den kliniske effekt har ansøger indsendt en indirekte sammenligning af cabozantinib + nivolumab overfor nivolumab + ipilimumab udført med Buchers metode.

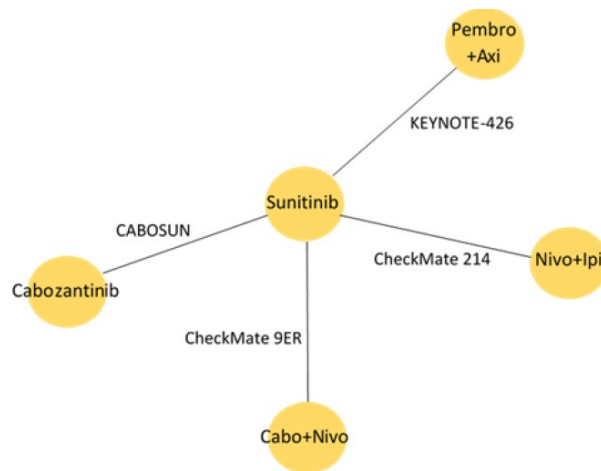
I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger benyttet en fraktionel polynomium netværksmetaanalyse (FP NMA) til at ekstrapolere PFS- og OS-kurver. En FP NMA er en netværksmetaanalyse, som - i modsætning til en traditionel NMA - ikke bygger på en antagelse om proportionale hazardrater.

Ansøger danner i FP NMA'en et netværk af fire kliniske studier, der alle rapporterer PFS- og OS-kurver for patienter i intermediær/dårlig gruppe inden førstelinjebehandling af mRCC, se Figur 2. Fælles for studierne i netværket er, at de har lægemidlet sunitinib som fælles komparator.

Ansøger estimerer en række regressionsmodeller, hvor forskelle i hazardraterne mellem de fire lægemidler i netværket og komparatoren, sunitinib, modelleres med forskellige polynomier. Derved modelleres både niveauforskelle og forskelle i form mellem netværkets hazardrater. Ansøger vælger deres base case model ud fra en kombination



af bedste fit og klinisk plausibilitet og beregner på baggrund af den valgte regressionsmodel de ekstrapolerede hazardrater for hver af behandlingsarmene.



Figur 2: Studier i ansøgers FP netværksmetaanalyse, patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

Studiesammenlignelighed i FP NMA

Ansøger har ikke haft mulighed for at fremsende data, hvor patientkarakteristika på tværs af de fire studier sammenlignes for intermediær/dårlig prognosegruppe, men har indsendt en tabel, hvor patientkarakteristika i de fire studier sammenlignes for ITT-populationerne, se bilag 9.1. Ansøger vurderer, at ITT-populationerne er sammenlignelige på alder og køn samt antal og placering af metastaser. Doseringen af cabozantinib varierer fra 40 mg i CheckMate 9ER til 60 mg i CABOSUN. I CheckMate 9ER og KEYNOTE-426 gives henholdsvis nivolumab og pembrolizumab i maksimalt 24 mdr. over 35 cykler.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Klinisk sammenligning i studieperioden

Medicinrådet er enige i ansøgers vurdering af, at antagelsen om proportionale hazardrater ikke kan påvises. Da sammenligning ved anvendelse af Buchers metode hviler på antagelsen om proportionale hazardrater, vurderer Medicinrådet, at en indirekte sammenligning med Buchers metode ikke er valid for OS og PFS. Medicinrådet vælger derfor, at vurderingen af effektmålene OS og PFS skal bygge på en naiv sammenligning af studierne CheckMate 9ER og CheckMate 214. For ORR og sikkerhed baseres Medicinrådets vurdering på ansøgers indirekte sammenligning med Buchers metode, idet disse sammenligninger ikke hviler på en antagelse om proportionale hazardrater.



Ekstrapolering efter studieperioden

Medicinerådet vurderer overordnet, at ansøgers FP NMA kan benyttes til ekstrapolering af OS- og PFS-kurver, men bemærker væsentlige usikkerheder i analysen og i den kliniske plausibilitet af de ekstrapolerede kurver. Medicinerådet vurderer, at der er to centrale usikkerheder forbundet med de inkluderede studier i netværket – dels i forhold til sammenligneligheden af studierne og dels i forhold til, at der er inkluderet to irrelevante studier i netværket.

Trods studierne er sammenlignelige på flere centrale patientkarakteristika for ITT-populationen, kan studiesammenligneligheden for den relevante patientpopulation (intermediær/dårlig prognosegruppen) ikke vurderes med de indsendte opgørelser af patientkarakteristika. Det bemærkes, at der på baggrund af opgørelser fra ITT-populationen er forskelle på geografi. I CheckMate 9ER og KEYNOTE-426 er cirka halvdelen af ITT-populationen fra USA, Canada eller Europa, mens dette er tilfældet for cirka 65 procent i CheckMate 214. For CABOSUN har ansøger ikke fremsendt data fordelt på geografi. Medicinerådet vurderer, at eventuelle geografiske forskelle mellem populationer er af mindre betydning, og den største usikkerhed er mangel på sammenligningsgrundlag for den relevante patientpopulation, dvs. intermediær/dårlig prognosegruppen.

Derudover benyttes der et netværk, hvor der indgår to irrelevante studier for denne vurdering (CABOSUN og KEYNOTE-426), hvilket kan påvirke modelvalg til beskrivelse af hazardraterne for OS og PFS. Ansøger har ikke kunne fremsende en FP NMA, hvor de to studier er ekskluderet. Yderligere bemærkes det, at CABOSUN-studiet er et fase 2-studie med få patienter.

Medicinerådet har ikke mulighed for at vurdere graden af usikkerhed, der er forbundet med sammenlignelighed af studierne samt inklusion af irrelevante studier.

Medicinerådet har valgt ikke at lave en detaljeret beskrivelse af de ekstrapolerede kurver, som ansøger har fravalgt, da ingen af de øvrige kurver vurderes mere eller mindre plausible end ansøgers endelige valg. Medicinerådet vurderer dog ikke, at ansøgers valg af kurver i sig selv er klinisk plausible. I afsnit 2.5.2 og 2.5.3 beskrives ansøgers valg af ekstrapolerede kurver og Medicinerådets vurdering heraf.

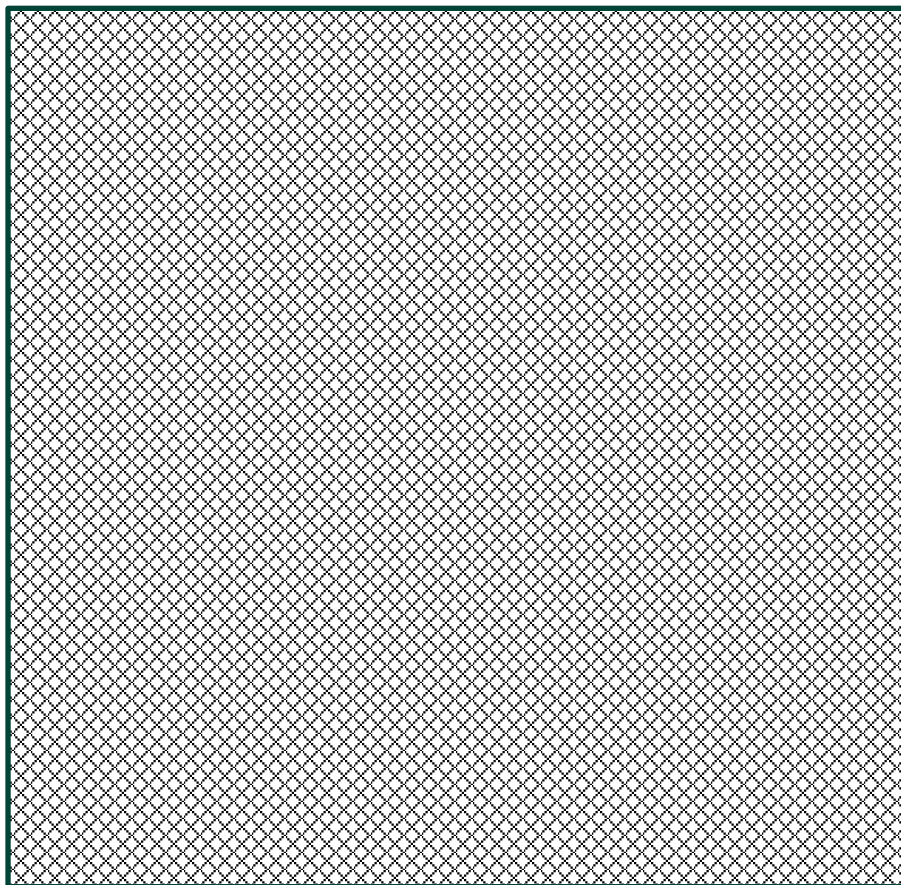
2.5.2 OS

Data fra CheckMate 9ER viser, at patienter behandlet med cabozantinib + nivolumab i intermediær/dårlig prognosegruppe havde en median OS på 37,6 mdr. og en overlevelsesrate ved 12 og 24 mdr. på henholdsvis [redacted] og [redacted] (median opfølgningstid 33 måneder). De tilsvarende tal fra CheckMate 214 for patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab viser en median OS på 47,0 mdr. og en overlevelsesrate ved 12 og 24 mdr. på henholdsvis 80 % og 66,3 % (median opfølgningstid 68 måneder). Median OS for sunitinib lå på 29,0 mdr. i CheckMate 9ER og 26,6 mdr. i CheckMate 214. Den relative effektforskel sammenlignet med sunitinib var i CheckMate 9ER en HR på 0,66 (95 % CI 0,5; 0,85) og i CheckMate 214 0,68 (95 % CI 0,58; 0,81).

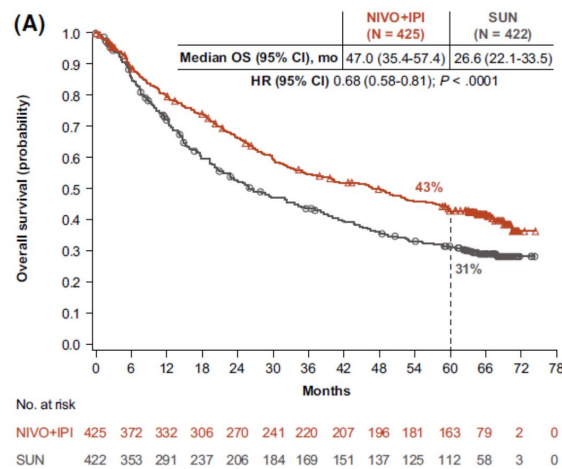


Tabel 4. Resultater for OS fra CheckMate 9ER og CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

OS rate (95 % CI)	Måneder:		Median OS (95 % CI)	Forskel i median OS	HR for OS (95 % CI)
	12	24			
Cabozantinib + nivolumab			37,6 mdr. (32,5; NR)		0,66 (0,50; 0,85)
Sunitinib			29,0 mdr. (23,4; 36,2)		
Nivolumab + ipilimumab	80 %	66,3 %	47,0 mdr. (35,4; 57,4)	20,31 mdr.	0,68 (0,58; 0,81)
Sunitinib	72 %	52,4 %	26,6 mdr. (22,1; 33,5)		



Figur 3. OS-kurverne for CheckMate 9ER for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe



Source: [45]

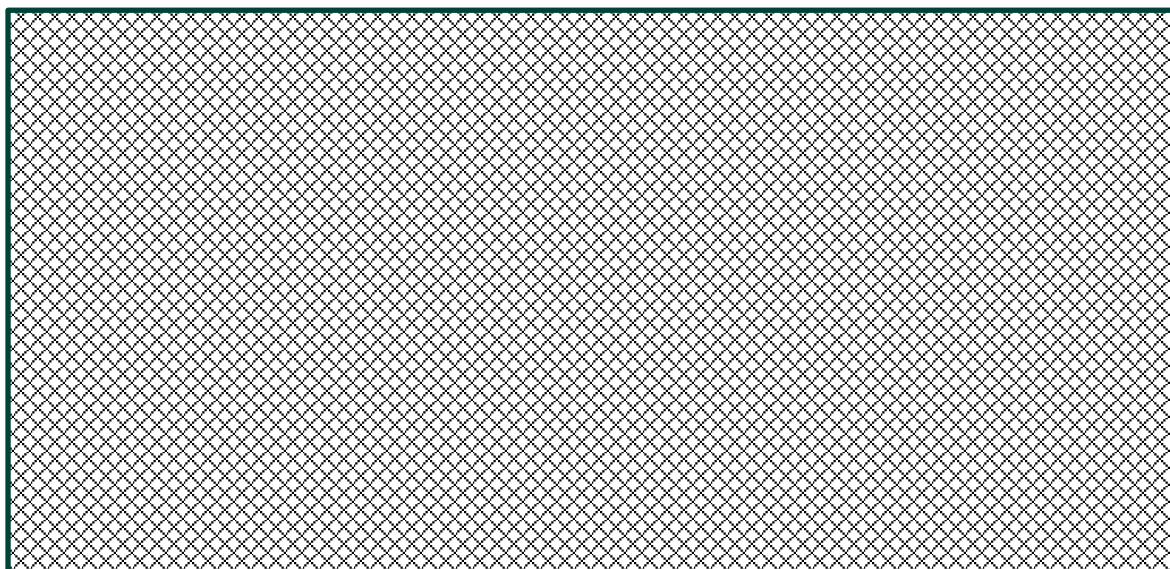
Figur 4. OS-kurverne for CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at der ikke er dokumenteret forskel i OS mellem cabozantinib + nivolumab overfor sunitinib (HR: 0,66, 95 % CI 0,50; 0,85) og nivolumab + ipilimumab overfor sunitinib (HR: 0,68, 95 % CI 0,58; 0,81). Vurderingen er dog behæftet med væsentlige usikkerheder, da den bygger på en naiv sammenligning. Medicinerådet vurderer, at den forskel, der er i median OS i CheckMate 9ER og CheckMate 214, er et udtryk for, at data fra CheckMate 9ER fortsat er umodne (Figur 3).

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Til at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cabozantinib + nivolumab har ansøger ekstrapoleret de observerede OS-data ved brug af FP-NMA'en, da opfølgningen i studierne er kortere end den anvendte tidshorizont i den sundhedsøkonomiske model. Af figur 5 fremgår det, at ansøgers valg af ekstrapolering for OS resulterer i en marginalt højere OS for cabozantinib + nivolumab relativt til ipilimumab + nivolumab.



Figur 5: Ansøgers valg af ekstrapolering for OS

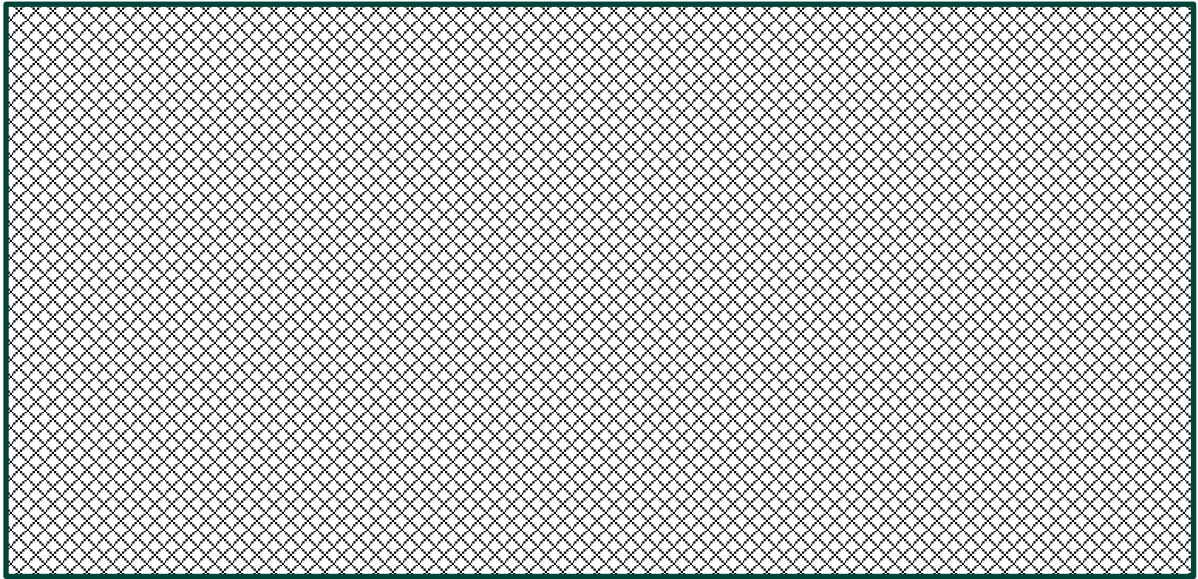
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Da de ekstrapolerede OS-kurver er et resultat af en indirekte sammenligning behæftet med usikkerhed af ukendt størrelse, og da studiedata fra CheckMate 9ER er umodent, vurderer Medicinrådet ikke, at der er en dokumenteret forskel i OS.

Medicinrådet antager i den sundhedsøkonomiske model, at OS-kurverne i intervention og komparator er identiske, hvorfor der modelleres ens OS over hele tidshorizonten med udgangspunkt i OS for cabozantinib + nivolumab. Estimerne for OS, som genereres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 5, mens de modellerede kurver fremgår af Figur 6.

Tabel 5. Estimer for gennemsnitlig og median OS på tværs af analyser og opgørelser

Lægemiddel	Modelleret gennemsnitlig OS i Medicinrådets analyse	Modelleret median OS i Medicinrådets analyse	Modelleret gennemsnitlig OS i ansøgers analyse	Modelleret median OS i ansøgers analyse	Observeret median OS
Cabozantinib + nivolumab	5,1 år	3,3 år	5,1 år	3,3 år	3,1 år
Nivolumab + ipilimumab	5,1 år	3,3 år	4,9 år	3,2 år	3,9 år



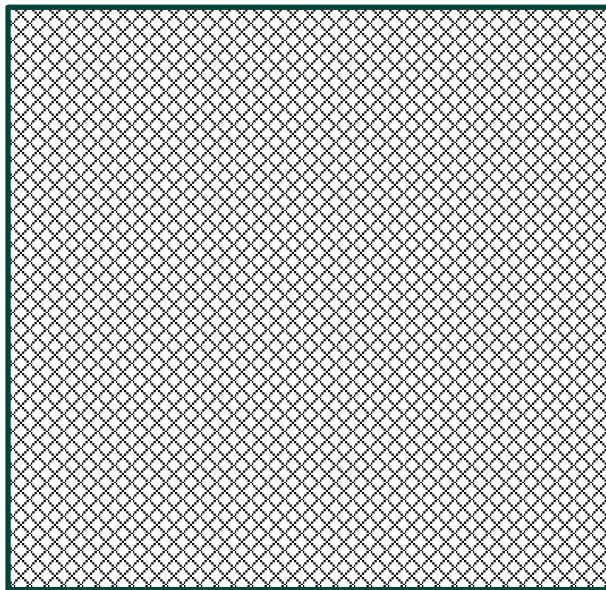
Figur 6. Medicinrådets valg af ekstrapolering for OS

2.5.3 PFS

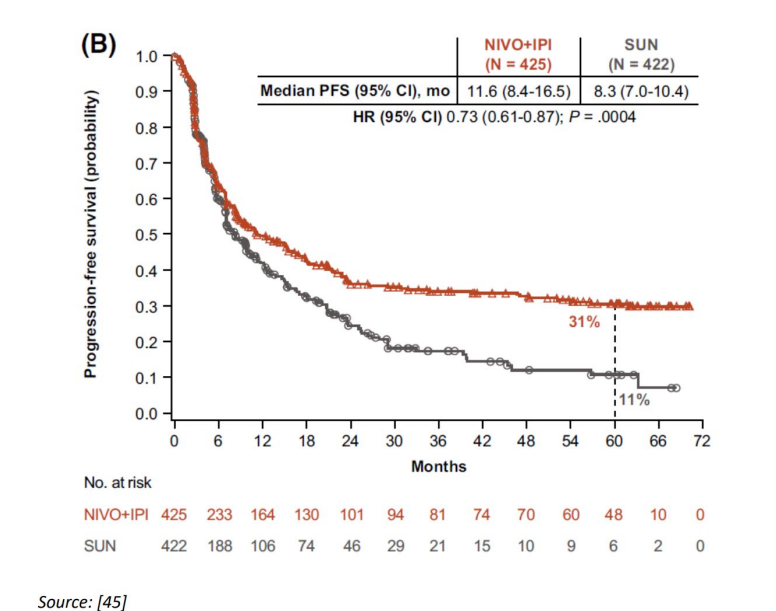
Data fra CheckMate 9ER viser, at patienter behandlet med cabozantinib + nivolumab havde en median PFS på [redacted] mdr. og en PFS-rate ved 12 og 24 mdr. på henholdsvis [redacted] % og [redacted] %. De tilsvarende tal fra CheckMate 214 for patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab viser en median PFS på 11,6 mdr. og en PFS-rate ved 12 og 24 mdr. på henholdsvis 41 % og 36,4 %. Median PFS for sunitinib lå på [redacted] mdr. i CheckMate 9ER og 8,3 mdr. i CheckMate 214. Den relative effektforskel var i CheckMate 9ER [redacted] og i CheckMate 214 0,73 (95 % CI 0,61; 0,87). Tallene fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Resultater for PFS fra CheckMate 9ER og CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

PFS-rate (95 % CI)	Måneder:		Median PFS (95 % CI) i måneder	Forskel i median PFS	HR for PFS (95 % CI)
	12	24			
Cabozantinib + nivolumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] mdr.	[redacted]
Sunitinib	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Nivolumab + ipilimumab	41 %	36,4 %	11,6 (8,4; 16,5)	3,3 mdr.	0,73 (0,61; 0,87)
Sunitinib	36 %	25,1 %	8,3 (7,0; 10,4)		



Figur 7. PFS-kurverne for CheckMate 9ER for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe



Figur 8. PFS-kurverne for CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinerådets vurdering af PFS

Medicinerådet vurderer, at effekten på PFS for cabozantinib + nivolumab overfor sunitinib er større ([redacted]) end effekten af nivolumab + ipilimumab overfor sunitinib (HR 0,73, 95 % CI 0,61;0,87). At der ses en større effekt på PFS for

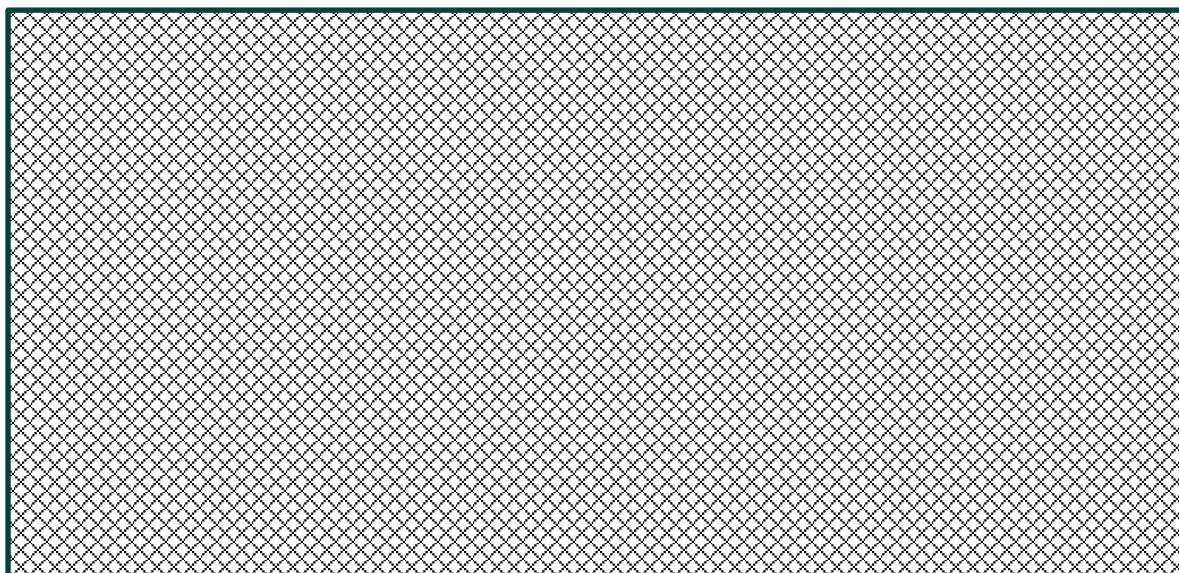


cabozantinib + nivolumab end for nivolumab + ipilimumab vurderes at være forventeligt, da cabozantinib + nivolumab kombinerer hæmning af angiogenese med hurtigt indsættende respons og et længerevarende respons med checkpointhæmmer. I hvilket omfang de positive resultater vil afspejle sig i den samlede overlevelse er usikkert grundet umodne data i CheckMate 9ER.

Som det fremgår af Figur 8, ses der en tendens til, at der kommer et plateau efter ca. 24 måneder for nivolumab + ipilimumab. Hvordan PFS-kurven ser ud for cabozantinib + nivolumab på længere sigt er dog usikkert grundet kortere opfølgningstid.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har, på samme vis som for OS, ekstrapoleret data for PFS i den sundhedsøkonomiske analyse. Af Figur 9 fremgår det, at ansøgers valg af ekstrapolering for PFS resulterer i en højere PFS for cabozantinib + nivolumab frem til cirka 36 mdr., hvorefter kurverne krydser, og PFS er højere for komparator.



Figur 9. Ansøgers valg af ekstrapolering for PFS

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

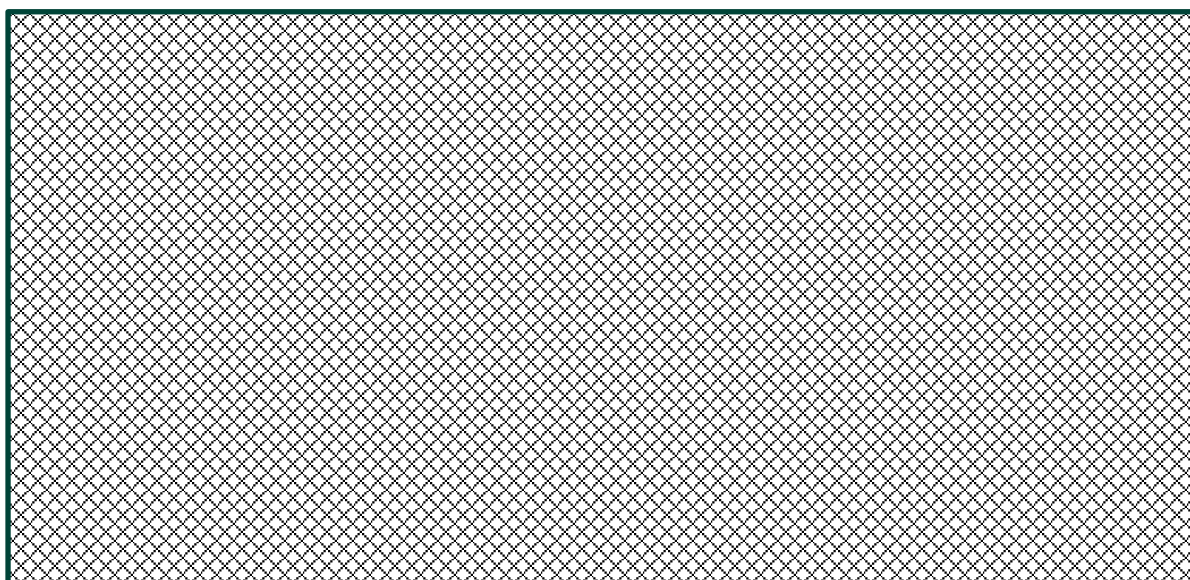
Medicinerådet vurderer, at PFS er højere for cabozantinib + nivolumab i de første 2-3 år, men vurderer, at det ikke er tilstrækkelig evidens eller klinisk belæg for, at kurverne krydser efter 36 mdr. Ligeledes viste de kliniske data [redacted], se Tabel 6. Medicinerådet vælger derfor at sætte PFS for nivolumab + ipilimumab til samme niveau som cabozantinib + nivolumab fra det tidspunkt, hvor de to kurver krydser (ved cirka 36 mdr.). Estimerne for PFS, som genereres i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 7, mens de modellerede kurver fremgår af Figur 10.

Medicinerådet anerkender, at der er betydelig usikkerhed omkring valg af PFS-ekstrapoleringer, og derfor udføres i den sundhedsøkonomiske analyse en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers valg af PFS-kurver fra Figur 9 benyttes.



Tabel 7. Estimer for gennemsnitlig og median PFS på tværs af analyser og observeret data

Lægemiddel	Modelleret gennemsnitlig PFS i Medicinrådets analyse	Modelleret median PFS i Medicinrådets analyse	Modelleret gennemsnitlig PFS i ansøgers analyse	Modelleret median PFS i ansøgers analyse	Observeret median PFS
Cabozantinib + nivolumab	2,3 år	1,3 år	2,3 år	1,3 år	■
Nivolumab + ipilimumab	2,2 år	0,9 år	2,6 år	0,9 år	1 år



Figur 10. Medicinrådets valg af ekstrapolering for PFS

2.5.4 Objektiv responserate

I CheckMate 9ER var ORR efter ca. 33 måneders opfølgning 52,6 % ■ blandt patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, som modtog cabozantinib + nivolumab, og 23,8 % ■ blandt patienter, som modtog sunitinib. Den relative forskel overfor sunitinib var ■.

I CheckMate 214 var ORR efter 68 måneders opfølgning 42,1 % blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som modtog nivolumab + ipilimumab, og 26,8 % blandt patienter, som modtog sunitinib. Den relative forskel overfor sunitinib var 1,99 (95 % CI: 1,37; 2,29).

Resultatet af den indirekte sammenligning viste en OR på ■ ved behandling med cabozantinib + nivolumab overfor nivolumab + ipilimumab blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.



Yderligere viste data for *time to response* (TTR), at forskellen i median TTR mellem cabozantinib + nivolumab og sunitinib var [REDACTED], mens den var -0,3 måneder mellem nivolumab + ipilimumab og sunitinib. Forskellen i median *duration of response* (DOR) var [REDACTED] for cabozantinib + nivolumab overfor sunitinib. Der er ikke dokumenteret median DOR for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CheckMate 214.

Tabel 8. Resultater for ORR fra CheckMate 9ER og CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe samt indirekte sammenligning

	ORR-rate	Forskel	Relativ forskel OR (95 % CI)
Cabozantinib + nivolumab	52,6 %	[REDACTED]	[REDACTED]
Sunitinib	23,8 %		
Nivolumab + ipilimumab	42,1 %	16,2 %	1,99 (1,37; 2,29)
Sunitinib	26,8 %		
Indirekte sammenligning ved Buchers metode			[REDACTED]
Cabozantinib + nivolumab vs. Nivolumab + ipilimumab		[REDACTED]-point	

Medicinerådets vurdering af ORR

Behandling med cabozantinib + nivolumab medfører en højere ORR end behandling med nivolumab + ipilimumab. Det kan ikke dokumenteres, om effekten på ORR har betydning for patienternes overlevelse.

2.5.5 Livskvalitet

Ansøger har indsendt en naiv sammenligning med data fra de to kliniske studier. Da der indsamles data på EQ-5D-3L (index & VAS) og FKSI-19 i både CheckMate 9ER og CheckMate 214, er sammenligningen fokuseret på dette. Ansøger argumenterer for, at der ikke har kunne udføres en indirekte sammenligning pga. forskelligheder i indsamlingstidspunkter.

- FKSI-19: sygdomsspecifikt måleredskab med 19 spørgsmål med 5 svarmuligheder.
- EQ-5D-3L index: generisk måleredskab, som indeholder 5 dimensioner med 3 svarmuligheder.
- EQ-VAS: et overordnet spørgsmål, hvor svarmuligheden er en numerisk skala fra 0 til 100. Rapporteres i en overordnet score (VAS).



Beskrivelse af livskvalitet målt i CheckMate 9ER

I CheckMate 9ER blev spørgeskemaerne udfyldt på dag 1 i hver behandlingscyklus, hvilket betød hver 2. uge efter baseline for cabozantinib + nivolumab og hver 6. uge efter baseline for sunitinib. Ved behandlingsophør blev data indsamlet ved *follow-up visit 1* og 2, som henholdsvis 30 og 100 dage siden sidste dosis.

Data for livskvalitet i den kliniske del er afrapporteret for ITT-population og ikke opdelt i prognosegrupper. Data er analyseret vha. *mixed models for repeated measures* (MMRM), hvor det antages, at missing data ikke er anderledes end de data, som indsamles (*missing at random*). *Follow-up* data på patienter, der var stoppet i behandling, blev ekskluderet fra analyserne, som derfor alene omhandler livskvaliteten blandt patienter under behandling.

Ansøger har opgjort resultaterne for EQ-5D-3L index, EQ-VAS og FKSI-19 som gennemsnitlig ændring i point fra baseline frem til seneste data cut i juni 2021, hvor opfølgningstiden er 33 måneder. Derudover angives resultaterne som tiden til første klinisk relevante forværring (*deterioration*).

Responsraten lå på over 90 %, men der blev observeret et fald i responsraten over tid.

Tabel 9. Resultater for EQ-VAS i CheckMate 9ER

Intervention	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib	Forskel
Antal patienter med besvarelse ved baseline	301	310	
Gennemsnitlig ændring i points fra baseline	2,73	-0,95	3,68 (1,83; 5,54)
Antal patienter med besvarelse ved baseline	323	328	
Tid til klinisk relevant forværring* (median)	34,6 måneder	17,7 måneder	16,8 måneder
HR (95 % CI)	0,74 (95 % CI: 0,58; 0,95)		
*Time to confirmed deterioration event			

For EQ-VAS ses, at scoren i gennemsnit steg med 2,73 point fra baseline til seneste data cut for patienter behandlet med cabozantinib + nivolumab, mens den faldt med -0,95 point for patienter behandlet med sunitinib (Tabel 9). Dette svarer til en gennemsnitlig forskel på 3,68 point. Også tiden til klinisk relevant forværring var længere ved behandling med cabozantinib + nivolumab end ved sunitinib (34,6 måneder overfor 17,7 måneder) med en forskel på 16,8 måneder. Den relative forskel viste en HR på 0,74 (95 % CI: 0,58; 0,95).



For EQ-5D-3L index var forskellen i ændring fra baseline 0,05 point, mens forskellen i måneder til klinisk relevant forværring var 6,8 måneder

Samme tendens blev set for de indsamlede data vedr. FCSI-19, hvor forskellen i ændring fra baseline var 2,37 point, og forskellen i måneder til klinisk relevant forværring var 11,26 måneder.

2.5.6 Beskrivelse af livskvalitet målt i CheckMate 214

I CheckMate 214 indsamles data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet vha. 3 forskellige måleinstrumenter, nemlig FCSI-19, EQ-5D-3L og *the Functional FACT-G*.

Spørgeskemaerne var administreret i uge 1, 4, 7, 10, 13, 17, 19, 23, 25, 31 og herefter i første uge efter opstart på ny behandlingscyklus. Efter behandlingsophør blev livskvalitet målt ved første og andet kontrolbesøg.

Analyser er opgjort for ITT-populationen og for patienter i intermedier/dårlig prognosegruppe. Som i CheckMate 9ER er der lavet MMRM-analyser for gennemsnitlig ændring i point fra baseline samt tiden til klinisk relevant forværring.

Tablet 10. Resultater for EQ-VAS i CheckMate 214

Intervention	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Forskel	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Forskel
	ITT-population			Intermediær/dårlig		
Gennemsnitlig ændring i points fra baseline	2,82	0,39	2,44 (0,42-4,46)	2,92	-0,38	3,29 (0,96-5,63)
Tid til klinisk relevant forværring* (median)	21,4 måneder	13,1 måneder	8,3 måneder	18,9 måneder	13,1 måneder	5,8 måneder
HR (95 % CI)	0,83 (0,70; 0,98)			0,85 (0,70; 1,03)		
<i>*time to confirmed deterioration event</i>						

For EQ-VAS ses, at scoren i gennemsnit steg med 2,82 point fra baseline til seneste data cut for patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab, og 0,39 point for patienter behandlet med sunitinib. Dette svarer til en gennemsnitlig forskel på 2,44 point. Også tiden til klinisk relevant forværring var længere ved behandling med nivolumab + ipilimumab end ved sunitinib (21,4 måneder overfor 13,1 måneder) med en forskel på 8,3 måneder. Opgørelsen for patienter i intermedier/dårlig prognosegruppe viste sammenlignelige resultater.



For EQ-5D-3L index var forskellen i ændring fra baseline 0,04 point, mens forskellen i måneder til klinisk relevant forværring var 13,3 måneder.

Samme tendens blev set for de indsamlede data vedr. FKSI-19 (total score), hvor forskellen i ændring fra baseline var 2,98 point, og forskellen i måneder til klinisk relevant forværring var 11,49 måneder.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at der er et sparsomt grundlag for at vurdere, hvordan cabozantinib + nivolumab påvirker patienternes livskvalitet set i forhold til behandling med nivolumab + ipilimumab, da sammenligningen bygger på en naiv analyse.

Overordnet indikerer data, at patienternes livskvalitet ved behandling med cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab er bedre end ved behandling med sunitinib, om end det er vanskeligt at vurdere, om der er tale om en klinisk relevant forskel. Patienternes livskvalitet vurderes at ligge på samme niveau ved behandling med begge kombinationsbehandlinger både målt ved EQ-5D-3L (index & VAS) og FKSI-19.

I den sundhedsøkonomiske hovedanalyse anvendes data fra EQ-5D-5L, hvor det antages, at udgangspunktet for og udviklingen i patienters livskvalitet vil være den samme, uanset om de behandles med cabozantinib + nivolumab eller nivolumab + ipilimumab (se afsnit 3.4 for yderligere detaljer om de livskvalitetsdata, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse).

2.6 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indsendt en indirekte sammenligning af bivirkninger og uønskede hændelser (TRAE og TEAE) udført med Buchers metode mellem cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab for ITT-populationerne. Medicinrådet vurderer, at der ikke er væsentlig forskel på bivirkninger mellem prognosegrupperne, og vurderer derfor, at sikkerhedsdata for ITT-populationen er repræsentativ for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. I begge studier er data opgjort ved det seneste data cut-off (CheckMate 9ER, juni 2021 og CheckMate 214, februar 2021). Medicinrådet bemærker, at opgørelsen af bivirkninger i CheckMate 214 ikke havde fokus på registrering af de immunrelaterede bivirkninger, hvilket formentlig underestimerer bivirkningsbyrden i forbindelse med behandling med nivolumab + ipilimumab.



Tabel 11. Sikkerhedsdata i CheckMate 9ER og CheckMate 214

	CheckMate 9ER		CheckMate 214	
	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib
N	320	320	547	535
Alle bivirkninger (TRAEs)	97 %	93,1 %	94 %	98 %
Grad \geq 3 TEAEs	█ %	█ %	68 %	78 %
Grad \geq 3 bivirkninger (TRAEs)	65,0 %	53,8 %	48 %	64 %
Grad \geq 3 SAE (behandlingsrelateret)	22 %	10 %	Ikke angivet	Ikke angivet
TEAE, der medfører behandlingsophør	█ %	█ %	Ikke angivet	Ikke angivet
Bivirkninger (TRAEs), der medfører behandlingsstop	27,2 %	10,3 %	23 %	13 %
Cabozantinib	9,1 %	Ikke relevant	Ikke angivet	Ikke relevant
Nivolumab	10,6 %			
Begge	6,3 %			

Tabel 12. Grad \geq 3 bivirkninger (TEAEs) (\geq 5 %)

	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab
Hypertension	█	█	0,7 %
Hyponatriæmi	█	█	NA
Diarré	█	█	3,8 %
Plantar-palmar erytrodysæstesi	█	█	0,0 %
Forhøjet lipase	█	█	10,2 %
Hypofosfatæmi	█	█	N/R



	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	■	■	N/R
Anæmi	■	■	0,4 %
Fatigue	■	■	4,2 %
Forhøjet amylase	■	■	N/R
Lungeemboli	■	■	N/R
Nedsat antal neutrofiler	■	■	N/R
Nedsat antal trombocytter	■	■	0,0 %

Sikkerhedsprofil forbundet med behandling med cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab

Tabel 11 viser, at 65,0 % af patienterne, der modtog cabozantinib + nivolumab, oplevede grad ≥ 3 bivirkninger, mens dette var tilfældet for 48 % af patienterne, som modtog nivolumab + ipilimumab. Behandlingsophør pga. bivirkninger forekom hos 27,2 % af patienterne behandlet med cabozantinib + nivolumab, mens det forekom hos 23 % af patienterne behandlet med nivolumab + ipilimumab. I CheckMate 9ER kunne patienter stoppe med et lægemiddel og fortsætte med det andet. Dette var ikke muligt for nivolumab + ipilimumab.

Tabel 12 viser de hyppigste grad ≥ 3 bivirkninger for patienter i ITT-populationen. For behandling med cabozantinib + nivolumab var hypertension, hyponatriæmi og diarré de hyppigste bivirkninger. For behandling med nivolumab + ipilimumab var forhøjet lipase, fatigue og diarré de hyppigst forekommende.

Resultaterne fra den indirekte sammenligning

Forskelle i grad 3-4 bivirkninger var i CheckMate 9ER 11,3 %-point og i CheckMate 214 - 16 %-point. Dette giver en absolut forskel på ■ %-point til fordel for nivolumab + ipilimumab. Resultatet af den indirekte sammenligning viser en relativ forskel på ■. Forskellen i behandlingsophør grundet bivirkninger viser en hyppigere forekomst blandt patienter, som modtog cabozantinib + nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab med en absolut forskel på ■ %-point. Den indirekte sammenligning viste en relativ forskel på ■.



Tabel 13. Resultaterne af indirekte sammenligning mellem cabozantinib + nivolumab overfor nivolumab + ipilimumab

Cabozantinib + nivolumab overfor nivolumab + ipilimumab	Absolut forskel	Relativ forskel RR (95 % CI)
Grad \geq 3 TEAEs	███ %-point	███ (95 % CI ███)
Grad \geq 3 TRAEs	███ %-point	███ (95 % CI ███)
Behandlingsophør grund TRAEs	███ %-point	███ (95 % CI ███)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at resultaterne fra den indirekte sammenligning viser, at forekomsten af bivirkninger er hyppigere for cabozantinib + nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab om end datagrundlaget er usikkert. Forskellen i bivirkningsprofil vurderes dels at være forklaret af, at cabozantinib + nivolumab er en kombinationsbehandling med to forskellige virkningsmekanismer (tyrosinkinasehæmmer i kombination med immunterapi), mens nivolumab + ipilimumab er immunterapi alene. Og dels skyldes det, at forekomsten af bivirkninger vurderes at være underrapporteret i CheckMate 214, da der ikke er inkluderet immunrelaterede bivirkninger. Datagrundlaget er usikkert men Medicinerådet vurderer, at forekomsten af bivirkninger sandsynligvis er sammenlignelig for de to behandlinger.

2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af cabozantinib + nivolumab til patienter med mRCC i intermediær/dårlig-prognosegruppe er foretaget på baggrund af en naiv sammenligning, da komparator i CheckMate 9ER ikke svarer til dansk klinisk praksis. At der ikke findes en direkte sammenligning af effekten af cabozantinib + nivolumab over for nivolumab + ipilimumab, introducerer usikkerhed i resultaterne, da der kan være forskelle mellem studierne i forhold til f.eks. prognostiske faktorer og opfølgninger. Yderligere kunne antagelsen vedr. proportionale hazardrater ikke bekræftes, og vurderingen af OS og PFS foretages derfor på baggrund af en naiv sammenligning, mens der anvendes en FP NMA til at ekstrapolere OS og PFS i den sundhedsøkonomiske analyse. Manglende proportionale hazardrater gør, at den naive sammenligning er forbundet med usikkerhed. Yderligere er resultaterne for FP NMA'en også forbundet med en række usikkerheder, herunder at ansøger har indsendt et netværk indeholdende fire kliniske studier, hvoraf 2 af studierne ikke er relevante for analysen af cabozantinib + nivolumab overfor nivolumab + ipilimumab. Det er ikke muligt at vurdere størrelse eller retning på denne bias.

En median opfølgningstid på 33 måneder i CheckMate 9ER er fortsat kort taget patienternes prognose i betragtning. Den korte opfølgningstid introducerer usikkerhed



omkring resultaterne, korrelationen mellem OS og PFS og valideringen af ekstrapoleringerne af OS og PFS.

Opgørelsen af bivirkninger er forbundet med usikkerhed, da CheckMate 214 ikke havde fokus på registrering af de immunrelaterede bivirkninger, og derfor er der risiko for, at frekvensen og typen af bivirkninger er underestimeret ved behandling med nivolumab + ipilimumab.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

3.1 Indsendte sundhedsøkonomiske analyser

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at vurdere effekten af cabozantinib + nivolumab over for nivolumab + ipilimumab. Ansøgers analyse er en indirekte sammenligning, da der ikke foreligger en direkte sammenligning mellem behandlingsarmene. Analysen består af en partitioned survival model med tre helbredsstadier, hvor andelen af patienter i hvert helbredsstadium i en given cyklus er baseret på ekstrapoleret PFS og OS-data fra en fraktionel polynomium netværksmetaanalyse.

Medicinrådets vurdering af indsendte analyser

Medicinrådet anvender ansøgers cost-utility analyse.

Medicinrådet accepterer, at der ikke er udarbejdet separate cost-utility analyser, der undersøger omkostningseffektiviteten af den nuværende standardbehandling. Det skyldes, at Medicinrådet tidligere har vurderet og anbefalet nivolumab + ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe.

3.2 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år for 0-35 år og 2,5 pct. derefter. Modellen har en tidshorizont på 50 år, en cyklusvarighed på 1 uge de første to år og 6 måneder i de efterfølgende år. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet ændrer tidshorizonten til 20 år i analyserne, idet analysernes resultater ikke ændres væsentligt efter dette tidspunkt. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige valg vedr. analyseperspektivet.

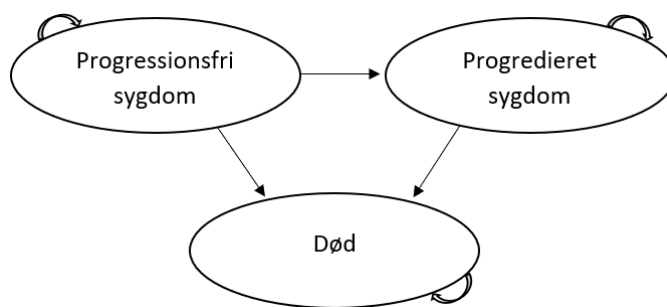


3.3 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival* model med tre helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med mRCC i intermedier/dårlig-prognosegruppe. De tre helbredstilstande i modellen er:

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i denne helbredstilstand modtager førstelinjebehandling med cabozantinib + nivolumab eller nivolumab + ipilimumab og er ikke progredieret på disse behandlinger.
- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er registreret, rykkes patienterne i modellen til denne helbredstilstand. Førstelinjebehandling antages afsluttet, mens efterfølgende behandling kan begyndes for patienter, der kandiderer til det.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 11. Alle patienter starter i det *progressionsfrie* stadie (PF). Patienternes tid i PF-stadiet i en given cyklus bestemmes ud fra ekstrapoleret PFS-data. Fra PF-stadiet kan patienterne bevæge sig over i stadiet *progredieret sygdom* (PD) eller stadiet *død*. Andelen af patienter i stadiet *død* i en given cyklus bliver estimeret ud fra OS-kurven. Andelen af patienter i PD-stadiet i en given cyklus er bestemt af forskellen mellem PFS- og OS-kurven, da det er patienter, hvis sygdom er progredieret, men som fortsat er i live. Fra PD-stadiet kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie *død*. Medicinrådets vurdering af det ekstrapolerede OS- og PFS-data fremgår af afsnit 2.5.



Figur 11. Modelstruktur i den sundhedsøkonomiske model

Behandlingsvarighed

Ansøger antager, at behandlingsvarigheden er lig med tiden i det progressionsfrie stadie for begge behandlingsarme, da førstelinjebehandling antages at afslutte ved sygdomsprogression, se Tabel 14. Ansøger antager dog, at nivolumab maksimalt gives i 24 måneder ved behandling med cabozantinib + nivolumab.



Tabel 14. Behandlingsvarigheder i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Behandling	Antagelse [Modelleret median behandlingsvarighed]	Klinisk dokumentation, median behandlingsvarighed fra CheckMate 9ER og CheckMate 214
Cabozantinib	■	■
Nivolumab		■
Ipilimumab	■	
Nivolumab (uge 0-12)		7,9 måneder (Ikke opdelt på lægemidler)
Nivolumab (fra uge 13)	■	

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers valg af model og modelstruktur. Medicinrådet accepterer, at enkeltstofbehandling med nivolumab for komparator følger PFS-kurven fra uge 13, men indfører i den sundhedsøkonomiske analyse en stopregel efter 24 måneder, da dette er standard i dansk klinisk praksis.

Da behandlingsvarighederne modelleres med PFS-kurverne, er der en risiko for, at den reelle behandlingsvarighed overestimeres, idet behandlingen for flere patienter vil stoppe før progression, f.eks. pga. bivirkninger og uønsket toksicitet. Medicinrådet bemærker, at de modellerede behandlingsvarigheder afviger fra behandlingsvarigheder opgjort i CheckMate 9ER og CheckMate 214. Baseret på medianerne i Tabel 14 vurderes forskellene relativt små, og da Medicinrådet også introducerer en stopregel på 24 mdr. for nivolumab i komparatorarmen, så vurderes det samlet set, at ansøgers antagelser om, at behandlingsvarigheden følger PFS-kurverne, kan anvendes.

3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i CheckMate 9ER indsamlet data med det generiske EQ-5D-3L-spørgeskema. Indsamlingstidspunkter fremgår af afsnit 2.5.5.

Ansøger har konverteret indexværdier fra EQ-5D-3L-spørgeskemaet til EQ-5D-5L-indexværdier med danske præferencevægte ved brug af metoden *reverse cross-walk*. Derefter har ansøger estimeret stadiespecifikke nytteværdier for hhv. progressionsfri sygdom og progredieret sygdom ved brug af MMRM. I modellen tages der højde for, at hver patient besvarer spørgeskemaet flere gange, og det antages, at *missing* data var "*missing at random*" – dvs. at manglende besvarelse af spørgeskemaet forekommer tilfældigt på tværs af patienterne. Ansøger aldersjusterer i den sundhedsøkonomiske model nytteværdierne således, at de er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.



Livskvalitetsdata indsamlet i CheckMate 9ER er indsamlet blandt patienter i behandling med enten cabozantinib + nivolumab eller sunitinib.

Ansøger antager, at de stadiespecifikke nytteværdier er uafhængige af behandling, hvorfor ansøger også anvender data fra CheckMate 9ER for patienter i behandling med nivolumab + ipilimumab trods disse patienter ikke indgår i studiet.

Tabel 15 viser de stadiespecifikke nytteværdier og tilhørende besvarelsesprocenter. Besvarelsesprocenterne i Tabel 15 er baseret på de patienter, der er i intermediær/dårlig prognosegruppen og er en del af dataindsamlingen ved baselinemålingen. Besvarelsesprocenten blandt patienter i behandling med cabozantinib + nivolumab er i det progressionsfrie stadie på [redacted] og i det progredierede stadie på [redacted]. Besvarelsesprocenter blandt patienter i behandling med sunitinib er på samme niveau. Ved de individuelle indsamlingstidspunkter er besvarelsesprocenten blandt patienter, der fortsat er i live og en del af studiet, over [redacted], se Tabel 16.

Tabel 15. Stadiespecifikke nytteværdier anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

Stadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer (patienter), der har besvaret	Besvarelsesprocent	Reference
Progressionsfri sygdom	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	CheckMate 9ER og efterfølgende mapet fra 3L til 5L med danske præferencevægte
Progredieret sygdom	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	

Tabel 16. Besvarelsesprocent for EQ-5D-data blandt patienter, der fortsat er i live og en del af studiet ved en given måling (patienter, %), intermediær/dårlig prognosegruppe

Tidspunkt	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib
Baseline	[redacted]	[redacted]
Uge 49	[redacted]	[redacted]
Uge 103	[redacted]	[redacted]
Uge 151	[redacted]	[redacted]



Ansøger har estimeret en gennemsnitlig forskel i helbredsrelateret livskvalitet på [redacted] mellem patienter, der har oplevet grad 3-4 bivirkninger, og patienter, der ikke har oplevet grad 3-4 bivirkninger. For at beregne behandlingsspecifikke fald i helbredsrelateret livskvalitet i det progressionsfrie stadie har ansøger vægtet den gennemsnitlige forskel med andel patienter med bivirkninger i hver behandlingsarm, gennemsnitlig frekvens for bivirkninger ([redacted] gange) samt gennemsnitlig varighed for bivirkninger. De behandlingsspecifikke fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger fremgår af Tabel 17 og fratrækkes den stadiespecifikke nytteværdi i det progressionsfrie stadie.

Beregningerne er baseret på ITT-populationen, og det gennemsnitlige fald er baseret på CheckMate 9ER.

Tabel 17. Fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser, baseret på ITT-population

Stadie	Koefficient [95 % CI]	Population	Reference
Gennemsnitligt fald i helbredsrelateret livskvalitet	[redacted]	ITT	CheckMate 9ER
Behandlingsspecifikke fald i helbredsrelateret livskvalitet i det progressionsfrie stadie			
Cabozantinib + nivolumab	[redacted]	ITT	CheckMate 9ER
Nivolumab + ipilimumab	[redacted]	ITT	Tid og frekvens for bivirkninger: CheckMate 9ER Bivirkningsforekomst: CheckMate 214

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at konvertering fra EQ-5D-3L- til EQ-5D-5L-indexværdier med danske præferencevægte, beregning af stadiespecifikke nytteværdier samt aldersjustering er i overensstemmelse med Medicinerådets metodehåndbog.

Medicinerådet accepterer ansøgers inklusion af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med bivirkninger, men vurderer også, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt denne justering er tilstrækkelig til at indfange forskelle i bivirkningsprofiler, især fordi der er usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af bivirkninger rapporteret i CheckMate 214. Medicinerådet foretager ingen ændringer i den sundhedsøkonomiske analyse, da der er usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af de immunrelaterede bivirkninger, og da de modellerede fald i helbredsrelateret livskvalitet fortsat forventes at være små ved inklusion af immunrelaterede bivirkninger.



Det er en stor usikkerhed, at der ikke er indsamlet data på både intervention og komparator i samme studie, og at livskvalitetsdata fra CheckMate 9ER udover patienter i behandling cabozantinib + nivolumab indeholder patienter i behandling med sunitinib. Med henblik på at validere nytteværdierne fra CheckMate 9ER har Medicinrådet efterspurgt en opgørelse af nytteværdier baseret på data fra CheckMate 214, hvor nivolumab + ipilimumab og sunitinib sammenlignes. Dette har ansøger ikke kunne levere. Da ansøgers opgørelse af nytteværdier ikke inkluderer patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab, vurderer Medicinrådet, at der kan være usikkerhed forbundet med ansøgers antagelse om behandlingsuafhængige nytteværdier.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at forskellen i nytteværdier mellem stadier er lille i forhold til Medicinrådets tidligere vurderinger til samme indikation, og der er stor usikkerhed om, hvorvidt sygdomsudviklingen mellem stadierne opfanges. Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor stadiespecifikke nytteværdier fra CLEAR-studiet anvendes. CLEAR-studiet undersøgte lenvatinib + pembrolizumab til metastatisk nyrecellekarcinom og er tidligere beskrevet i [Medicinrådets anbefaling](#) fra november 2022. CLEAR-studiet beskrives derfor ikke yderligere.

3.5 Omkostninger

I analysen har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger (administration, monitorering og terminale omkostninger), bivirkningsomkostninger, patient- og transportomkostninger samt omkostninger til efterfølgende behandling.

Medicinrådet inkluderer ikke terminale omkostninger i analysen, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter der modtager palliativ behandling, er for stor. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

3.5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Medicinrådet har udskiftet priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer. De anvendte doser og relative dosisintensiteter fremgår af Tabel 19. For komparator er der ingen data på relativ dosisintensitet, og derfor antager ansøger en dosisintensitet på ■■■ pct. Ansøger antager ligeledes, at denne kombinationsbehandling gives vægtbaseret med en gennemsnitlig vægt på ■■■ kg fra CheckMate 9ER-studiet. Gennemsnittet er baseret på patienter behandlet med cabozantinib + nivolumab i intermediær/dårlig prognosegruppen. Ansøger medtager spild (ingen deling af hætteglas).



Tablet 18. Lægemedjelpriser, der anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), februar 2023

Lægemeddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemeddelpris [DKK]	Reference
Cabozantinib	40 mg	30 stk.	■	Amgros
Nivolumab	240 mg/24 ml	1 hætteglas	■	Amgros
	100 mg/10 ml	1 hætteglas	■	
Ipilimumab	50 mg/10 ml	1 hætteglas	■	Amgros

Tablet 19. Dosering og relativ dosisintensitet anvendt for lægemidlerne i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser

Lægemeddel	Dosering per administration	Administration	Relativ dosisintensitet	Kilde
Intervention				
Cabozantinib	40 mg	Tablet	■	CheckMate 9ER
Nivolumab	240 mg	IV Fast dosis hver 2. uge	■	CheckMate 9ER
Komparator				
Ipilimumab (uge 0-12)	79,8 mg	IV Vægtbaseret 1 mg/kg hver 3. uge	■	Ansøgers antagelse
Nivolumab (uge 0-12)	239,4 mg	IV Vægtbaseret 3 mg/kg hver 3. uge	■	Ansøgers antagelse
Nivolumab (fra uge 13)	240 mg	IV Fast dosis hver 2. uge	■	Ansøgers antagelse

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet justerer den sundhedsøkonomiske model, da nivolumab i komb. med cabozantinib gives vægtbaseret med 6 mg/kg hver 4. uge i dansk klinisk praksis. Det samme gælder nivolumab som enkelstofbehandling fra uge 13. Medicinerådet ændrer derfor disse doser fra 240 mg hver anden uge til gennemsnitligt ■ mg hver 4. uge baseret på en gennemsnitsvægt på ■ kg.

I ansøgers analyse antages det, at nivolumab + ipilimumab gives med 100 mg hætteglas. Medicinerådet justerer den sundhedsøkonomiske analyse til et hætteglas på 240 mg,



hvorved spild mindskes. Denne ændring har betydning for omkostningerne forbundet med nivolumab for komparator, men ændringen har minimal betydning for analysens samlede resultat.

Medicinerådet vurderer, at der er generel usikkerhed omkring spild og udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at der ikke er spild forbundet med administration af lægemidlerne. Følsomhedsanalysen viser, at dette ikke påvirker det endelige resultat i væsentlig grad.

Medicinerådet vurderer, at nivolumab kun vil blive dosisjusteret for få patienter i forbindelse med større vægttab. Dosisjusteringen vil være den samme for begge kombinationsbehandlinger, og derfor sættes den relative dosisintensitet for nivolumab i komb. med cabozantinib op fra ■ % til ■ %, så denne er identisk med nivolumab i komb. med ipilimumab.

3.5.2 Hospitalsomkostninger

Administration og monitorering

Ansøger antager, at der er et ressourceforbrug forbundet med administration og monitorering af lægemidlerne. Ansøger antager, at ressourceforbruget er det samme i begge behandlingsarme, men at ressourceforbruget varierer mellem det progressionsfrie og progredierede sygdomsstadie. Forskellen mellem progressionsfri og progredieret er ét ekstra ambulante besøg i det progressionsfrie stadie, hvor patienten i første cyklus har et ambulante besøg i forbindelse med opstart af behandlingen. Omkostningerne forbundet med ressourceforbrug er estimeret med DRG-takster angivet i Tabel 20.

Tabel 20. Ressourceforbrug pr. måned i ansøgers analyse

	Ressourceforbrug pr. måned		Enhedsomkostning [DKK, DRG-takst 2022]
	Progressionsfri	Progredieret	
Første ambulante besøg	1 (Kun første cyklus)	-	- 2,038 DRG 11MA98
Ambulant besøg ved læge, opfølgning	0.54 (Hver 8. Uge)	0.54 (Hver 8. Uge)	- 2,038 DRG 11MA98
Ambulant besøg ved sygeplejerske, opfølgning	1.09 (Hver 4. Uge)	1.09 (Hver 4. Uge)	- 2,038 DRG 11MA98
CT-scanning	0.36 (Hver 12. Uge)	0.36 (Hver 12. Uge)	- 1,979 DRG 30PR07

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at lægebesøg finder sted hver 12. uge frem for hver 8. uge og ændrer derfor frekvensen for lægebesøg fra 0,54 til 0,36 per måned. Denne ændring har



minimal indflydelse på analysens resultater. Medicinrådet vurderer, at der er mindre forskelle i, hvor ofte patienterne ses på tværs af behandlingsarmene, men dette ændres ikke i modellen, da det har minimal betydning for analysens resultater. Medicinrådet benytter ansøgers opgørelse af tilhørende DRG-takster.

3.5.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har opgjort ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkninger på baggrund af CheckMate 9ER og CheckMate 214. Bivirkningerne er opgjort for ITT-populationen og ikke intermediær/dårlig prognosegruppe. Ansøger medtager ikke immunrelaterede bivirkninger, og ansøger medtager ikke bivirkninger til efterfølgende behandling.

Tablet 21: Bivirkningsrater på tværs af behandlingsarmene. Grad ≥ 3 .

	Cabozantinib + nivolumab CheckMate 9ER	Nivolumab + ipilimumab CheckMate 214
Stigning i alanin-aminotransferase	■	0.0 %
Anæmi	■	0.4 %
Nedsat antal neutrofiler	■	0.0 %
Diarré	■	3.8 %
Træthed	■	4.2 %
Forhøjet blodtryk (Hypertension)	■	0.7 %
Hyponatriæmi	■	0.0 %
Hypofosfatæmi	■	0.0 %
Forhøjet amylase	■	0.0 %
Forhøjet lipase	■	10.2 %
Plantar-Palmer erytrodysestesi syndrom	■	0.0 %
Lungeemboli	■	0.0 %
Thrombocytopeni	■	0.0 %

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Af ansøgers rapporterede bivirkninger for cabozantinib + nivolumab vurderer Medicinrådet, at bivirkningsomkostninger til diarré, træthed, hypertension, forhøjet



amylase og forhøjet lipase er relevante. Det vurderes, at bivirkninger til proteinuri og vægttab også bør medtages, hvor bivirkningsrater fra CLEAR-studiet benyttes. For nivolumab + ipilimumab medtages alene forhøjet lipase som bivirkning, hvor bivirkningsrate fra CheckMate 214 benyttes.

Bivirkningsrater og DRG-takster i Medicinrådets analyser er angivet i Tabel 22. Da omkostninger relateret til bivirkninger udgør en meget lille andel af de samlede omkostninger, har Medicinrådets ændringer minimal indflydelse på analysens resultater.

Medicinrådet vurderer, at immunrelaterede bivirkninger er underrapporterede i ansøgers opgørelse af bivirkninger, og der er derfor stor sandsynlighed for, at særligt bivirkninger i forbindelse med behandling med nivolumab + ipilimumab er underrapporterede. Medicinrådet vælger ikke at tilføje estimater for immunrelaterede bivirkninger, da andelen af patienter, der oplever immunrelaterede bivirkninger i den relevante patientpopulation, er ukendt, og da bivirkningsomkostninger udgør en meget lille andel af de samlede omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 22: Bivirkningsrater og DRG-takster i Medicinrådets analyse

	Cabozantinib + nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst 2022
Diarré	■		6.756	06MA11
Træthed	■		4.460	23MA03
Hypertension	■		1.318	05MA98
Forhøjet amylase	■		2.910	07MA98
Forhøjet lipase	■	9,5 %	2.910	07MA98
Proteinuri	7,4 %		2.038	11MA98
Vægttab	6,0 %		1.954	10MA98

3.5.4 Efterfølgende behandlinger

Ved sygdomsprogression kan patienter, der kandiderer til efterfølgende behandling, modtage andenlinjebehandling. Ansøger har opgivet andenlinjebehandling for intermediær/dårlig prognosegruppen baseret på CheckMate 9ER-studiet for cabozantinib + nivolumab og fra CheckMate 214 for nivolumab + ipilimumab. Ansøgers fordeling af andenlinjebehandling og den gennemsnitlige behandlingstid fremgår af Tabel 23.



Tabel 23. Fordeling af efterfølgende behandling, pct. der modtager en andenlinjebehandling og behandlingslængder

	Andel patienter, der benytter et givent andenlinjelægemiddel		Gennemsnitlig behandlingslængde i anden linje (uger)	Reference for gennemsnitlig behandlingslængde
Anden linje	Første linje			
Anden linje	Cabozantinib +nivolumab	Nivolumab + ipilimumab		
Axitinib	28,3 %	35,3%	31,5	Axitinib NICE technology appraisal
Cabozantinib	N/A	31,3 %	■	METEOR Clinical Study Report
Everolimus	9,4 %	20,1 %	■	METEOR Clinical Study Report
Nivolumab	N/A	N/A	23,9	Opdivo SmPC
Pazopanib	13,2 %	35,3 %	■	COMPARZ Clinical Study Report
Sorafenib	3,8 %	5,4 %	25,8	Axitinib NICE technology appraisal
Sunitinib	32,1 %	47,3 %	■	CABOSUN Clinical Study Report

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet pointerer, at der er usikkerheder forbundet med at vurdere, hvorvidt estimerne for hhv. fordelingen af efterfølgende behandlinger og behandlingslængderne eksakt afspejler dansk klinisk praksis. Omkostninger til efterfølgende behandling skal derfor tolkes med forbehold. Nedenfor beskrives Medicinrådets bedste bud på antagelser vedr. efterfølgende behandling.

I Medicinrådets analyse antages det, at 75 % af patienterne vil modtage efterfølgende behandling i intermedier/dårlig prognosegruppe. Fordeling af efterfølgende behandlinger efter cabozantinib + nivolumab er axitinib (75 %) og sunitinib (25 %), og efter nivolumab + ipilimumab er cabozantinib (75 %), axitinib (15 %) og sunitinib (10 %). Baseret på CLEAR-studiet og erfaring fra klinisk praksis anvendes følgende dosisintensiteter: cabozantinib (70 %), sunitinib (79 %) og axitinib (102 %). Lægemiddelpriserne, som er anvendt i Medicinrådets analyse, fremgår af Tabel 24.

Der ændres ikke på ansøgers antagelser omkring behandlingslængde.



Tabel 24. Lægemiddelpriiser for efterfølgende behandling, Medicinrådets analyse, SAIP, august 2022

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemiddelpriis [DKK]	Reference
Sunitinib	12,5 mg	28 stk.	■	Amgros
Axitinib	1 mg	56 stk.	■	Amgros
Cabozantinib	60 mg	30 stk.	■	Amgros

3.5.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i analysen i form af værdisætning af den effektive tid, som patienterne bruger på behandling og monitorering samt transport til og fra hospitalet, se Tabel 25. Ansøger værdisætter patienternes tid med en timeomkostning på 181 kr. pr. time og en transportomkostning på 140 kr. pr. hospitalsbesøg.

Tabel 25. Omkostninger for patient- og transporttid

	Frekvens	Enhedsomkostning	Omkostning per gang
Behandling med intravenøs infusion	30 min	181 DKK/time	90,5 DKK
Ambulant besøg	30 min	181 DKK/time	90,5 DKK
CT-scanning	30 min	181 DKK/time	90,5 DKK
Transport til hospitalet	1 gang	140 DKK per besøg	140 DKK

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Ansøgers inkludering af patientomkostninger i analysen er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget en række ændringer fra ansøgers analyser til Medicinrådets analyser, se Tabel 26.

**Tablet 26. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	50	20	Afsnit 3.1
Modellering af OS	OS er højere for cabozantinib + nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab (ansøgers valg af OS-kurver)	OS-kurver ens	Afsnit 2.5.2
Modellering af PFS	Forskellige PFS-kurver over hele tidshorisonten	PFS-kurver forskellige frem til kryds af kurver (ved ca. 36. mdr.)	Afsnit 2.5.3
Behandlingsvarighed komparator: Nivolumab (Fra uge 13)	PFS-kurve fra uge 13	PFS-kurve fra uge 13, men max 24 måneder	Afsnit 3.3
Dosering af nivolumab i komb. med cabozantinib	Fast dosis: 240 mg hver 2. uge	Vægtbaseret: 6 mg/ kg hver 4. uge	Afsnit 3.5.1
Dosering af nivolumab som monoterapi efter 12 uger	Fast dosis: 240 mg hver 2. uge	Vægtbaseret: 6 mg/ kg hver 4. uge	Afsnit 3.5.1
Spild: Hætteglas ved dosering af nivolumab for kombinationsbehandling nivolumab + ipilimumab	100 mg hætteglas	240 mg hætteglas	Afsnit 3.5.1
Relativ dosisintensitet for nivolumab ved kombinationsbehandlingen nivolumab + cabozantinib	█ %	100 %	Afsnit 3.5.1
Frekvens for lægebesøg	Hver 8. uge	Hver 12. uge	Afsnit 3.5.2
Palliativ behandling	Inkluderer	Inkluderes ikke	Afsnit 3.5.2
Bivirkninger	Tabel 21	Afsnit 3.5.3	Afsnit 3.5.3
Fordeling af efterfølgende behandling	Tabel 23	Afsnit 3.5.4	Afsnit 3.5.4



3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse estimerer ingen gennemsnitlig QALY-gevinst (ca. 0,001 QALY pr. patient), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED]. Pga. den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1.000.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 772 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Cabozantinib + nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	230.257	234.628	-4.371
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	26.123	28.601	-2.478
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,378	4,378	0,000
Totale QALY	3,586	3,585	0,001

Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) Beregnet med AIP: 771.728.959
Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor betydningen af variation i forskellige parametre undersøges. I Tabel 28 fremgår følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante for vurderingen.

Overordnet viser følsomhedsanalyserne, at den inkrementelle omkostningseffekt ratio primært påvirkes af QALY-effekten, mens de inkrementelle omkostninger er sammenlignelige på tværs af følsomhedsanalyserne. Da QALY-gevinsten er meget tæt på 0, bliver den inkrementelle omkostningseffektratio meget høj.

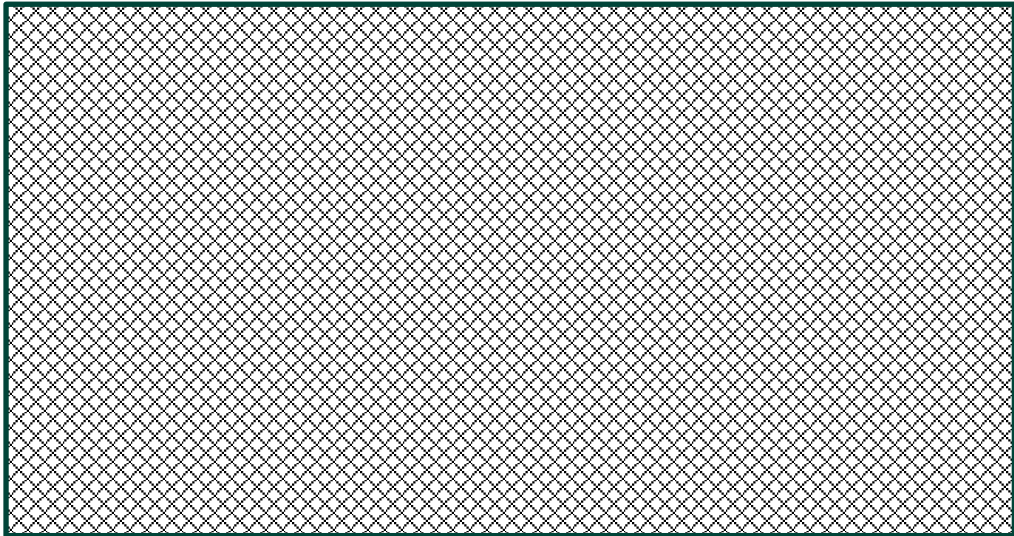


Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,001	■	■
PFS-ekstrapolering	Ansøgers valg af PFS-kurver	Usikkerhed vedr. valg af PFS-ekstrapolering	-0,004	■	■
PFS og OS ekstrapolering	Ansøgers valg af PFS- og OS-kurver	Usikkerhed vedr. valg af PFS- og OS-ekstrapolering	0,122	■	■
Nytteværdier	Nytteværdier fra CLEAR-studiet	Usikkerhed vedr. fald fra PF til PD	0,017	■	■
PFS-ekstrapolering + nytteværdier	Ansøgers valg af PFS-kurver Nytteværdier fra CLEAR-studiet	Usikkerhed vedr. valg af PFS-ekstrapolering og nytteværdier	-0,012	■	■
Spild	Ekskludere spild i analysen	Usikkerhed om størrelsesorden af spild	0,001	■	■

*Cabozantinib + nivolumab har både lavere effekt og er dyrere end komparator. + I følsomhedsanalysen, hvor ansøgers valg af PFS-kurver benyttes, bliver QALY-gevinsten negativ, da Medicinrådets antagelse om ingen OS-gevinst fortsat bibeholdes. QALY-gevinsten bliver negativ, idet komparator opnår flere kvalitetsjusterede leveår i det progredierede stadie med ansøgers valg af PFS-kurver. Tilsvarende taber komparator kvalitetsjusterede leveår i det progressionsfrie sygdomsstadie sammenlignet med Medicinrådets hovedanalyse, men dette fald er ikke nok til at modsvare de vundne kvalitetsjusterede leveår i det progredierede stadie for komparator.

Da lægemiddelprisen på cabozantinib er afgørende for resultaterne af analysen, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for cabozantinib, se Figur 12. Prisen er i figuren baseret på nuværende pris for Cabozantinib.

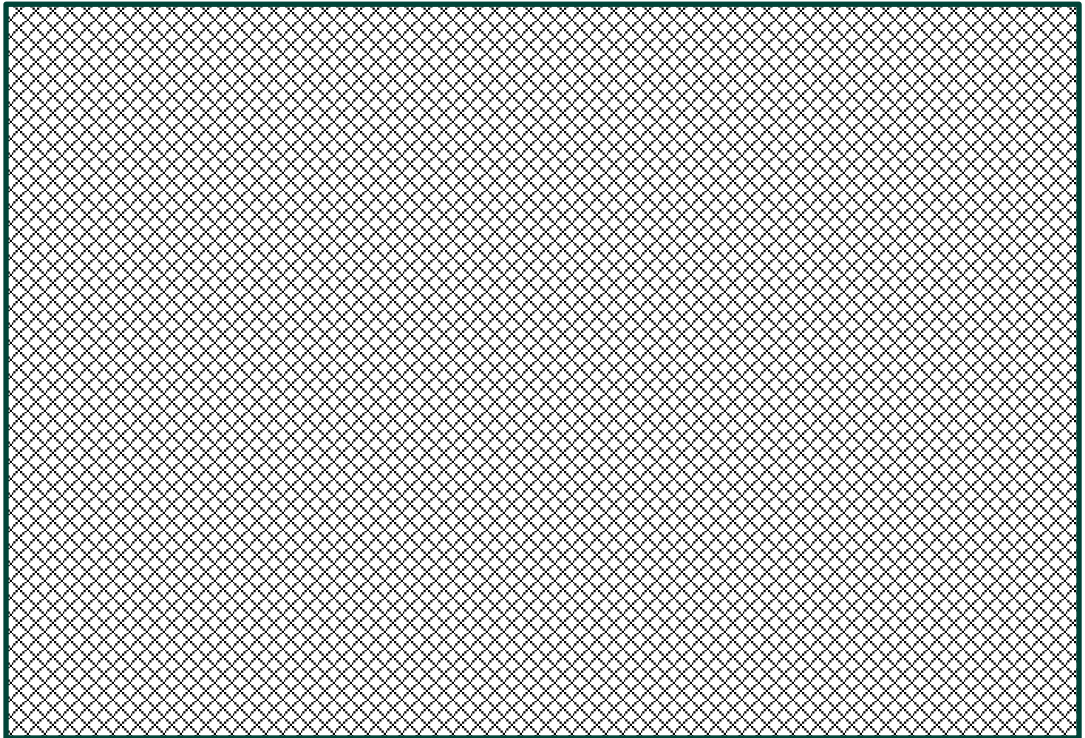


Figur 12. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for cabozantinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

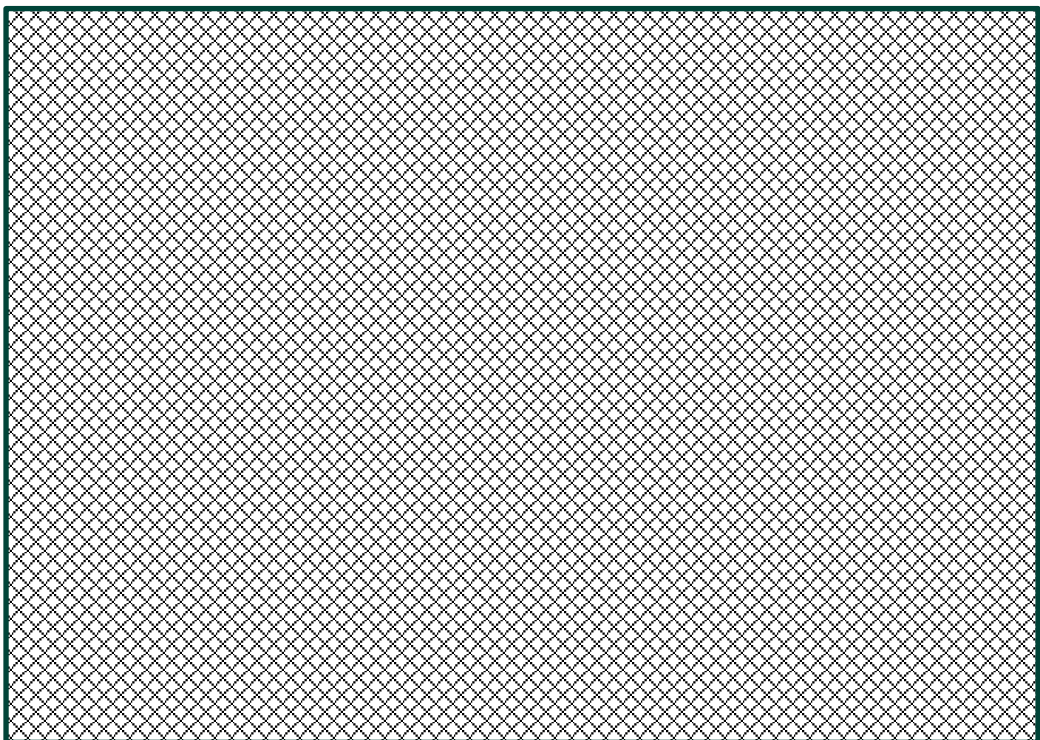
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom baselinekarakteristika, nytteværdier og behandlingens længde for efterfølgende behandling. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.2.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 13. Bemærk, at akserne for inkrementelle QALY's går fra -0,005 til 0,005 og således dækker over minimale forskelle. Figur 14 præsenterer sandsynligheden for, at cabozantinib + nivolumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 13.



Figur 13. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem cabozantinib + nivolumab og nivolumab + ipilimumab



Figur 14. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at cabozantinib + nivolumab er omkostningseffektiv



Den probabilistiske følsomhedsanalyse viser, at der – ved ændring af centrale parameterestimater – er usikkerhed om størrelsen af de inkrementelle omkostninger, mens QALY-gevinsten varierer meget lidt. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne, der indgår i Medicinrådets hovedanalyse. Analysen adresserer altså ikke metodiske usikkerheder, der er forbundet med analysens datagrundlag eller strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske model, f.eks. valg af ekstrapolering for OS og PFS. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de øvrige nævnte usikkerheder i vurderingsrapporten samt de deterministiske følsomhedsanalyser, herunder især valg af ekstrapoleringer.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 168 patienter om året, der er kandidater til ipilimumab + nivolumab i dag. Ansøger har antaget et markedsoptaget af cabozantinib + nivolumab på ■■■ i år 1 og ■■■ i år 2-5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1 vurderer Medicinrådet, at ca. 180 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe kandiderer til behandling med nivolumab + ipilimumab i dag. Dette er beregnet ud fra, at ca. 25 % af de 240 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ikke tåler nivolumab + ipilimumab.

Medicinrådet antager, at markedsoptaget af cabozantinib + nivolumab vil være ca. 85 %, hvis kombinationsbehandlingen anbefales, dvs. ca. 153 ud af 180 nye patienter årligt, se Tabel 29.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cabozantinib + nivolumab	153	153	153	153	153
Nivolumab + ipilimumab	27	27	27	27	27
Anbefales ikke					
Cabozantinib + nivolumab	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab	180	180	180	180	180

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cabozantinib + nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 150 mio. i år 5.

Tabel 30. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet effekten af cabozantinib + nivolumab til patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe overfor ipilimumab + nivolumab.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at der ikke er dokumenteret forskel i effekten på OS. Derimod er PFS forlænget ved behandling med cabozantinib + nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab. Vurderingen bygger på en naiv sammenligning og data med en kort opfølgningstid patienternes prognose taget i betragtning, hvilket skaber usikkerhed omkring både PFS- og OS-data samt ekstrapoleringerne heraf.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådet estimerer, at behandling med cabozantinib + nivolumab – sammenlignet med nivolumab + ipilimumab – ikke giver en QALY-gevinst, da denne i hovedanalysen er estimeret til 0,001 QALY. Dette niveau for QALY-gevinsten bekræftes i Medicinerådets følsomhedsanalyser. Den minimale QALY-gevinst er resultat af, at Medicinerådet vurderer, at der ikke er en dokumenteret OS-forskel, og derfor er OS for nivolumab + ipilimumab sat lig OS for cabozantinib + nivolumab i Medicinerådets hovedanalyse.



De inkrementelle omkostninger estimeres til ca. [REDACTED]. Følsomhedsanalyserne viser, at der er usikkerhed om størrelsen af de inkrementelle omkostninger. I de deterministiske følsomhedsanalyser varierer de inkrementelle omkostninger mellem [REDACTED]. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger, hvor cabozantinib + nivolumab er forbundet med lægemiddelomkostninger, der er ca. [REDACTED] højere end ved nivolumab + ipilimumab i Medicinrådets hovedanalyse.

Pga. den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.



6. Referencer

1. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
2. Motzer RJ et al. Conditional survival and 5- year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P, European Society of Medical Oncology, Virtual Congress,. 2021;
3. EMA - European Medicines Agency. Cabometyx Bilag 1 produktresumé. 2017;1–39. Tilgængelig fra:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. EMA - European Medicines Agency. Opdivo Bilag 1 produktresumé. 2022 [citeret 18. november 2022];1–39. Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivodivocines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft . København; 2020.
6. EMA - European Medicines Agency. Yervoy Bilag 1 produktresumé. 2022 [citeret 18. november 2022];1–39. Tilgængelig fra:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
7. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(9):829–41.
8. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open [internet]. 2020 [citeret 1. februar 2022];5(6):e001079. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703447/#SP1>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedr. nyrekræft

Formand	Indstillet af
Anne Kirstine Hundahl Møller <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Ane Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Renal Cancer Gruppe
Pia Weller <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Søren Petersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. maj 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Sammenligning af patientkarakteristika i netværksmetaanalysen

	CheckMate 9ER [1,2]		CheckMate 214 [3]		CABOSUN [4,5]		KEYNOTE-426 [6,7]	
	Cabo/ Nivo	Suniti- nib	Ipi/ Nivo	Suniti- nib	Cabo- zantinib	Suniti- nib	Axi/ Pembro	Suniti- nib
	N=323	N=328	N=550	N=546	N=79	N=78	N=432	N=429
Age, years	Mean: 61 (SD: 10)	Mean: 60 (SD: 11)	Median : 62 (range 26-85)	Median : 62 (range 21-85)	Median : 63 (range 40-82)	Median : 64 (range 31-87)	Median : 62 (range 55-68)	Median : 61 (range 53-68)
Gender – no (%)								
Male	249 (77.1)	232 (70.7)	413 (75)	395 (72)	66 (83.5)	57 (73.1)	308 (71.3)	320 (74.6)
Female	74 (22.9)	96 (29.3)	137 (25)	151 (28)	13 (16.5)	21 (26.9)	124 (28.7)	109 (25.4)
Geographic region								
United States or Europe ^a	158 (48.9)	161 (49.1)	N/A	N/A	N/A	N/A	210 (48.6)	207 (48.3)
United States ^b	N/A	N/A	154 (28)	153 (28)	N/A	N/A	N/A	N/A
Canada and Europe ^b	N/A	N/A	201 (37)	199 (36)	N/A	N/A	N/A	N/A
Rest of the world ^{a,b}	165 (51.1)	167 (50.9)	195 (35)	194 (36)	N/A	N/A	222 (51.4)	222 (51.7)
Karnofsky^{c,f} or ECOG^e performance status score – no. (%)								
Karnofsky: 90 or 100, ECOG: 0	257 (79.6)	241 (73.5)	N/A	N/A	36 (45.6)	36 (46.2)	347 (80.3)	341 (79.5)
Karnofsky: 70 or 80,	66 (20.4)	85 (25.9)	N/A	N/A	33 (41.8)	32 (41.0)	84 (19.4)	88 (20.5)



ECOG: 1								
ECOG: 2	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (12.7)	10 (12.8)	N/A	N/A
Not reported	0	2 (0.6)	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.2)	0 (0.0)
Tumor PD-L1 expression no. (%)^c or quantifiable tumor PD-L1 expression – no./total no. with evaluable data (%)^d or PD-L1 combined positive score – no. (%)^f								
≥1%	83 (25.7)	83 (25.3)	113/49 9 (23)	127/50 3 (25)	N/A	N/A	242 (56)	253 (59)
<1% or indeterminate	240 (74.3)	245 (74.7)	386/49 9 (77)	376/50 3 (75)	N/A	N/A	165 (38)	156 (36)
Not reported	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	25 (6)	20 (5)
IMDC prognostic risk score – no. (%)								
Favorable (0)	74 (22.9)	72 (22)	125 (23)	124 (23)	N/A	N/A	138 (31.9)	131 (30.5)
Intermediate (1 or 2)	188 (58.2)	188 (57.3)	334 (61)	333 (61)	64 (81.0)	63 (80.8)	238 (55.1)	246 (57.3)
Poor (3-6)	61 (18.9)	68 (20.7)	91 (17)	89 (16)	15 (19.0)	15 (19.2)	56 (13.0)	52 (12.1)
Previous treatment – no. (%)								
Radiotherapy	46 (14.2)	45 (13.7)	63 (11)	70 (13)	N/A	N/A	41 (9.5)	40 (9.3)
Nephrectomy	222 (68.7)	233 (71.0)	453 (82)	437 (80)	57 (72.2)	60 (76.9)	357 (82.6)	358 (83.4)
Sarcomatoid features –no./total no. (%)^c or no. (%)^f								
Yes	34/313 (10.9)	41/319 (12.9)	N/A	N/A	N/A	N/A	51 (11.8)	54 (12.6)
No	279/313 (89.1)	278/319 (87.1)	N/A	N/A	N/A	N/A	234 (54.2)	239 (55.7)
No. of sites with target or nontarget lesions – no. (%)								
1 ^{c,d,e,f}	63 (19.5)	69 (21.0)	123 (22)	118 (22)	17 (22)	26 (33)	114 (26.4)	96 (22.4)
2 ^e	N/A	N/A	N/A	N/A	37 (47)	20 (26)	N/A	N/A



≥2 ^{c,d,f}	259 (80.2)	256 (78.0)	427 (78)	427 (78)	N/A	N/A	315 (72.9)	331 (77.2)
≥3 ^e	N/A	N/A	N/A	N/A	25 (32)	32 (41)	N/A	N/A
Not reported ^{c,f}	1 (0.3)	3 (0.9)	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (0.7)	2 (0.5)
Most common sites of metastasis – no. (%)								
Lung	283 (73.7)	249 (75.9)	381 (69)	373 (68)	55 (70)	54 (69)	312 (72.2)	309 (72.0)
Lymph node	130 (40.2)	131 (39.9)	246 (45)	268 (49)	45 (57)	42 (54)	199 (46.1)	197 (45.9)
Bone	78 (24.1)	72 (22)	112 (20)	119 (22)	31 (39)	30 (38)	103 (23.8)	103 (24.0)
Liver	73 (22.6)	53 (16.2)	99 (18)	107 (20)	15 (19)	20 (26)	66 (15.3)	71 (16.6)
Adrenal gland	36 (11.1)	36 (11.0)	N/A	N/A	N/A	N/A	67 (15.5)	76 (17.7)
CNS/brain	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (4)	2 (3)	N/A	N/A

^aGeographic region categorization as reported in the CheckMate 9ER and KEYNOTE-426 trials; ^bGeographic region characterization as reported in the CheckMate 214 trial; ^cReported in the CheckMate 9ER trial, ^dReported in the CheckMate 214 trial; ^eReported in the CABOSUN trial; ^fReported in the KEYNOTE-426 trial.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1: programmed death ligand 1.

9.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse - inkluderede variable

Parameter	Fordeling
Alder, vægt, andel mænd, disnytte	Normal
Nyttelværdier	Beta
Behandlingslængder for efterfølgende behandling, ressourceforbrug (f.eks. antal ambulante besøg, CT-scanninger mv.)	Gamma

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk