Medicinrådet

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. belzutifan til metastatisk clearcelle nyrekræft

Vers. 1.0

Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. belzutifan
2. Amgros' forhandlingsnotat vedr. belzutifan
3. Ansøgning vedr. belzutifan

DATO: 2. oktober 2025

Til: Medicinrådet, att. Kim Blond, Ditte Skadhede Therkildsen og Yusuf Kilic,
Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

Simon Leth, chef for sundhedsøkonomi
E: simon.leth@merck.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V

Notat til høring om udkast til Medicinrådets vurderingsrapport vedr. belzutifan til behandling af patienter med mRCC

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets udkast til vurderingsrapport vedr. belzutifan til behandling af patienter med mRCC.

Indledningsvist vil vi kvittere for et godt samarbejde med sekretariatet. Det skal i den forbindelse særligt fremhæves, at der allerede tidligt i processen har været en konstruktiv og åben dialog om mulighederne for at udforme en meningsfuld og simpel alternativ prisaftale, hvor også både fagudvalget og Amgros er blevet involveret og har leveret vigtige input.

Formålet med at afsøge mulighederne for en alternativ prisaftale har været at imødegå den usikkerhed, der naturligt vil forekomme ved den evidens, der ligger til grund for et lægemiddel som belzutifan, der med nærværende indikation er tiltænkt en mindre subgruppe af patienter i de sene behandlingslinjer.

Med belzutifan kan danske patienter få adgang til en helt ny virkningsmekanisme indenfor nyrekræft, der kan tilbydes patienter i tredje og fjerde linje, hvor mulighederne for effektfuld behandling i dag ellers er yderst sparsomme og ofte forbundet med en betydelig bivirkningsbyrde.

Vi er således enige i **hovedkonklusionen i vurderingsrapporten** om, at belzutifan adskiller sig positivt fra everolimus både mht. effekt og tolerabilitet. Hvor everolimus anses for at være en yderst bivirkningstung behandling uden større klinisk effekt, kan belzutifan omvendt tilbyde en markant mere forudsigelig og håndtérbar toksicitetsprofil. Patienter med bevaret funktionsniveau, hvor livskvalitet og symptomkontrol er centrale behandlingsmål, vil derfor have størst gavn af belzutifan, idet de både opnår en reel chance for tumorrespons og en behandling, der er mere skånsom end alternativerne.

I tillæg til ovenstående noterer vi os særligt følgende vedrørende **den kliniske del** af vurderingsrapporten:

- ***Placering i behandlingslinjer:*** LITESPARK-005-studiets patientpopulation svarer i hovedtræk til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. EMA har godkendt belzutifan til en subpopulation i studiet, som har modtaget mindst én linje immunterapi og mindst to linjer anti-VEGFR-TKI, og selvom 81 % af patienterne i denne subpopulation fra LITESPARK-005-studiet var i 4. linje, er resultaterne overførbare til dansk klinisk praksis, hvor patienter efter kombination af IO og to VEGFR-TKI'er i stigende grad vil være kandidater til belzutifan i 3. linje. Studiets population svarer derfor til den reelle kliniske målgruppe i Danmark.

- ***Overlevelse og ekstrapolering:*** OS-data er endnu ikke signifikante og ekstrapolering medfører usikkerhed. Det er imidlertid vigtigt at understrege, at LITESPARK-005 viser en tydelig "long-tail"-effekt med vedvarende responderende patienter på belzutifan. Dette er biologisk plausibelt for HIF-2α-hæmning, da >90% af RCC-tumorer har mutationer i netop HIF-signalvejen, hvilket undervurderes i visse modeller. Den foreslåede alternative prisaftale adresserer netop denne usikkerhed.

- ***Konsistens mellem effektmål:*** På tværs af alle sekundære endepunkter ses en ensartet fordel for belzutifan i form af højere responsrate, længere varighed af respons, færre behandlingsophør og bedre patientrapporterede resultater. Denne konsistens styrker evidensen, selvom OS ikke er signifikant.

- ***PFS og klinisk relevans:*** Der er en klinisk betydningsfuld PFS-gevinst ved belzutifan sammenlignet med everolimus. I den forbindelse skal det bemærkes, at den numeriske median-PFS alene ikke giver et fyldestgørende billede. Landmark- og RMST-analyser viser en tydelig fordel for belzutifan fra ca. 6 måneder og frem. Hertil kommer en markant højere objektiv responsrate (ca. 24 % vs. 3 %), med responser af betydelig varighed. Hertil skal tilføjes, at belzutifan i LITESPARK-005 har et antal komplette respondere, hvilket ikke ses for everolimus i hverken studier eller klinisk praksis. For subgruppen af nyrekræftpatienter, der er kandidater til behandling med belzutifan, er holdbare responser og symptomlindring netop vigtigere end en marginal forskel i median-PFS. Desuden er effekten af HIF-2α-hæmning bekræftet i andre indikationer

(VHL-associeret RCC, CNS- og pankreastumorer). Det understøtter således, at de observerede langtidseffekter ikke blot er "statistisk støj", men en klasseeffekt med solid biologisk forklaring.

- ***Livskvalitet (PROs):*** Patientrapporterede data viser konsistent fordel for belzutifan med senere forværring af symptomer og bedre bevarelse af global livskvalitet. Selvom der er manglende værdier ved uge 17, er resultaterne robuste på tværs af instrumenter (FKSI-DRS og EORTC QLQ-C30) og i overensstemmelse med den kliniske oplevelse fra de danske LITESPARK-005-studiecentre, idet belzutifan er lettere at tolerere og giver færre gener i hverdagen end everolimus. Det skal i den forbindelse bemærkes, at PRO-resultaterne i klinisk sammenhæng netop er et af de stærkeste argumenter, da de viser, at belzutifan ikke alene er bedre tolereret, men også at patienterne oplever længere symptomfrihed, hvilket præcis er det, der betyder mest i senlinjebehandling. Dette stemmer overens med Medicinrådets kriterier om, at vurderingen af nye lægemidler skal inkludere patientperspektivet og den oplevede værdi af behandlingen. For patienter, som allerede har gennemgået flere behandlingslinjer, er muligheden for at forblive symptomfri i længere tid ofte vigtigere end små forskelle i medianoverlevelse. Belzutifan bidrager således til værdibaseret behandling ved at tilbyde en dokumenteret forbedring i det, der betyder mest for patienterne i denne fase af sygdomsforløbet.

- ***Sikkerhed:*** Belzutifan har en mere forudsigelig og håndterbar toksicitetsprofil end everolimus. Hypoksi og anæmi er kendte, monitorérbare og kan håndteres med supportive tiltag. Everolimus er derimod forbundet med uforudsigelige og klinisk problematiske toksiciteter, herunder især pneumonitis. At belzutifan har lavere seponeringsrate pga. bivirkninger, underbygger den kliniske værdi.

Desuden bemærker vi særligt følgende angående **den sundhedsøkonomiske del** af vurderingsrapporten:

- Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at belzutifan til patienter med metastatisk nyrekræft medfører en forbedring af livskvalitet.

- I forhold til udformningen af den alternative prisaftale er fagudvalget enige i, at det er klinisk velbegrundet at vurdere patientens respons på det tidspunkt, der er lagt op til i den alternative prisaftale. I praksis foretages første rutinemæssige effektvurdering således netop i dette tidsrum.

- Den foreslåede alternative prisaftale adresserer usikkerheden ved størrelsen af ICER'eren ved kun at medføre betaling for patienter, der har effekt af behandlingen.

Afslutningsvis skal det understreges, at vi anerkender usikkerheden ved at foretage ekstrapoleringer på overlevelsesdata, når der er tale om behandling til en mindre subgruppe af patienter i 3. og 4. linje. Som tidligere nævnt har det således netop været formålet med den alternative prisaftale at tage hånd om denne usikkerhed. Når usikkerheden helt fjernes med den foreslåede aftale, idet der kun betales for patienter, som opnår effekt af behandlingen, bør det også afspejle sig i vurderingen af ICER'eren og betalingsviljen for en behandling med en ny virkningsmekanisme, der udgør eneste reelle mulighed for metastatiske nyrekræftpatienter i sene betalingslinjer for at opnå symptomfrihed og langtidsoverlevelse.

Med venlig hilsen,

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

03.10.2025

DBS/LSC

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	29.10.2025
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Welireg (belzutifan)
Ansøgt indikation	Behandling af voksne patienter med avanceret RCC, som er progredieret efter to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel

Prisinformation

Amgros har forhandlet følgende priser på Welireg (belzutifan):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	AIP (DKK)	Pristilbud SAIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Forhandlet rabat ift. AIP
Welireg	40 mg x 90 stk.	106.786,50	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Aftaleforhold

Amgros har forhandlet en pris som er ubetinget af Medicinrådets anbefaling (”Pristilbud SAIP”) samt en pris som er betinget af Medicinrådets anbefaling (”Forhandlet SAIP”). Der foreligger mulighed for, at det betingede pristilbud ”Forhandlet SAIP” kan kobles sammen med en alternativ aftalemodel.

Leverandøren vil indgå en aftale med Amgros uafhængigt af udfaldet af Medicinrådsmødet, da der i dag allerede er patienter i behandling med Welireg. Det betyder, at hvis Medicinrådet ikke anbefaler Welireg indkøbes det til "Pristilbud SAIP".

Informationer fra forhandlingen

Leverandøren har givet to betingede pristilbud:

- En rabataftale som er betinget af en anbefaling til patientpopulationen ("Forhandlet SAIP")
- Den samme tilbudspris ("Forhandlet SAIP") samt en alternativ aftalemodel.

[redacted]

[redacted]

Konkurrencesituationen

Everolimus er komparator til Welireg i ansøgningen i både 3. og 4 linje behandling af voksne patienter med avanceret RCC (renal cellecarcinom).

Tabel 2 viser lægemiddeludgifter på udvalgte sammenlignelige lægemidler

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift år (SAIP, DKK)
Welireg	40 mg x 90 stk. tabletter	120 mg (oralt) dagligt	[redacted]	[redacted]
Everolimus "Krka"	10 mg x 30 stk. tabletter	10 mg (oralt) dagligt	[redacted]	[redacted]

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	Link til vurderingsstatus
England	Ikke ansøgt	-
Sverige	Ikke ansøgt	-

Opsummering

[redacted]

Ansøgning om vurdering af belzutifan til 3.- og 4.-linje behandling af patienter med metastatisk nyrekræft

Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger	
Virksomhed	**MSD Danmark**
Navn	Thomas Le Fevre
Titel	Sundhedsøkonom
Telefonnummer	+45 60110280
E-mail	thomas.le.fevre@msd.com

Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger **2**

Tabeller og figurer **6**

Forkortelser **10**

1. Oplysninger om lægemidlet **13**

2. Oversigtstabel **14**

3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål **16**

3.1 Nyrekræft og renal celle carcinom (RCC) 16

3.1.1 Patofysiologi af nyrekræft 16

3.1.2 Renalcellekarcinom (RCC) 16

3.1.3 Klinisk præsentation 17

3.2 Patientpopulation 17

3.3 Nuværende behandlingstilbud 18

3.4 Intervention 20

3.4.1 Beskrivelse af ATMP 22

3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis 22

3.5 Valg af komparator(er) 23

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er) 24

3.7 Relevante effektmål 24

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen 24

4. Sundhedsøkonomisk analyse **28**

4.1 Modelstruktur 28

4.2 Modelkarakteristika 31

5. Oversigt over litteratur **32**

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering 32

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet 36

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model 37

6. Effekt **38**

6.1 Effekt af belzutifan sammenlignet med everolimus til metastatiske RCC-patienter 38

6.1.1 Relevante studier 39

6.1.2 Sammenlignelighed af studier 43

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier 43

6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling ... 45
6.1.4 Effekt – resultater pr. LITESPARK-005 ... 47

7. Komparative analyser af effekt ... 54
7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne ... 54
7.1.2 Syntesemetode ... 54
7.1.3 Resultater fra den komparative analyse ... 55
7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål] ... 55

8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse ... 55
8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen ... 55
8.1.1 Ekstrapolering af effektdata ... 56
8.1.1.1 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) ... 58
8.1.1.2 Ekstrapolering af overlevelse (OS) ... 60
8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder ... 62
8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation] ... 62
8.3 Modelleringseffekter af efterfølgende behandlinger ... 62
8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen ... 62
8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier ... 62

9. Sikkerhed ... 63
9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation ... 63
9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model ... 66

10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet ... 68
10.1 Helbredsrelateret livskvalitet ... 68
10.1.1 Studiedesign og måleinstrument ... 68
10.1.2 Dataindsamling ... 69
10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet ... 70
10.1.4 Beregning af nytteværdier ... 72
10.1.4.1 Mapping ... 72
10.1.5 Beregning af disutility-værdier ... 73
10.1.6 Resultater af nytteværdier ... 73
10.2 Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt ... 75
10.2.1 Studiedesign ... 75
10.2.2 Dataindsamling ... 75
10.2.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet ... 75
10.2.4 Resultater for nytteværdier ... 75

11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger ... 76

11.1 Lægemidler - intervention og komparator 76
11.2 Lægemidler - co-administration 76
11.3 Administrationsomkostninger 76
11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering 76
11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser 77
11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger 78
11.7 Patientomkostninger 79
11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulant rehabilitering og palliativ pleje) 79

12. Resultater 79
12.1 Oversigt over base case 79
12.1.1 Resultater base case- og alternativ aftalemodel 80
12.2 Følsomhedsanalyser 83
12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser 83
12.2.1.1 Apotekets indkøbspris (AIP) analyse 88
12.2.2 90
12.2.3 Probabilistiske følsomhedsanalyser 90

13. Budgetkonsekvensanalyse 93

14. Liste over eksperter 95

15. Referencer 96

Appendix A. Studiekarakteristika 101

Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie 105

Appendix C. Komparativ analyse af effekt 113

Appendix D. Ekstrapolering 114
D.1 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse 114
D.1.1 Datainput 114
D.1.2 Model 114
D.1.3 Proportionale hazarder 114
D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC) 116
D.1.5 Vurdering af visuel fit 117
D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner 118
D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver 118
D.1.8 Justering af baggrundsdødelighed 119
D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning 119
D.1.10 Aftagende effekt 119
D.1.11 Kureringspunkt 120
D.2 Ekstrapolering af overlevelse 120
D.2.1 Datainput 120

D.2.2 Model 120
D.2.3 Proportionale hazarder 120
D.2.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC) 121
D.2.5 Vurdering af visuel fit 122
D.2.6 Vurdering af hazard-funktioner 123
D.2.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver 123
D.2.8 Justering af baggrundsdødelighed 124
D.2.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning 124
D.2.10 Aftagende effekt 124
D.2.11 Kureringspunkt 125

Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser 126

Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet 130

Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser 147

Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering 151
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) 151
H.1.1 Søgestrategier 151
H.1.2 Systematisk valg af studier 151
H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer 152
H.1.4 Kvalitetsvurdering 152
H.1.5 Ikke-offentliggjorte data 152

Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet 153
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet 153
I.1.1 Søgestrategier 153
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater 153
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data 153

Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model 154
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model 154
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...] 154
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimater] 154

Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år (mRCC) 17
Tabel 2. Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling 18
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen 24
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model 31
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed. 34

Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10) 37
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model 37
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen 42
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed 43
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model 47
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af belzutifan vs. everolimus 55
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af progressionsfri overlevelse 58
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model 62
Tabel 14. Estimater i modellen 62
Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion 63
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i LITESPARK-005, endelig analyse data *cut-off* 15. april 2024. 64
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser i LITESPARK-005, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne 65
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model 66
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end 5 % af patienter 67
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet 68
Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse 69
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet i LITESPARK-005 71
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) og disutility-værdier 73
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier] 75
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) 75
Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen 76
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen 76
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen 77
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser 77
Tabel 30. Lægemidler ved efterfølgende behandlinger 78
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen 79
Tabel 32. Oversigt over base case 79
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater 81
Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser (base-case analyse) 83
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) 93
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (base-case) 93
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier 101
Tabel 38. Resultater pr. studie 105
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation] 113
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA 147

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen 151
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen 151
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen 151
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database] 151
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier 151
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne 152
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen 153
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen 153
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen 153
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database] 153
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen 154
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning 154
Tabel xxxv53. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (base-case) 166

Tabel i. Overblik over interventionen 21
Tabel ii. Overblik over komparator 23
Tabel iii. Regler for censurering af PFS i LITESPARK-005 27
Tabel iv. Oversigt over (interim-)analyser for LITESPARK-005 40
Tabel v. OS rater for EMA-populationen (FA) 51
Tabel vi. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model. 55
Tabel vii. Parametre for hver funktionel form. 58
Tabel viii. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af overlevelse (OS) 60
Tabel ix. Behandlingsspecifikke nytteværdier. 74
Tabel x. Nytteværdier og justeringsfaktor for hver aldersgruppe 74
Tabel xi. Resultater fra alternativ aftalemodel, diskonterede estimater 82
Tabel xii. Resultater af one-way følsomhedsanalyser (alternativ aftalemodel) 86
Tabel xiii. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (alternativ aftalemodel) 94
Tabel xiv. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Belzutifan 116
Tabel xv. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Everolimus 117
Tabel xvi. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Belzutifan 121
Tabel xvii. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Everolimus 122
Tabel xviii. Mønster med manglende data og fuldførelse (EQ-5D-5L) 130
Tabel xix. Baseline karakteristika for deltagere med tilgængelige EQ-5D-score ved uge 17. 136
Tabel xx. Baseline karakteristika for deltagere med manglende værdier ved uge 17. 138
Tabel xxi. Baseline karakteristika for deltagere med manglende fuldførelse ved uge 17. 140
Tabel xxii. Fuldførelse og compliance rater for PRO-analyse instrumenter (6) 142
Tabel xxiii. Definitioner på forværring, forbedring og stabil livskvalitet for FKSI-DRS samt GHS/QoL(6) 146
Tabel xxiv. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af PFS 155

Tabel xxv. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af OS 157
Tabel xxvi. Estimater i modellen 159
Tabel xxvii. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion 160
Tabel xxviii. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) og disutility-værdier 160
Tabel xxix. Behandlingsspecifikke nytteværdier. 161
Tabel xxx. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model 162
Tabel xxxi. Oversigt over base-case 162
Tabel xxxii. Base case-resultater, diskonterede estimater 164
Tabel xxxiii. Resultater fra alternativ aftalemodel, diskonterede estimater 165
Tabel xxxiv. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) 166
Tabel xxxv53. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (base-case) 166
Tabel xxxvi. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (alternativ aftalemodel) 166

Figurer

Figur i. Patient-flow diagram (20) 18
Figur ii. Nuværende behandlingsalgoritme i Danmark per. april 2025 19
Figur iii. Modelstruktur 28
Figur iv. [redacted] 30
Figur v. [redacted] 31
Figur vi. Studiedesign LITESPARK-005 39
Figur vii. Årsager til ikke gennemført behandling, ITT-populationen, IA2 48
Figur viii. PFS for EMA-populationen (IA1 og IA2; primær analyse) 49
Figur ix. [redacted] 49
Figur x. Kaplan-Meier kurve for overall survival (OS) i EMA-populationen 50
Figur xi. Objektive responsrater (ORR) for EMA-populationen ved IA1 52
Figur xii. Responsvarighed for EMA-populationen ved IA1 52
Figur xiii. Responsvarighed for ITT-populationen ved FA 53
Figur xiv. Efterfølgende behandlinger (>5%) i hver gruppe ITT-populationen ved IA2 53
Figur xv. Overlevelse hos patienter der ikke modtog efterfølgende behandlinger i ITT-populationen ved FA. 54
Figur xvi. Graf over tid i helbredsstadierne for patienter i belzutifan behandling 56
Figur xvii. Graf over tid i helbredsstadierne for patienter i everolimus behandling 56
Figur xviii. Langvarig ekstrapolering af PFS: Belzutifan 59
Figur xix. Langvarig ekstrapolering af PFS: Everolimus 60
Figur xx. Langvarig ekstrapolering af OS: Belzutifan 61
Figur xxi. Langvarig ekstrapolering af OS: Everolimus 61
Figur xxii. [redacted] 70

Figur xxiii. Tid til bekræftet forværring (TTD) af (A) sygdomsrelaterede symptomer (FKSI-DRS) samt (B) overordnet sundhedsstatus og livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 (6). 72
Figur xxiv. Tornado diagram: Belzutifan vs everolimus (base-case analysen)..... 86
Figur xxv. Tornado diagram: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftalemodel). 88
Figur xxvi. AIP analyse – base-case..... 89
Figur xxvii. AIP analyse – alternativ aftalemodel..... 89
Figur xxviii. Omkostningseffektivitetskurve: Belzutifan vs everolimus (base-case) 91
Figur xxix. Inkrementel omkostningseffektivitets graf: Belzutifan vs everolimus (base-case) 91
Figur xxx. Konvergensplot for den estimerede middelværdi (base-case) 91
Figur xxxi. Omkostningseffektivitetskurve: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftale) 92
Figur xxxii. Inkrementel omkostningseffektivitets graf: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftale) 92
Figur xxxiii. Konvergensplot for den estimerede middelværdi (alternativ aftale) 93
Figur xxxiv. Log kumulerede hazard plots for BICR-vurderet PFS. 115
Figur xxxv. Plot over Chow test for BICR-vurderet PFS - Belzutifan 116
Figur xxxvi. Plot over Chow test for BICR-vurderet PFS – Everolimus. 116
Figur xxxvii. Modeleret vs observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan. 118
Figur xxxviii. Modeleret vs observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus..... 118
Figur xxxix. Validering af modelleret vs. observeret BICR-vurderet PFS i base-case analysen. 119
Figur xl. Langvarig ekstrapolering af BICR-vurderet PFS for belzutifan og everolimus i base-case analysen. 119
Figur xli. Log kumulerede hazard plot for OS. 121
Figur xlii. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan. 122
Figur xliii. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus. 123
Figur xliv. Validering af modelleret vs. observeret OS i base-case analysen..... 124
Figur xlv. Langvarig ekstrapolering af OS for belzutifan og everolimus i base-case analysen. 124
Figur xlvi. Langvarig ekstrapolering af PFS: Belzutifan 156
Figur xlvii. Langvarig ekstrapolering af PFS: Everolimus..... 157
Figur xlviii. Langvarig ekstrapolering af OS: Belzutifan..... 158
Figur xlix. Langvarig ekstrapolering af OS: Everolimus 159

Forkortelser

AE	Adverse events (uønskede hændelser)
AIC	Akaike Information Criterion
AJCC	American Joint Committee on Cancer

APaT	All Participants as Treated
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
AUC	Area Under the Curve
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded Independent Central Review
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence interval
CSR	Clinical Study Report
CT	Computer tomografi
DKK	Danske kroner
DOT	Duration of Treatment
DOR	Duration of Response
DSA	Deterministisk Sensitivitetsanalyse
DSU	Decision Support Unit
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	5-level EQ-5D
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core-C30
FA	Final analysis
FDA	Food and Drug Administration (Det Amerikanske Lægemiddelagentur)
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms
HIF	Hypoxi-Induceret Factor
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IA	Interimanalyse
IA1	Interimanalyse 1
IA2	Interimanalyse 2
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LSM	Least squares mean
LS-005	LITESPARK-005
LY	Life Year
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma
MSD	Merck Sharp & Dohme
N/A	Not Applicable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excelelence
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival

PD-(L)1	Programmed Cell Death-(Ligand) 1
PFS	Progression-Free Survival
PRO	Patient Reported Outcome
PSA	Probabilistisk Sensitivitetsanalyse
PSM	Partitioned Survival Model
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QoL	Quality of Life
Q8W	Dosering hver 8. uge
Q12W	Dosering hver 12. uge
RCC	Renal Cell Carcinoma
RCT	Randomized control trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RWE	Real World Evidence
SAE	Serious Adverse Event
SE	Standard error
SOC	Standard of Care
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
ToT	Time on Treatment
TTD	Time to deterioration (tid til forværring)
VAS	Visuel analog score
VEGFR-TKI	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors
VHL	von Hippel-Lindau

Læsevejledning

Medicinrådets ansøgningsskema version 1.5 er anvendt. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx tabel XI. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv.* Fortrolige oplysninger er markeret med gult.

1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	Welireg
Generisk navn	Belzutifan
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	Belzutifan til behandling af voksne patienter med fremskreden renalcellekarcinom (RCC), der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immuncheckpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene-behandlinger (TKI) i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere.
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XX74
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	Den 12. februar 2025
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	RCC-indikationen blev behandlet af EMA sammen med indikationen for von Hippel-Lindaus sygdom (VHL). VHL-indikationen for belzutifan lyder således: "*Welireg is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with von Hippel-Lindau disease who require therapy for associated, localised renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) haemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumours (pNET), and for whom localised procedures are unsuitable.*"
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Nej
Fælles nordisk vurdering (JNHB)	Nej

Lægemiddelinformationer	
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	30 tabletter (5 blister á 6 tabletter), eller 90 tabletter (3 pakninger á 30 tabletter). En tablet indeholder 40 mg belzutifan.

2. Oversigtstabel

Oversigt	
Indikation, der er relevant for vurderingen	Belzutifan til behandling af voksne patienter med fremskreden renalcellekarcinom (RCC), der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immuncheckpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene-behandlinger (TKI) i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere
Doseringsregime og administrationsform	Oral (tabletter): 3x40 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
Valg af komparator	Everolimus 10 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
Prognose med aktuel behandling (komparator)	Median overlevelse (OS) var 14,8 mdr. i everolimus-gruppen i Record-1 studiet, og 17,1 mdr. i METEOR-studiet (1, 2)
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	*Head-to-head* randomiseret kontrolleret klinisk *fase III* studie: LITESPARK-005
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator).	**Forskel i median samlet overlevelse (OS):** 3,7 mdr. HR: 0,94 (95% CI: 0,74-1,21) p= 0,33 (3, 4) (4) **Andel progressionsfri ved hhv. 6, 12 og 24 mdr. % (95% CI):** Belzutifan: 44,2% (36,8; 51,3), 32,8 % (25,8; 39,9) og 23,7% (16,7; 31,5) Everolimus: 42,5% (34,3; 50,3), 14,5% (8,8; 21,5) og 0,0% (NA) **Forskel i objektiv responsrate (ORR):** 20,8% (95% CI: 14,3-27,8%), p<0,00001). 24,1% (95% CI: 18,1-30,8) og 3,3% (95% CI: 1,2-7,0%) for belzutifan og everolimus, hhv.) (3) (4) **Forskel i komplet responsrate (CR):** 2,7% (2,7% vs. 0% for belzutifan og everolimus, hhv.) (3, 4)
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	**Forskel i andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (behandlingsrelaterede):** 5,6% (95% CI: -4,5; 15,7) (44,6% vs. 39,0% for belzutifan og everolimus, hhv.) **De mest betydningsfulde alvorlige uønskede hændelser**: hypoxi, pneumoni og anæmi[redacted]

Oversigt	
	Andel patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelse: Belzutifan: 7,0% Everolimus: 14,1%
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	**Klinisk dokumentation**: Livskvalitet bedre i intervention sammenlignet med komparator **FKSI-DRS:** Tid til forværring (TTD): HR=0,53 (95% CI: 0,41; 0,69) for belzutifan vs. everolimus. Forskel i ændring fra baseline til uge 17: 1,45 (95% CI: 0,7; 2,19, p=0,0002) forværring i everolimus vs. belzutifan (6) **EORTC QLQ-C30 GHS/QoL score**: TTD 9,16 mdr. længere for belzutifan- vs. everolimus-gruppen (HR=0,75 (95% CI: 0,58; 0,96). Forskel i ændring fra baseline til uge 17: 6,38 (95% CI: 3,21; 9,55, p= <0,0001) bedre i belzutifan vs. everolimus-gruppen (6) **EQ-5D-5L:** Forskel i ændring fra baseline til uge 17: [redacted] **Sundhedsøkonomisk model**: Bedre end komparator Forskel i LY: 0,419 Forskel i QALY: 0,408
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	Cost-utility analyse ved brug af en partitioned survival-model med tre helbredsstadier. Følgende effektmål er inkluderet: samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), kvalitetsjusterede leveår (QALY) og leveår (LY). Der er desuden tilføjet en alternativ aftalemodel i Excel-modellen, hvorfor der præsenteres resultater fra både base case og alternativ aftalemodel.
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	Den kliniske effekt er modelleret på baggrund af et head-to-head studie (LITESPARK-005).
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	Den helbredsrelaterede livskvalitet er modelleret på baggrund af et head-to-head studie (LITESPARK-005).
Vundne leveår	0,419 år
Vundne QALY	0,408 QALY
Inkrementelle omkostninger	**Base case**: 1.540.810 DKK **Alternativ aftale**: 1.347.652 DKK
ICER (DKK/QALY)	**Base case**: 3.672.976 DKK/QALY **Alternativ aftale**: 3.302.689 DKK/QALY
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	**Base case:** Tidshorisont (10-20 år): 4.947.993 til 3.976.066 DKK/QALY Diskonteringsrente (0,0-6.0%): 3.183.550 til 4.211.029

Oversigt	
	DKK/QALY Parameterestimat for OS (Log-normal): 3.284.764DKK/QALY **Alternativ aftale:** Tidshorisont (10-20 år): 4.253.169 til 3.461.911 DKK/QALY Diskonteringsrente (0,0-6.0%): 2.838.558 til 3.640.484 DKK/QALY Parameterestimat for OS (Log-normal): 2.873.653 DKK/QALY
Antal egnede patienter i Danmark	Incidens: 30 Prævalens: 127
Budgetkonsekvens (i år 5)	**Base case:** DKK 36.742.708 **Alternativ aftale:** DKK 30.915.791

3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

3.1 Nyrekræft og renal celle carcinom (RCC)

3.1.1 Patofysiologi af nyrekræft

Nyrekræft er en malignitet, der involverer urinsystemet (7). RCC udvikler sig fra foringen af nyrernes tubuli, er den mest almindelige type af nyrekræft og udgør ca. 90% af alle nyrekræftformer (8). Genetiske ændringer, især mutationer i VHL-genet (kromosom 3), er almindelige, særligt i clear celle RCC, hvilket fører til dysreguleret angiogenese og tumorprogression (9).

Der diagnosticeres ca. 1000 nyrekræftpatienter om året i Danmark, og der udføres omtrent 850 kirurgiske indgreb hos nyrekræft patienter årligt i Danmark heraf ca. 400 nefrektomier (10). Overlevelsesrater for RCC varierer betydeligt afhængig af sygdomsstadiet ved diagnosen: lokaliseret sygdom har en 5-års overlevelsesrate på ca. 90%, mens metastatisk RCC kun har en 5-års overlevelsesrate på 12-15% (11).

3.1.2 Renalcellekarcinom (RCC)

RCC tegner sig for ca. 90% af nyrekræft tilfældene i de danske årsrapporter (8) svarende til ca. 2-3% af alle danske kræfttilfælde (10, 12, 13). RCC opdeles i clear celle RCC (ccRCC) og non-clear celle RCC. ccRCC udgør ca. 70% til 90% af RCC-tilfældene, og er de patienter, der er inkluderet i denne ansøgning (14). Nyrekræft stadieinddeles ved AJCC TNM-klassifikationssystemet (8. udgave). Stadieinddeling for RCC kan kort beskrives med at tumorer i stadie 1 og 2 ikke er vokset ud af nyren, ind i kar eller lignende og adskilles af tumorstørrelse under (stadie 1) og over 7 cm (stadie 2). Stadie 3 har ydermere indvækst

i større kar og kan være med eller uden lymfeknudespredning. Stadie 4 inkluderer tumorer med spredning udover Gerotias fascie eller ind i binyrerne og desuden metastatisk nyrekræft, som denne ansøgning omhandler, der har spredning til andre organer (15, 16). Metastasering ses ofte til lunger, lymfeknuder, knogler, hjerne og lever. Det vurderes, at der årligt diagnosticeres ca. 300 nye metastatiske RCC-patienter i Danmark.

3.1.3 Klinisk præsentation

Kliniske symptomer inkluderer ofte hæmaturi, flankesmerter, vægttab og en palpabel abdominal masse. Mange patienter kan være asymptomatiske, og op til halvdelen af nyretumorer opdages tilfældigt i forbindelse med billeddiagnostik udført af andre årsager (10). Patienter med metastatisk RCC opdeles i god, intermediær og dårlig IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) prognosegrupper baseret på kliniske faktorer.

Med nuværende behandlinger, herunder målrettede terapier og immunterapier, er prognosen for metastatiske tilfælde forbedret med en median overlevelse for patienter behandlet med kombinationsterapi i første linje på over 4 år (17, 18).

RCC påvirker patienternes funktionsevne og livskvalitet (HRQoL) betydeligt. Symptomer som træthed, smerte og psykisk stress korrelerer med nedsatte daglige aktiviteter. Nuværende behandlinger, selvom de forlænger livet, kan føre til bivirkninger, der yderligere påvirker patienternes velbefindende og livskvalitet, hvilket nødvendiggør en omfattende tilgang til symptomhåndtering og støttende pleje (6).

Sammenfattende præsenterer nyrecellekarcinom et komplekst samspil af kliniske, patofysiologiske og psykosociale faktorer, der kræver personlige behandlingsstrategier for at optimere patientresultater og livskvalitet.

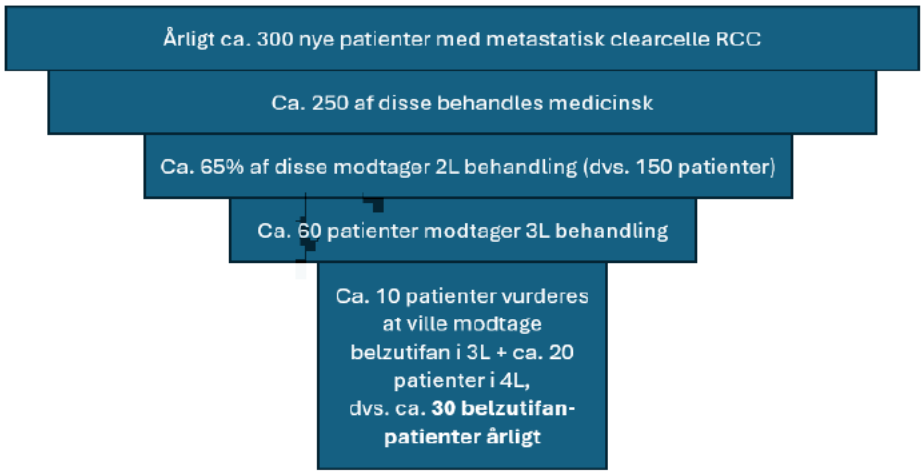
3.2 Patientpopulation

Populationen, der er relevant for denne ansøgning, er patienter med metastatisk ccRCC. Patienter med metastatisk ccRCC, der er egnede til behandling med belzutifan, er illustreret i Figur i nedenfor. Incidensen og prævalensen af mRCC er angivet i Tabel 1, mens Tabel 2 angiver et estimat for antallet af patienter, der er egnede til behandling med belzutifan. For yderligere detaljer om population ifh. dansk klinisk praksis, se afsnit 6.1.3.

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år (mRCC)

År	2021	2022	2023	2024	2025
Incidens i Danmark mRCC	300	300	300	300	300
Prævalens i Danmark Nyrekræft, alle stadier	4158	4275	4348	4421	4494

* Estimat af incidens er baseret på ekspertudsagn, for prævalens er anvendt tal fra NORDCAN for nyrekræft i Danmark (19). Data fra 2021 og 2022 er tal fra NORDCAN, for 2023-2025 er anvendt en fremskrivning af antallet fra 2022 med den gennemsnitlige stigning på 73 patienter/år i de sidste 5 tilgængelige år, nemlig 2017-2022.



Figur i. Patient-flow diagram (20)

Tabel 2. Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling

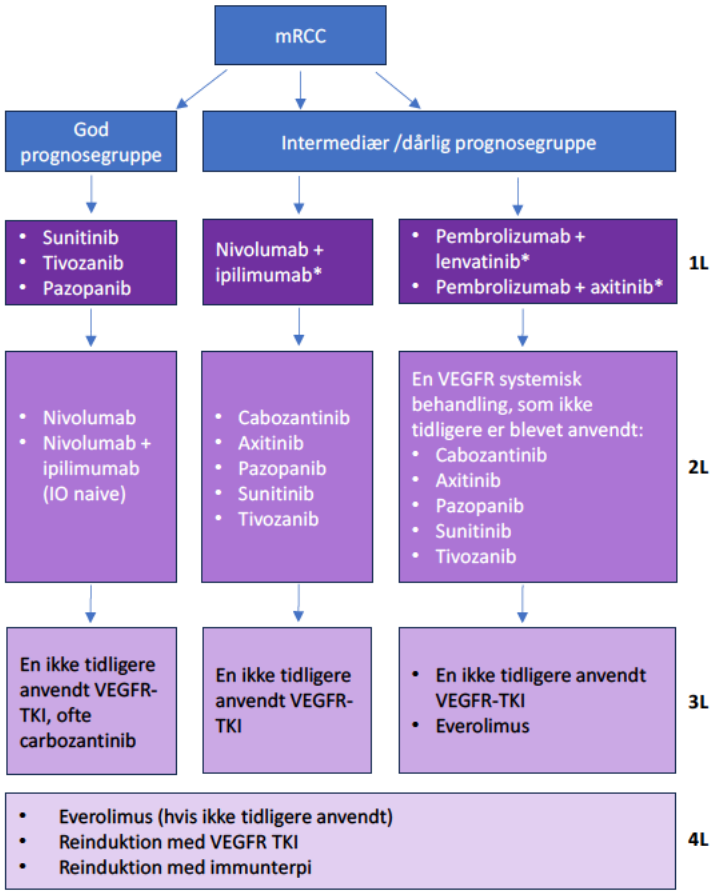
År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	10*	30	30	30	30

*** År 1 er baseret på en forventet anbefaling fra medicinrådet i efteråret 2025. Tallene stammer fra samme ekspertudsagn anvendt i tabel 1 og figur i.**

3.3 Nuværende behandlingstilbud

Patienter med metastatisk ccRCC behandles i Danmark overvejende med VEGFR-TKI monoterapi eller kombinationsimmunterapi, se Figur ii. Patienter i god prognosegruppe vil, som systemisk behandling, modtage en bredspektret VEGFR-TKI såsom sunitinib i 1L, immunterapi (anti-PD-1/nivolumab monoterapi eller kombination ipilimumab + nivolumab) i 2L, og derefter en VEGFR-TKI (ofte cabozantinib, alternativt axitinib, der er en af de mere smalspektrede og tolerable VEGFR-TKI'ere) i 3L. Patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe forventes at få kombinationsimmunterapi, enten dobbelt immunterapi (IO/IO) eller IO/TKI i 1L. Derefter VEGFR TKI, typisk cabozantinib i 2L. Patienter der har modtaget immunkombinationsterapi i 1L og cabozantinib i 2L vil i 3L oftest tilbydes en anden VEGFR TKI, typisk axitinib, med undtagelse af de få tilfælde hvor axitinib vil være givet i kombination med pembrolizumab i 1L (eller ved høj toksicitet/fravær af respons på tidl. TKI). I disse tilfælde vil patienterne kunne få tilbudt everolimus i 3L, men patienter med langvarigt respons i 1L på pembrolizumab/axitinib kombination samt f.eks. cabozantinib i 2L vil også kunne tilbydes bredspektret VEGFR-TKI

som sunitinib i 3L før everolimus i 4L. Efter 3L behandling vil patienter, der er progredieret på immunterapi og VEGFR-TKI-behandling få tilbudt everolimus i 4 L. Således afhænger valget om at behandle med everolimus primært af patientens tidligere behandlingssekvens, hvor patienter som grundregel vil have modtaget mindst én PD-1-hæmmer og mindst 2 VEGFR-TKIer, sammenfaldende med EMA indikationen. Everolimus-behandling i 3L er som ovenfor beskrevet derfor sjælden. Der er ingen biomarkører eller specifikke kliniske patientkarakteristika, der anvendes for at selektere patienter til everolimus behandling. Herefter vil der i dansk klinisk praksis ikke være nogen standardbehandling. Behandlinger vil inkludere everolimus, reinduktion med TKI, sandsynligvis sunitinib eller pazopanib og evt. immunterapi i kombination eller som monoterapi, herudover best supportive care.



Figur ii. Nuværende behandlingsalgoritme i Danmark per. april 2025

Komparatoren i LITESPARK-005 er everolimus. Dette er som nævnt ovenfor en standardbehandling i Danmark til patienter, der er progredieret på immunterapi og VEGFR-TKI-behandling. Da dansk klinisk praksis i højere grad bruger axitinib som tredje linje behandling og everolimus som fjerde linje behandling, følger her en beskrivelse af prognosen for relevante mRCC patienter (der er progredieret på immunterapi og VEGFR-TKI) for everolimus. Da belzutifan ikke er testet mod andre VEGFR-TKIer, som f.eks axitinib, der ofte anvendes efter tidligere VEGFR-TKIer primært i 3L, omhandler denne ansøgning primært patienter, der ellers ville være blevet behandlet med everolimus. Dette afspejles

også i EMA's vurdering, hvor belzutifan er blevet godkendt til mRCC patienter, der er behandlet med >1 PD-(L)1-hæmmer og >2 VEGFR-TKIer.

Everolimus blev testet i fase-III studiet Record-1 i præbehandlede ccRCC patienter, der tidligere havde modtaget TKI og evt. bevacizumab (blokerer VEGF og derved aktivering af VEGF-receptoren) og/eller interferon. Median progressionsfri overlevelse for denne patientpopulation var for everolimus 4,9 måneder (95%CI 4,0-5,5)(1). I LITESPARK-005 studiet var median PFS 5,6 måneder (95%CI 3,8-6,5) for everolimus i ITT-populationen og 5,4 (95%CI 3,8-6,5) i populationen, der opfylder EMA-indikationskravet (EMA-populationen) om behandling med mindst 1 immunterapi og 2 VEFGR-TKIer, og i METEOR-studiet (cabozantinib versus everolimus i præbehandlede mRCC patienter) var median PFS mellem 3,8-4,0 måneder for everolimus afhængig af antal tidligere behandlingslinjer (2).

Objektive responsrater for everolimus har været rapporteret til at ligge mellem 2-7%, med 0% komplette respondere – i LITESPARK-005 var den objektive respons rate for everolimus mellem 3,3%-3,5 i EMA- og ITT-populationen.

Median overlevelse (OS) var 14,8 måneder i everolimus-gruppen i Record-1 studiet, og 17,1 måned i METEOR-studiet (2, 21). I LITESPARK-005 havde everolimus-behandlede patienter en median OS på 18,1 måneder i den endelige analyse (4).

De data, der henvises til ovenfor, er hos patienter, der er progredieret på 1-2 VEGFR-TKI, men ikke immunterapi. Da kandidater til belzutifan både i dansk klinisk praksis og LITESPARK-005 studiet er behandlet post både VEGFR-TKI og immunterapi, og per EMA-indikation skal have modtaget $\geq$2 VEGFR TKIer, må data for everolimus komparator-armen i LITESPARK-005 anses for det mest præcise estimat af prognosen for patienter i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til belzutifan-behandling. I runde tal forventes en median PFS på ca. 5 måneder for nuværende patienter, der tilbydes everolimus samt en median overlevelse på ca. 15-18 måneder. Slutteligt forventes kun 2-7% af patienter at respondere, og der er ikke rapporteret komplette respondere i denne patientgruppe.

3.4 Intervention

Belzutifan er en *first in class* "small molecule" hæmmer af HIF-2α, som ved at blokere transkriptionsfaktoren HIF-2α svækker hypoxisk og pseudo-hypoxi-signalering i kræftceller. Belzutifan er en potent og selektiv hæmmer både in vitro og in vivo og hæmmer HIF-2α-funktionen ved at hæmme dens hetero-dimerisering med aryl hydrocarbon receptorens nukleare translokator (ARNT) i celler (22). I tumorceller, hvor HIF-2α er aktiveret, blokerer belzutifan således nedstrøms transskription af flere gener involveret i onkogenese, herunder produktionen af EPO samt processer relateret til angiogenese og cellecyklus (23). HIF-2α-aktivering sker bl.a. ved pseudohypoxi, der ses i mange typer af tumorceller, herunder RCC, eller pga. mutationer i vHL-proteinet der under normale iltforhold forårsager nedbrydning af HIF-2α. Mere end 90% af ccRCC tumorer har somatiske mutationer i vHL-genet der forårsager dysregulering af HIF-signalvejen, ofte med konstitutiv aktivering af HIF-2α og derved øget transskription af ovennævnte onkogenese-relaterede gener (23). Belzutifan har dermed en helt ny virkningsmekanisme sammenlignet med de nuværende behandlingsmuligheder til metastatiske RCC-patienter.

Vedrørende indikationer er belzutifan FDA- og EMA-godkendt til behandling af von Hippel-Lindau (VHL)-relateret RCC, hæmangioblastomer i CNS eller neuroendokrine tumorer i bugspytkirtlen, der ikke kræver øjeblikkelig operation (8), samt til behandling af fremskreden RCC efter en PD-(L)1-hæmmer og mindst én (FDA) eller to (EMA) VEGFR-TKI og anbefales til brug i denne sammenhæng i henhold til NCCN's retningslinjer (24, 25), og desuden godkendt til ovenstående indikationer i en lang række lande verden over. Den af EMA godkendte population adskiller sig fra LITESPARK-005 studiets ITT-population, der også inkluderede patienter, der havde modtaget én PD-(L)1-hæmmer og én VEGFR TKI. Medmindre andet er nævnt, opgives populationen der opfylder EMA-indikationen populationen (herefter kaldet EMA-populationen) i nærværende ansøgning. Tabel i viser et overblik over interventionen.

Tabel i. Overblik over interventionen

Overblik over interventionen	
Indikation, der er relevant for vurderingen	Metastatisk renalcellekarcinom (RCC), der er progredieret efter ≥1 immuncheckpoint-hæmmer og ≥2 antiangiogene behandlinger (VEGFR TKI) i sekvens eller kombination.
ATMP	N/A
Administrationsform	Oral
Dosering	120 mg oral QD
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Patienterne modtager en daglig dosis af 120 mg belzutifan (justeret for en relativ dosisintensitet på 92,4%).
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Indtil progression eller lægemiddelrelateret toxicitet
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Ambulant konsultation ved første fremmøde; Ambulant konsultation med opfølgning hver fjerde uge; Blodprøver hver fjerde uge udført i forlængelse af opfølgende konsultation; CT-scanning hver tredje måned.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Ingen
Pakningsstørrelse(r)	90 tabletter (3 pakninger á 30 tabletter).

3.4.1 Beskrivelse af ATMP

N/A

3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Belzutifan repræsenterer et nyt behandlingsprincip ved metastatisk RCC, idet lægemidlet hæmmer HIF-2α. Denne mekanistiske differentiering betyder, at belzutifan kan tilbyde klinisk meningsfuld effekt hos patienter, hvor både immunterapi og VEGF-rettet behandling allerede er afprøvet, og hvor yderligere sekventiel VEGFR-TKI typisk er forbundet med lav sandsynlighed for effekt samt betydelig risiko for kumulativ toksicitet. Klinisk erfaring viser, at patienter med tidligere længerevarende eksponering for VEGF-hæmning ofte vil have behov for en behandling med en anden biologisk virkningsmekanisme, som samtidig kan tilbyde en mere forudsigelig og håndterbar bivirkningsprofil (ekspertudsagn).

En anbefaling af belzutifan vil ikke ændre i typen af efterfølgende behandlinger, men tilbyde en yderligere behandlingsmulighed og blot skubbe efterfølgende behandlinger en linje ned i behandlingsalgoritmen (se Figur ii). Da størstedelen af danske patienter med mRCC pt. enten tilhører god prognosegruppe og får VEGFR TKI i 1L eller tilhører intermediær/dårlig prognosegruppe og modtager IO/IO i 1L, forventes hovedparten af patienter at modtage belzutifan i 4L, men udvalgte patienter vil kunne få det tilbudt i 3L (se afsnit 3.3). Patienter, der tidligere har haft betydelige VEGF-relaterede bivirkninger såsom hypertension, diarré eller hånd-fod-syndrom, vil sjældent profitere af endnu en TKI, da risikoen for kumulativ toksicitet er høj, mens sandsynligheden for yderligere effekt er lav på grund af krydsresistens. Belzutifan adskiller sig også tydeligt fra everolimus ved både effekt og tolerabilitet. Hvor everolimus i klinisk praksis ofte er begrænset af en bivirkningsprofil præget af smertefuld oral stomatitis, hyppig diarré, metaboliske forstyrrelser som hyperglykæmi og hyperlipidæmi udtalt træthed og medicininduceret lungebetændelse, har belzutifan en markant mere forudsigelig og håndterbar toksicitetsprofil. De hyppigste bivirkninger ved belzutifan er anæmi og hypoksi, som kan monitoreres systematisk og håndteres med dosisjustering, transfusion eller supplerende behandling efter behov. Patienter med bevaret funktionsniveau, hvor livskvalitet og symptomkontrol er centrale behandlingsmål, vil derfor have størst gavn af belzutifan, idet de både opnår en reel chance for tumorrespons og en behandling, som typisk opleves mere skånsom end alternativerne, hvor everolimus nationalt og internationalt anses for en betydelig bivirkningstung behandling uden større klinisk effekt (ekspertudsagn).

Det er desuden værd at bemærke, at belzutifan i LITESPARK-005-studiet demonstrerede en signifikant forbedring af patientrapporteret livskvalitet sammenlignet med everolimus. Patienter behandlet med belzutifan oplevede længere tid uden symptomer og alvorlige bivirkninger, med en median tid til forringelse af livskvalitet (FKSI-DRS) som ikke blev nået, versus 12 måneder for everolimus (HR=0,53). Livskvalitet målt via EORTC QLQ-C30 GHS blev opretholdt længere med belzutifan (median 19,3 måneder vs. 10,2 måneder; HR=0,75). Endvidere viste en såkaldt Q-TWiST-analyse (Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity), der kombinerer overlevelse og livskvalitet i én samlet måling, at belzutifan gav en gennemsnitlig kvalitetsjusteret overlevelse på 17,5 måneder, sammenlignet med 14,8 måneder for everolimus – en gevinst på 2,7 måneder (+11,3% hvor 10% anses som klinisk

relevant (26)). Denne forskel skyldes primært længere tid uden symptomer og toksicitet (TWiST), som var 10,7 måneder for belzutifan vs. 6,1 måneder for everolimus (27).

Disse data understøtter belzutifans værdi som behandling, der ikke blot forbedrer sygdomskontrol, men også bevarer patienternes livskvalitet over længere tid.

3.5 Valg af komparator(er)

Som beskrevet i afsnit 3.3 vil patienter med mRCC i dansk klinisk praksis blive behandlet med everolimus i enten 3. eller 4 linje. Vi anvender everolimus som komparator, da indikationen for belzutifan omfatter både 3. og 4. linje, og da everolimus er komparator i registreringsstudiet, LITESPARK-005. At basere ansøgningen på en direkte sammenligning mindsker usikkerheden omkring resultaterne, og understreger samtidig at ansøgningen omhandler danske patienter, der ellers ville være kandidater til at blive behandlet med everolimus. I forhold til en eventuel overvejelse om at inkludere axitinib som en alternativ komparator er det relevant at bemærke, at axitinib og everolimus i en publiceret indirekte sammenligning af de relevante kliniske fase 3 forsøg, RECORD-1 (everolimus vs. placebo) og AXIS (axitinib vs. sorafenib), er fundet ligeværdige **(28)**. Ligeværdigheden mellem axitinib og everolimus blev også anerkendt af NICE appraisal-komitéen i forbindelse med vurderingen af nivolumab vs. everolimus i Checkmate-025-studiet (29)

Det er endvidere vigtigt at nævne, at behandlingseffekten af belzutifan i LITESPARK-005 er uafhængig af tidligere antal VEGFR-TKIer modtaget (23). Således ses en konsekvent effekt af belzutifan overfor everolimus på tværs af subgrupper, inkl. patienter med 2 eller 3 tidligere behandlingslinjer og 1–2 tidligere VEGF-TKI'er både med hensyn til PFS or ORR. Tabel ii viser et overblik over komparatoren.

Tabel ii. Overblik over komparator

Overblik over komparator	
Generisk navn	Everolimus
ATC-kode	LO1EG02(30)
Virkningsmekanisme	L01E protein kinase inhibitor/mTOR-hæmmer(30)
Administrationsform	Oral
Dosering	Everolimus 10 mg oralt en gang dagligt
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Patienterne modtager en daglig dosis på 10 mg everolimus (justeret for en relativ dosisintensitet på 82,9%).
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej

Overblik over komparator	
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Indtil progression eller lægemiddelrelateret toksicitet
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Ingen
Pakningsstørrelse(r)	56 blister (10 mg), 30 blister (5 mg)

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Omkostningseffektiviteten af komparatoren er ikke vurderet af Medicinrådet. Vi finder det dog overvejende sandsynligt, at everolimus til 3. eller 4. linje behandling af metastatisk RCC er et omkostningseffektivt lægemiddel. Everolimus har vist klinisk relevant og statistisk signifikant effekt for RCC-patienter i fase 3 studiet RECORD-1 (21).

Everolimus er gået af patent. Lægemiddelomkostningerne i AIP for everolimus er DKK 127.189 for et gennemsnitligt behandlingsforløb (se model 'Partitioned Survival model' I9).

3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi samlet overlevelse (overall survival, OS), progressionsfri overlevelse (progression-free survival, PFS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (Duration of response, DOR) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) som endepunkter for effekten af belzutifan vs. everolimus. Vi anvender de to primære endepunkter, OS og PFS samt det vigtigste sekundære endepunkt, ORR, i de statistiske sammenligninger og beskriver resultaterne vedr. de resterende. Alle disse statistiske analyser er prædefinerede og eventdrevne. Endepunkterne er beskrevet i Tabel 3, og der blev censureret efter reglerne, som fremgår af Tabel iii.

Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Samlet overlevelse (OS)	Den mediane opfølgningstid for OS i studiet var 35,8 mdr. (26,9-49,2 mdr.) ved den endelige analyse (3)**.	OS defineres som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag.	Patienter blev fulgt for overlevelse ved hospitalsbesøg/scanninger mens de modtog studiemedicin, men kunne også kontaktes af

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
	Ved IA1 var median opfølgning 13,5 mdr. (0,2-31,8) og var sammenlignelig mellem grupperne. Ved IA2 var median opfølgning 17,8 mdr. (0,2-39,1) og var sammenlignelig mellem grupperne.		investigator mhp. at bekræfte overlevelsesstatus Patienter, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling, blev fulgt op med henblik på OS status ca. hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først. Opfølgning kunne ske telefonisk, via brev, ved fysisk møde eller journalopslag.
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Den mediane opfølgning var ens for alle endepunkter. I ansøgningen opgives PFS for IA1. Dette er den eneste formelle statistiske test af PFS, da studiet ved IA1 blev erklæret positivt. Effekten for PFS stort set identisk ved IA1, IA2 og FA.	PFS defineres som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag eller til progression som defineret ved RECIST 1.1 ved blændet uafhængigt Review (BICR) – hvad end der kom først.	Progression blev vurderet ved CT scanning eller MRI Q8W indtil uge 49, og herefter Q12W indtil sygdomsprogression, påbegyndelse af ny onkologisk behandling, tilbagekaldelse af samtykke eller død. Den initiale scanning blev foretaget max. 28 dage før randomisering. Efter sygdomsprogression eller opstart af ny behandling blev scanninger foretaget Q8W eller Q12W. Ekstra scanninger blev foretaget når klinisk indikeret. Alle scanninger vurderedes per RECIST1.1 ved BICR. Vindue for scanninger var +/- 7 dage (14 dage efter uge 109).
Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	I begge grupper blev helbredsrelaterede livskvalitets-data indsamlet på dag 1 i uge 1 (baseline), 3, 5 og 9, derefter hver fjerde uge, ved afslutning af	EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed,	Vurderet ved EQ-VAS, en visuel analog skala, der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred).

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
	behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling baseret på EQ-5D-5L, FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30	personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. FKSI-DRS er et specifikt livskvalitetsinstrument designet til at vurdere selvrapporterede symptomer og livskvalitet hos patienter med nyrekræft. Spørgeskemaet fokuserer på patientens fysiske, følelsesmæssige og sociale aspekter. EORTC-QLQ-C30 er et generisk, vidt udbredt og anerkendt instrument til at vurdere livskvalitet for kræftpatienter. Spørgeskemaet er ligeledes selvrapporteret, og fokuserer på patientens fysiske, emotionelle og sociale funktion samt symptomer.	FKSI-DRS score rangerer fra 0-36, hvor højere scorer repræsenterer bedre sygdomsstatus. EORTC-QLQ-C30 instrumentet består af 30 spørgsmål, der rangeres på en score fra 0-100, hvor højere scorer indikerer hhv. bedre livskvalitet eller mindre symptomer.
Objektiv responsrate (ORR)	Opfølgning er den samme som angivet for OS.	ORR defineres som andelen af deltagere i analysepopulationen, der har et bedste samlet respons på enten bekræftet komplet respons (CR) eller partiel respons (PR) i henhold til RECIST 1.1 som vurderet af BICR.	Respons og progression blev vurderet ved hjælp af RECIST 1.1 af BICR og CT/MRI.
Varighed af respons (DOR)	Endelig analyse (median opfølgning 35,8 (26,9-49,2) måneder samlet for alle deltagere. Endelig analyse	DOR defineres som tiden fra første dokumenterede evidens for CR eller PR indtil enten sygdomsprogression (PD) eller død	Respons og progression blev vurderet ved hjælp af RECIST 1.1 af BICR og CT/MRI.

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
	anvendes her da langtidsrespondere ikke inkluderes fyldestgørende i analysen ved IA1 og IA2.	forårsaget af enhver årsag, hvad end der kommer først.	

* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål). ** for ITT-populationen, data er ikke opgivet specifikt for EMA-populationen. Da timing af censureringer er stort set identisk antages sammenlignelig opfølgning for EMA- og ITT-populationerne.

Tabel iii. Regler for censurering af PFS i LITESPARK-005

Situation	Primære Analyse	Sensitivitetsanalyse 1
Sygdomsprogression eller død dokumenteret efter ≤1 manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	Progredieret på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.	Progredieret på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.
Sygdomsprogression eller død dokumenteret umiddelbart efter ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	Censureret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurdering og evt. ny kræftbehandling.	Progredieret på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censureret ved sidste sygdomsvurdering	Censureret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ny kræftbehandling påbegyndt	Censureret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling	Censureret ved sidste sygdomsvurdering

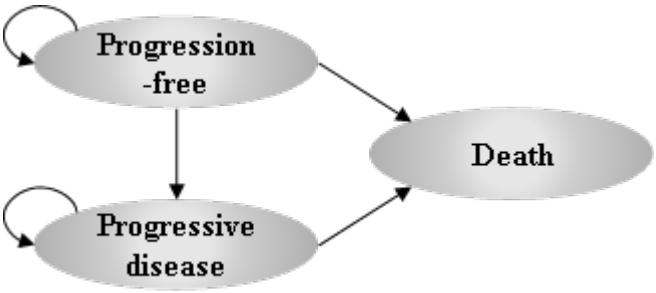
Validiteten af effektmål

Alle anvendte effektmål (OS, PFS, ORR, DOR, HRQoL) er standardiserede effektmål indenfor vurderingen af behandlinger til avancerede kræftsygdomme, og er anvendt i Medicinrådets vurderinger af lægemidler til nyrekræft (31). Alle effektmål evalueres ved standardiserede og validerede metoder, der an vendes i stort set alle større fase 3 studier indenfor kræftsygdomme.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

4.1 Modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske model er udviklet i Excel og anvender en partitioned survival model (PSM) med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier; progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD) og død. Modelstrukturen kan ses i Figur iii nedenfor og illustrerer de helbredsstadier og overgange, der er mulige i modellen. Modelstrukturen er i overensstemmelse med de primære kliniske effektmål (OS og PFS), der typisk anvendes til at modellere i onkologiske kliniske studier, herunder LITESPARK-005.



Figur iii. Modelstruktur

En PSM estimerer andelen af en kohorte i hvert helbredsstadie på et givent tidspunkt, baseret på parametriske overlevelseskurver. Modellen kræver ikke definition af eksplicitte overgange mellem sundhedstilstande, og inkorporerer implicit tidsafhængigheder i *event rates*.

Patienterne antages at overgå mellem helbredsstadierne med død som absorberende stadie. Tiden i et stadie bestemmes ud fra overlevelseskurverne for den samlede overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Andelen af patienter i progredieret sygdom (PD) ved hver cyklus beregnes som forskellen mellem andelen af patienter, der overlever, og andelen af patienter, der forbliver i det progressionsfrie (PF) stadie.

Modellen anvender en ugentlig cykluslængde med halvcykluskorrektion. En ugentlig cykluslængde giver mulighed for præcis beregning af lægemiddelpriser og administrationsomkostninger; for eksempel, hvis en bestemt behandling administreres efter et skema på én gang hver anden uge, bliver omkostningerne ved denne behandling i overensstemmelse hermed anvendt i modellen med to ugers intervaller startende fra uge 0.

Halvcykluskorrektion blev anvendt på omkostninger og effektivitet (32). Som en undtagelse blev halvcykluskorrektion ikke anvendt på omkostningskomponenter, der påløber i begyndelsen af en cyklus, herunder lægemiddelpriser og administrations-omkostninger i PF-stadiet (tilbagevendende omkostninger startende fra uge 0) og omkostninger forbundet med uønskede hændelser (anvendes som engangsomkostning i uge 0).

Modellens tidshorisont er livstid så alle forskelle i omkostninger, effekt og udfald mellem belzutifan og komparator inkluderes. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets egen metodevejledning, der indikerer, at modellens tidshorisont skal være lang nok til at inkludere alle markante forskelle i sundhedseffekter og omkostninger mellem behandlingerne (33). Sensitivitetsanalysen belyser effekten af alternative tidshorisonter.

Alle omkostninger og sundhedseffekter er diskonteret med en diskonteringsrente på 3,5% (34). Scenarieanalyserne indeholder resultaterne af en model med 0% diskonteringsrente og 6% diskonteringsrente.

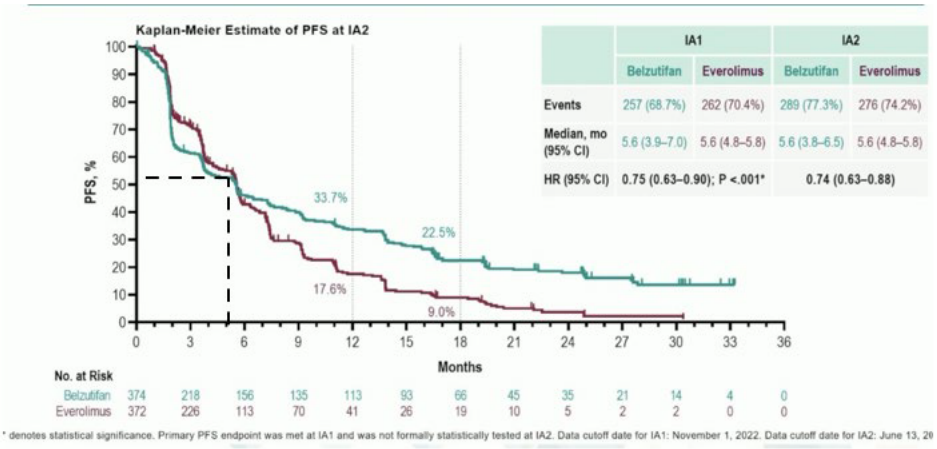
Omkostninger og sundhedseffekter er estimeret for hver behandlingsarm. Både totale omkostninger og omkostninger fordelt på lægemiddel- og administration for initiering af behandling, lægemiddel- og administration for efterfølgende behandling, uønskede hændelser, sygdomshåndtering og terminal behandling er rapporteret.

Modellens udfald er både antal vundne kvalitetsjusterede leveår (QALYs) og antal vundne leveår (LY), der rapporteres både som total og fordelt ud på hvert helbredsstadie. PFS, OS og time on treatment (ToT) er ekstrapoleret for hver behandlingsarm. Den inkrementelle omkostnings-effekt ratio (ICER) for belzutifan sammenlignet med everolimus er angivet både for inkrementelle omkostninger per vunden QALY og inkrementelle omkostninger per vundet leveår.

Modellen indeholder muligheden for at vise omkostningseffektivitets resultaterne fra base-case analysen enten som deterministiske resultater eller probabilistiske resultater (dvs. gennemsnittet over et vist antal probabilistiske iterationer).

Alternativ aftalemodel

MSD ønsker at indgå en alternativ prisaftale for at imødekomme den usikkerhed, der er forbundet med data omkring overlevelse i LITESPARK-005 studiet. Data vedr. PFS fra LITESPARK-005 indikerer, at det indenfor de første få måneder er tydeligt, hvilke patienter der har gavn af behandlingen og hvilke patienter, der ikke responderer [redacted]. PFS-data er nærmere beskrevet i Afsnit 6 vedr. effekt. Af Figur iv ses det, at PFS-kurverne begynder at skille efter [redacted] hvorefter patienterne på belzutifan progredierer langsommere end patienterne på everolimus.

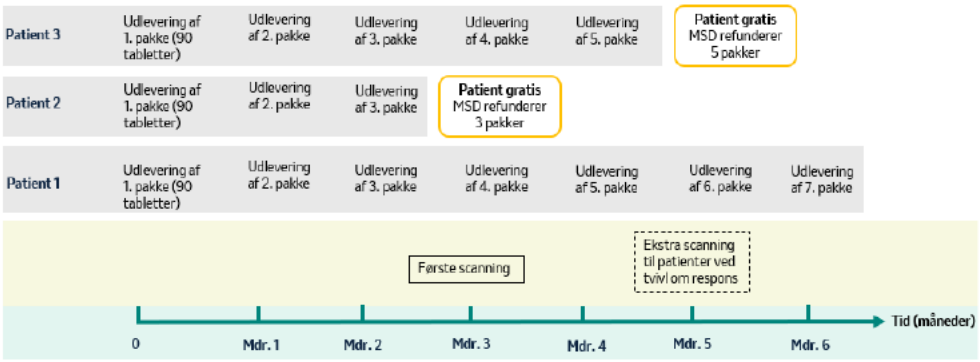


Figur iv. [redacted]

Den alternative aftale indebærer, [redacted] til patienter, der vurderes at have klinisk gavn af behandling med belzutifan [redacted] Progredierer patienten, eller opnår patienten ikke respons, så behandlingen stoppes [redacted] Fortsætter patienten derimod på behandling [redacted], vil hele behandlingen skulle betales af regionerne. Behandlingsstop vil dermed fungere som en proxy for progression, målt ved antallet af pakker patienten har modtaget. Det er derfor en indbygget antagelse i denne aftale, at klinikere vil stoppe behandlingen af patienter, når behandlingen ikke længere vurderes at have en klinisk effekt. Denne vurdering træffes af klinikere baseret på dansk klinisk praksis.

Danske kliniske eksperter er enige om, at det er meningsfuldt at vurdere patienten [redacted]. I dansk klinisk praksis vil alle patienter få første standardscanning ved måned 3. For patienter, hvor der er usikkerhed om, hvorvidt der er progression eller respons, indlægges en ekstra scanning efter yderligere [redacted] I Figur v ses tre forskellige patienters behandlingsforløb:

- **Patient 1** har god gavn af belzutifan, og der er tydeligt respons ved første kontrolscanning. Derfor fortsætter patienten på behandling [redacted]
- **Patient 2** har ikke gavn af behandling med belzutifan, hvilket er tydeligt ved kontrolscanningen i måned 3. Derfor beslutter klinikeren sammen med patienten, at behandling skal stoppes. Patienten modtager dermed tre pakker i alt, [redacted]
- **Patient 3** viser ikke tydelige tegn på respons ved kontrolscanningen i måned 3, og det besluttes derfor at lave en ekstra scanning i måned 5. Her er der heller ikke tegn på respons, og behandling med belzutifan afsluttes, [redacted] Patienten modtager dermed [redacted]



Figur v. [redacted]

Aftalen vil monitoreres via en platform til dataindsamling for at overvåge antallet af pakker, hver patient modtager. Hvis en patient modtager [redacted] eller færre pakker, udløses en refusion, [redacted]

Modelantagelser

Den alternative aftalemodel indeholder de samme antagelser som base case modellen. Den eneste ændring er, at der i den alternative model antages, at patienter, der progredierer [redacted] Den alternative aftale påvirker derfor kun lægemiddelomkostninger i forbindelse med belzutifan, mens alle andre omkostninger er i overensstemmelse med base case modellen. Som beskrevet er det MSD's indstilling, at [redacted], som progredierer inden for de [redacted]. Det er dog muligt i modellen at justere antallet af måneder, der er omfattet af den alternative aftale. Dette kan ændres i 'Model setting'-arket i cellen 'scenario_months' (celle G215).

Den alternative aftale er implementeret i modellen ved at anvende en begrænsning på belzutifan-behandlingens time-on-treatment kurve. Denne begrænsning betyder, at patienter, der progredierer, defineret som manglende progressionsfri overlevelse, inden for de [redacted] ikke længere betragtes som værende 'i behandling' [redacted]

4.2 Modelkarakteristika

Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Patientpopulation	Voksne patienter med clear celle RCC som er progredieret efter PD-1/(L)1-hæmmer og VEGFR-TKI.	Ingen afvigelser fra afsnit 3.2 Den økonomiske model er baseret på ITT populationen. Som redegjort for i afsnit 3.2 er der ikke nævneværdig forskel på effekten mellem ITT og EMA populationen.

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
		Forskellen bygger på komparatoren i studiet (everolimus), som ifølge EMA kun er relevant i 3. og 4. linje. Dette stemmer overens med dansk klinisk praksis for den søgte population (3. eller 4. L). På Medicinrådets foranledning har vi tilføjet EMA populationen som en subpopulation i modellen. Resultater for EMA subpopulationen er præsenteret i Appendix K.
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Ifølge Medicinrådets retningslinjer
Tidshorisont	Levetid (37,6 år)	Baseret på gennemsnitsalder ved diagnosticering i LITESPARK-005 (62,4 år).
Cykluslængde	7 dage	I overensstemmelse med behandlingscyklussens længde (en gang om dagen)
Half-cycle correction	Ja	
Diskonteringsrente	3,5 %	Jf. Medicinrådets metodevejledning.
Intervention	Belzutifan	
Komparator(er)	Everolimus	Ifølge national behandlingsvejledning. Valideret af dansk klinisk ekspert
Effektmål	OS, PFS, QALY	

5. Oversigt over litteratur

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Den kliniske vurdering af interventionen baserer sig på LITESPARK-005, som er et head-to-head studie mod everolimus, der vurderes at være den relevante komparator i dansk klinisk praksis. Vi har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til

sammenligningen. Tabel 5 angiver den relevante litteratur anvendt i vurderingen af effekt og sikkerhed.

Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed.

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Choueiri T.K., Powles T., Peltola K. et al. (2024): Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine; 391:710-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2313906 (23)	LITESPARK-005	NCT04195750	Start: 27/02/2020 Afslutning: 15/04/2024 Data *cut-off* IA1 01/11/2022 Data *cut-off* IA2 13/06/2023 Data *cut-off* FA 15/04/2024	Belzutifan vs. everolimus
Merch Sharp & Dohme LLC (2023): LITESPARK-005: Clinical study report. An open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. CSR Identification: P005V02MK6482 (35)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Powles T., Choueiri T.K., Albiges L. et al. (2025): Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00032-4. (36)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Albiges L. et al. (2023) : LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) : Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Annals of Oncology 2023 Vol. 34 Pages S1329-S1330. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.090 . (37)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Albiges et al. (2024): Efficacy by baseline characteristics in the phase 3 LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear-cell renal-cell carcinoma. International Kidney Cancer Symposium Europe Sitges. Spain. (38)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Albiges et al. (2024): Belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma: Subgroup analysis of the phase 3 LITESPARK-005 study. The Oncologist 2024 Vol. 29 Issue S1 Pages S3-S4 . DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae181.005. (39)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
European Medicines Agency – CHMP (2024): Assessment report. Weligreg. 12 December 2024. EMEA/H/C/005636/000. (4)	Som ovenfor	Som ovenfor	Start: 27/02/2020 Afslutning: 15/04/2024 Data *cut-off* IA1 01/11/2022 Data *cut-off* IA2 13/06/2023 Data *cut-off* FA 15/04/2024	Som ovenfor
Rini B. et al. (2024): LBA74 Final Analysis of the Phase 3 LITESPARK-005 Study of Belzutifan Versus Everolimus in Participants With Previously Treated Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Annals of Oncology 2024 Vol. 35 Pages S1262-S1263. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2317. (3)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Merch Sharp & Dohme LLC (2025): Protocol 005: Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants with Renal Cell Carcinoma. Final Analysis. Analysis of Adverse Events and EQ-5D-5L. Version 1.0. DATA ON FILE – CONFIDENTIAL. (5)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor

* Hvis der er flere publikationer ifm. med et studie, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Da livskvalitetsdata fra det kliniske studie LITESPARK-005 er anvendt, er der ikke anvendt ekstern litteratur i nærværende ansøgning.

Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
NA		

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

På grund af *head to head* sammenligningen i LITESPARK-005-studiet danner resultaterne fra det kliniske studie grundlaget for de kliniske modelinput. Denne tilgang understøttes af modenheden af de tilgængelige data fra begge arme af LITESPARK-005-studiet. Input vedr. ressourceforbrug er baseret på dansk klinisk ekspert. Der er derfor ikke foretaget nogen systematisk litteratursøgning.

Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
NA			

6. Effekt

Vurderingen i denne ansøgning gælder en subgruppe af ITT-populationen i LITESPARK-005. ITT-populationen inkluderede patienter, der havde modtaget én PD-(L)1-hæmmer og én VEGFR-TKI, hvor EMA-populationen (som denne ansøgning følger) skulle have modtaget to eller flere linjer af behandling, som inkluderer PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGFR-TKI'er i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere. Medmindre andet er nævnt, er alle effektresultater opgivet for EMA-populationen. Da planlagte analyser for primære og sekundære endepunkter var defineret for ITT, angives disse resultater også hvor relevant, da der er mindre usikkerhed om disse resultater. Overordnet var der stor overensstemmelse mellem EMA- og ITT-populationerne mht. effekt og sikkerhed.

6.1 Effekt af belzutifan sammenlignet med everolimus til metastatiske RCC-patienter

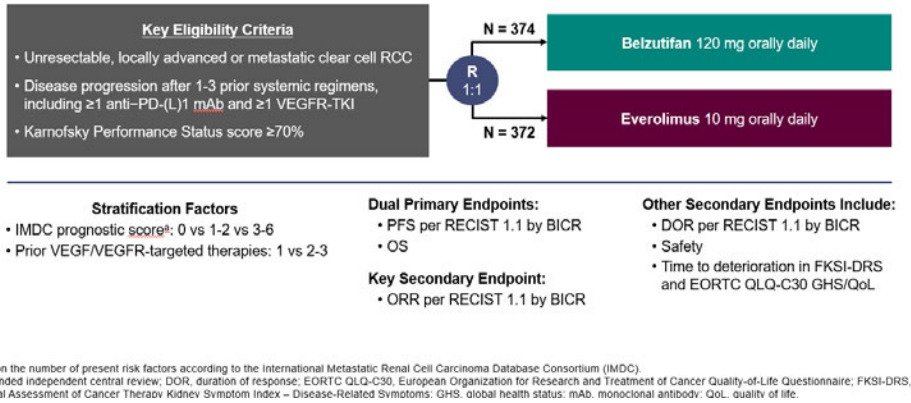
Opsummering:

LITESPARK-005 studiet var positivt, da belzutifan forbedrede den progressionsfri overlevelse, ét af de to primære endepunkter, sammenlignet med everolimus. Det andet endepunkt, samlet overlevelse (OS), var ikke signifikant forskelligt mellem grupperne, men den mediane forskel i samlet overlevelse var 3,7 mdr. til fordel for belzutifan. Danske klinikere har udtrykt stor interesse for at få adgang til belzutifan til mRCC patienter, primært i 4.- og undtagelsesvist i 3.-linje, da der her ikke findes standardiseret og veldokumenterede behandlinger. Klinikere, som har erfaring med belzutifan fra de kliniske studier og ved brug via individuel adgang, påpeger, at det hurtigt viser sig om patienter har klinisk effekt af behandling med belzutifan. Dette understøttes af PFS-kurven, [redacted], mens de resterende patienter i overvejende grad bliver i det progressionsfrie stadie. Samtidig anses belzutifan som et meget veltolereret behandlingsalternativ med en anden virkningsmekanisme end immunterapi og VEGFR-TKI-behandling, som kan give patienter en mulighed for langtidsoverlevelse, hvis de stadig er fit til at modtage behandling i 3. eller senere linje. En mulighed der er yderst sjælden med nuværende alternativer. Danske klinikere har udtrykt, at for mRCC patienter, der modtager behandling fra 3. linje, er det ikke forventeligt at se en generel forbedret overlevelse, da prognosen er meget dårlig. Dog fremhæver de, at den tydelige forskel i LITESPARK-005 på forbedret langvarig progressionsfri overlevelse og responsrater, herunder komplette respondere, kombineret med tolerabiliteten og håndterbarheden af bivirkninger gør belzutifan til et vigtigt klinisk redskab og alternativ til danske patienter med mRCC.

[redacted] **Derfor ønsker MSD at indgå en alternativ aftalemodel med fokus på,** [redacted] **for de patienter, der har klinisk gavn af behandlingen udover** [redacted]**. Effektafsnittet bør læses med dette in mente.**

6.1.1 Relevante studier

LITESPARK-005 (NCT04195750) er et fase 3, ublindet, multicenter, randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der evaluerer effekt og sikkerhed af belzutifan som en behandling af avanceret RCC, der er progredieret efter tidligere PD-(L)1-hæmmer og VEGF-målrettede terapier (taget i kombination eller sekventielt) (23). 746 RCC patienter deltog i forsøget og blev randomiseret til at modtage enten interventionen: belzutifan (120 mg oralt dagligt) eller komparatoren: everolimus (10 mg oralt dagligt). Patienterne fortsatte behandling indtil sygdomsprogression (medmindre fortsættelse ud over progression blev godkendt af sponsor) eller uacceptabel toksicitet. Randomisering blev stratificeret i henhold til International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognosescore (0 [god], 1 eller 2 [intermediær], eller 3 til 6 [dårlig]) og antallet af tidligere VEGFR-TKI-behandlinger (1 vs. 2 eller 3). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt. For at håndtere bivirkninger kunne belzutifan-dosen reduceres til 80 mg dagligt og derefter til 40 mg dagligt efterfulgt af behandlingsstop, hvis dette var nødvendigt. Deltagere med bekræftet sygdomsprogression kunne fortsætte med at modtage forsøgsbehandling efter konsultation med sponsor og vurdering fra kliniker. Dosisjustering af everolimus var tilladt i henhold til indikation. Figur vi viser et overblik over studiedesignet.



[a] Based on the number of present risk factors according to the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).
BICR, blinded independent central review; DOR, duration of response; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire; FKSI-DRS, Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; GHS, global health status; mAb, monoclonal antibody; QoL, quality of life.

Figur vi. Studiedesign LITESPARK-005

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter ≥ 18 år eller ældre, der havde stadium IV clearcell nyrecellekarcinom (ifølge AJCC), en Karnofsky performancestatus score på mindst 70 (vurderet på en skala fra 0 til 100, hvor lavere scorer indikerer større handicap), og ≥1 målbar læsion i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, og haft sygdomsprogression efter behandling med både ≥1 PD-(L)1-hæmmer og ≥1 VEGFR-TKI (givet i rækkefølge eller i kombination). Inkluderede patienter havde modtaget tre eller færre tidligere systemiske behandlinger, med radiografisk sygdomsprogression, under eller efter det seneste behandlingsregime. Tidligere behandling med everolimus var ikke tilladt. For flere detaljer vedr. in- og eksklusionskriterier se Appendix A.

Endepunkter

De to primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST 1.1 vurderet af blindet uafhængig central review (BICR), og samlet overlevelse (OS). Det

vigtigste sekundære endepunkt var objektiv responsrate i henhold til RECIST 1.1 vurderet ved BICR. Andre sekundære endepunkter omfattede varigheden af respons, sikkerhed og livskvalitet. Livskvalitet blev evalueret ved tiden til bekræftet forværring af sygdomsrelaterede symptomer på FKSI-DRS score, forværring af den globale helbredsstatus og livskvalitet på EORTC QLQ-C30 score samt EQ-5D-5L. Definitioner af endepunkterne er angivet i Tabel 3.

Studiet blev påbegyndt i februar 2020 og er estimeret til at slutte i september 2026.

Der er i alt planlagt to interim analyser (se Tabel iv nedenfor). Ved IA1 var det ene af de to primære endepunkter, PFS, positivt, og data fra denne samt IA2 er publiceret samlet (23). Data fra IA1 og IA2 resulterede i december 2023 i en godkendelse af belzutifan til behandling af RCC-patienter, der er progredieret på ≥1 PD-(L)1-hæmmer samt ≥1 VEGFR-TKI hos *The Food and Drug Administration* (FDA) i USA. EMAs godkendelse fra februar i år (2025) gælder som nævnt den samme population med den forskel, at patienter skal have modtaget mindst to VEGFR-TKI'er.

Tabel iv. Oversigt over (interim-)analyser for LITESPARK-005

Analyse	Vigtigste ende-punkter	Kriterier for at foretage analysen	Faktiske data cut-off	Analysens primære formål	Median opfølgning
IA1	PFS OS ORR	Efter ~563 PFS-hændelser og ~7 mdr. fra første randomisering	1/11/2022	Interim PFS-analyse Interim OS-analyse Endelig ORR-analyse	13,5 mdr. (range: 0,2-31,8)
IA2	OS PFS	Efter ~410 OS-hændelser og ~17 mdr. fra første randomisering.	13/06/2023	Interim OS-analyse Endelig PFS-analyse	17,8 mdr. (range 0,2-39,1)
Endelig analyse (FA)	OS	Efter ~483 OS-hændelser og ~27 mdr. fra første randomisering.	15/04/2024	Endelig OS-analyse	35,8 mdr. (26,9-49,2 mdr.) for ITT-populationen

Intern og ekstern validitet

Den interne validitet er styrket af studiets randomiserede design; de nøje definerede in- og eksklusionskriterier samt behandlingsregimer. Endepunkterne er alle veldefinerede og

anerkendte, og analyserne er foretaget i de relevante populationer. Der er foretaget beregning af de relevante populationsstørrelser mhp. at sikre tilstrækkelig statistisk *power*. Endelig er der redegjort for alle protokolændringer og for patienter, der ikke fulgte protokollen.

Hvor RCT'er typisk har en høj grad af intern validitet, er den eksterne validitet ofte lavere. Den eksterne validitet af LITESPARK-005 er dog styrket af den høje deltagelse af vestlige centre og patienter, der må antages at ligne danske centre og patienter; komparators overensstemmelse med dansk klinisk praksis; muligheden for at implementere interventionen i dansk klinisk praksis; de klinisk relevante endepunkter og den relativt lange opfølgningstid.

For de primære endepunkter, PFS og OS, anvendes Kaplan-Meier (KM) estimater. Det er blevet undersøgt om data følger antagelsen for proportionale hazards, og da begge kurver krydser, er det både ved visuel inspektion og test konstateret at data ikke har proportionale hazarder. Derfor er den endelige test til sammenligning af effekt og HR tilpasset de forskellige forløb af kurverne, se Appendix D.

LITESPARK-005 blev stratificeret for antal tidligere VEGFR-TKI-behandlinger (1 vs. 2-3), og subgruppeanalyserne for EMA-populationen er heraf præspecificerede. Den statistiske analyseplan for LITESPARK-005 var dog ikke designet til separat, inferentiel test af subgrupper som EMA-populationen, hvorfor analyserne i disse subgrupper kan være påvirket af det lavere patientantal med brede konfidensintervaller til følge.

Inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen præsenteres baselinekarakteristika, effekt- og sikkerhedsdata samt resultater vedr. livskvalitet for subpopulationen, der stemmer overens med EMA-populationen. For effektdata og to sekundære livskvalitetsendepunkter rapporterer vi desuden resultater fra *intention-to-treat* (ITT) populationen. Dette gøres da hverken effekt eller sikkerhedsdata adskiller sig markant mellem ITT- og EMA-populationen, og herved opnås det bredeste informationsgrundlag. Så vidt muligt er data fra den endelig analyse opgivet, medmindre andet er angivet. Dog er en del data, herunder data fra EMA-populationen, ikke tilgængelig til alle tidspunkter.

Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid
Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-005/LITESPARK-005) NCT04195750 (23)	Internationalt, multicenter, randomiseret fase III/ublindet/aktiv komparator	Start: 27-02-2020 Estimeret slutdato: 17-09-2026 (data fra clinicaltrials.gov)	Voksne patienter med metastatisk clear celle RCC, der er progredieret på én PD-(L)1-hæmmer og én VEGR-TKI.	Belzutifan: Oralt 120 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Everolimus: Oralt 10 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	**Primære effektmål:** Progressionsfri overlevelse (PFS) PFS-data er fra IA2 med data *cut-off* d. 13. juni 2023 og en median opfølgningstid på 17,8 mdr. (0,2-39,1 mdr.) Samlet overlevelse (OS) OS-data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. april 2024 og median opfølgningstid på 35,8 mdr. (26,9-49,2 mdr.) for ITT-populationen (FA data ikke opgivet for EMA-populationen) **Sekundære effektmål:** Objektiv responsrate (ORR), *Duration of response* (DOR), Livskvalitet (HRQoL), Uønskede hændelser (AE). **For detaljer/beskrivelse, se tabel 3**

6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Da analysen baserer sig på den direkte sammenligning af belzutifan og everolimus i LITESPARK-005 er dette afsnit ikke relevant.

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Idet analysen alene baserer sig på resultaterne fra LITESPARK-005, er dette afsnit ikke relevant.

Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed

LITESPARK-005 (EMA-population)			
	Belzutifan n = 187	**Everolimus n = 182**	**Total n = 369**
Alder (år)			
<65	120 (64,2)	201 (54,0)	433 (58,0)
>=65	67 (35,8)	171 (46,0)	313 (42,0)
<65	120 (64,2)	100 (54,9)	220 (59,6)
≥65 til <75	45 (24,1)	62 (34,1)	107 (29,0)
≥75 til <85	22 (11,8)	20 (11,0)	42 (11,4)
Gennemsnit (SD)	62,0 (9,3)	62,8 (9,9)	62,4 (9,6)
Median (range)	62,0 (40 til 81)	63,5 (33 til 82)	63,0 (33 til 82)
Køn			
Mand	148 (79,1)	143 (78,6)	291 (78,9)
Kvinde	39 (20,9)	39 (21,4)	78 (21,1)
Race			
American Indian Or Alaska Native	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,5)
Asian	20 (10,7)	23 (12,6)	43 (11,7)
Black or African American	2 (1,1)	3 (1,6)	5 (1,4)
Multiple	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (1,6)

LITESPARK-005 (EMA-population)			
	Belzutifan n = 187	**Everolimus n = 182**	**Total n = 369**
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
White	147 (78,6)	140 (76,9)	287 (77,8)
Missing	14 (7,5)	11 (6,0)	25 (6,8)
Geografisk region ved tilmelding			
North America	46 (24,6)	39 (21,4)	85 (23,0)
Western Europe	104 (55,6)	99 (54,4)	203 (55,0)
Rest of the World	37 (19,8)	44 (24,2)	81 (22,0)
Karnofsky Performance Scale			
90/100	116 (62,0)	113 (62,1)	229 (62,1)
70/80	71 (38,0)	69 (37,9)	140 (37,9)
ECOG Performance Status			
0	77 (41,2)	79 (43,4)	156 (42,3)
1	106 (56,7)	101 (55,5)	207 (56,1)
2	4 (2,1)	2 (1,1)	6 (1,6)
IMDC Risk Categories			
God	40 (21,4)	41 (22,5)	81 (22,0)
Intermediær	122 (65,2)	121 (66,5)	243 (65,9)
Dårlig	25 (13,4)	20 (11,0)	45 (12,2)
Antal organer involveret			
1	17 (9,1)	11 (6,0)	28 (7,6)
>=2	170 (90,9)	171 (94,0)	341 (92,4)
RCC histologi			
Clear Cell	172 (92.0)	172 (94,5)	344 (93,2)

LITESPARK-005 (EMA-population)			
	Belzutifan n = 187	**Everolimus n = 182**	**Total n = 369**
Clear Cell Component	14 (7,5)	10 (5,5)	24 (6,5)
Missing	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Sarcomatoid Feature			
Ja	14 (7,5)	14 (7,7)	28 (7,6)
Nej	132 (70,6)	121 (66,5)	253 (68,6)
Ukendt	41 (21,9)	47 (25,8)	88 (23,8)
RCC stadie ved diagnose			
I	18 (9,6)	25 (13,7)	43 (11,7)
II	20 (10,7)	14 (7,7)	34 (9,2)
III	51 (21,9)	39 (21,4)	90 (24,4)
IV	97 (51,9)	104 (57,1)	201 (54,4)
Missing	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Tidligere nefrektomi			
Ja	142 (75,9)	132 (72,5)	274 (74,3)
Nej	45 (24,1)	50 (27,5)	95 (25,7)
Antal tidligere linjer			
2	27 (14,4)	36 (19,8)	63 (17,1)
3	158 (84,5)	142 (78,0)	300 (81,3)
4	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (1,6)

6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

I Tabel 9 vises baseline karakteristika for EMA-populationen, som generelt var konsistent med karakteristika i alle randomiserede patienter (23). Baseline karakteristika var velbalancerede på tværs af de to behandlingsarme. Patienterne havde en medianalder på 63 år (range: 33-82), og de fleste var mænd (78,9%). Patienterne var ligeligt fordelt mellem

forsøgsgrupperne i de tre geografiske regioner, og størstedelen var hvide og fra Europa/Nordamerika. Størstedelen af patienterne havde stadie IV ved diagnosetidspunkt, var i intermediær IMDC-risikogruppe, havde fået foretaget nefrektomi, og havde mere end ét metastatisk site.

Den danske patientpopulation, som er relevant for denne ansøgning, svarer ifølge dansk klinisk ekspertudsagn overordnet set til studiepopulationen i LITESPARK-005 studiet. Den danske patientpopulation opdeles i IMDC-risikogrupper (hhv. god, intermediær og dårlig) ligesom i studiet. Dette gøres dog i 1L, og man geninddeler ikke ved ny behandlingslinje, hvorfor der ikke findes data for den specifikke stadieinddeling for danske patienter i 3L. Medicinrådet har i tidligere vurderinger estimeret at ca. 25% af danske mRCC-patienter er i god prognosegruppe (20). Stadieinddelingen i LITESPARK-005 svarer dermed til danske mRCC patienter i 1L. Medianalderen er hhv. 62 og 63 i de to arme i studiet, hvilket afspejler at der er tale om betydeligt selekterede patienter, der er nået helt til 3. eller 4. linje behandling. Der findes ingen data specifikt på den danske population med metastatisk clearcelle RCC behandlet i 3. linje og nedefter. Soerensen et al. (2014) giver dog et indblik i nogle karakteristika hos danske metastatiske RCC-patienter i onkologisk behandling (fra 2006-2010). I Soerensen et al. fremgår det, at medianalderen for danske metastatiske RCC-patienter i onkologisk behandling var 62 år (IQR: 57-69) (40). Patienterne fra LITESPARK-005 stemmer dermed godt overens med den danske population ift. alder (35). I LITESPARK-005 indgår 78,9% mænd og 21,1% kvinder. I DaRenCas årsrapport fra 2024 er der ligeledes en overvægt af mandlige RCC-patienter (mand/kvinde= 68,7%/31,3%), og fra Soerensen et al. er 69% af patienterne mænd (40, 41). Der er i studiet således inkluderet en lidt større andel af mænd end i den danske population, hvilket kan skyldes at mænd diagnosticeres med mere fremskredne tumorer end kvinder og har dårligere prognose (42). Hvad angår Karnofsky performance score, andel af patienter med sarcomatoid uddifferentiering (8-11%), og patienter med tidligere nefrektomi (69,6-69,8%) vurderes dette ifølge dansk klinisk ekspert at stemme overens med patienter i dansk klinisk praksis.

Patienterne i LITESPARK-005 havde fået behandlinger, der stemmer overens med behandlinger givet i dansk klinisk praksis (ekspertudsagn), primært VEGFR-TKI monoterapi (sunitinib, axitinib, cabozantinib m.fl.) eller immun-kombinationsbehandlinger (nivolumab/ipilimumab eller en PD-(L)1-hæmmer i kombination med en VEGFR-TKI) (35). Patienterne blev behandlet med et bredt udvalg af efterfølgende behandlinger. Fordelingen var velbalanceret mellem de to arme med den undtagelse, at flere patienter i everolimus-gruppen modtog belzutifan, mens andelen af patienter, der modtog everolimus efter studiebehandlingen, var højest i belzutifan-gruppen.

Der findes ingen publicerede danske data vedr. de øvrige karakteristika. Da der er tale om ganske få selekterede patienter, vurderer vi, baseret på input fra danske klinikere, at studiepopulationen svarer til den forventede danske population med clearcelle mRCC. Tabel 10 angiver karakteristika i den danske patientpopulation og i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (40, 43)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (LITESPARK-005)
Alder (SD)	62 (IQR: 57-69)	62,4 år (standardafvigelse: 10,0)
Køn (kvinde)	31%	22,1%
Patientvægt	80 kg	Gennemsnitsvægt (kg) = 78,8 kg Standardafvigelse (kg) = 18,3 kg Standardfejl (kg) = 0,7 kg

6.1.4 Effekt – resultater pr. LITESPARK-005

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder.

Årsager til ikke-færdiggjort behandling (opgjort ved ITT-populationen, IA2)

Der var hhv. 2 patienter i belzutifan-gruppen og 12 patienter i everolimus-gruppen, der ikke startede behandlingen efter randomisering. Denne forskel kan skyldes det ublindede studiedesign. Der var ved IA2 hhv. 77,4% af patienterne i belzutifan-gruppen og 95% i everolimus-gruppen, der stoppede behandlingen før tid (ikke opgjort for FA). I begge grupper var den hyppigste årsag sygdomsprogression, og det ses samtidig, at flg. årsager til at stoppe behandling var hyppigere i everolimus-gruppen end i belzutifan-gruppen: sygdomsprogression, klinisk progression, tilbagetrækning af samtykke, anti-cancer-behandling udenfor studiet og bivirkninger. Bivirkninger medførte den største forskel (5,9% vs. 14,7% for belzutifan vs. everolimus, hhv.) (se Figur vii) (35).

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participant in population	374		372		746	
Status for Trial						
Discontinued	213	(57.0)	232	(62.4)	445	(59.7)
Death	205	(54.8)	222	(59.7)	427	(57.2)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
COVID-19 association unspecified, Subsequently died	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Withdrawal By Subject	8	(2.1)	8	(2.2)	16	(2.1)
COVID-19 association unspecified, Subsequently died	8	(2.1)	5	(1.3)	13	(1.7)
Participants Ongoing	161	(43.0)	140	(37.6)	301	(40.3)
Status for Study Medication in Trial						
Started	372		360		732	
Discontinued	288	(77.4)	342	(95.0)	630	(86.1)
Adverse Event	22	(5.9)	53	(14.7)	75	(10.2)
Clinical Progression	17	(4.6)	26	(7.2)	43	(5.9)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	3	(0.8)	9	(2.5)	12	(1.6)
Physician Decision	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)
Progressive Disease	234	(62.9)	238	(66.1)	472	(64.5)
Withdrawal By Parent/Guardian	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Withdrawal By Subject	10	(2.7)	14	(3.9)	24	(3.3)
Participants Ongoing	84	(22.6)	18	(5.0)	102	(13.9)

If the overall count of participant is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participant in population is used as the denominator for the percentage calculation.
Each participant is counted once for Trial Status based on the latest Survival Follow-up record.
Each participant is counted once for Study Medication Status based on the latest corresponding disposition record.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl]

Figur vii. Årsager til ikke gennemført behandling, ITT-populationen, IA2

Primære endepunkter – PFS og OS for EMA- og ITT-populationen

Progressionsfri overlevelse (PFS)

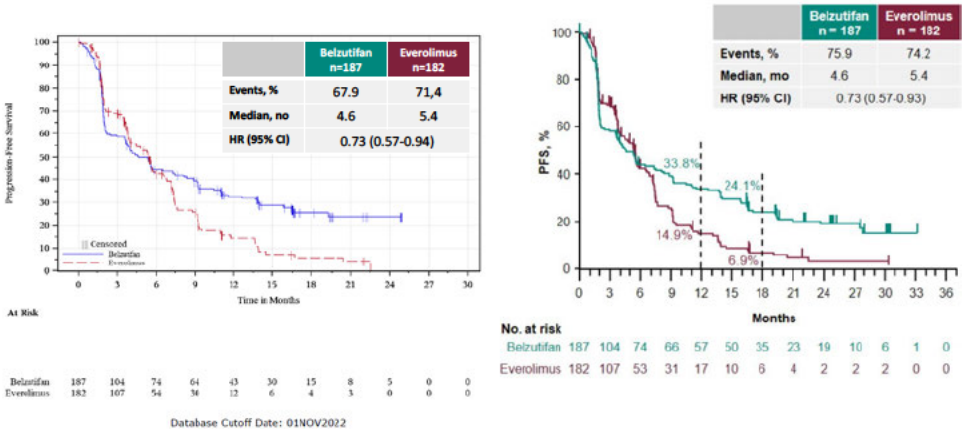
ITT-populationen

HR for effekten på PFS lå mellem 0,74-0,75 for ITT-populationen ved IA1, IA2 og FA (4, 23).

EMA-populationen

Ved IA1 havde 127 deltagere (67,9%) i belzutifan-gruppen og 130 (71,4%) i everolimus-gruppen haft sygdomsprogression eller var døde (4). HR for PFS ved IA1 var 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94, nominel p-værdi: 0,00713)(4). Den mediane progressionsfrie overlevelse var 4,6 mdr. (95% CI: 3,5; 7,3) og 5,4 mdr. (95% CI: 3,8; 6,5) hhv. Dette afspejler at en stor andel fra 3. linje (>50% i LITESPARK-005) oplever progression indenfor 0-6 mdr. (4). Den egentlige og mest relevante kliniske forskel mellem behandlingerne ses hos de patienter, der får en langtidseffekt. Derved er den estimerede procentdel af deltagere, der var i live og progressionsfrie ved 6 mdr., 12 mdr. og 24 mdr., hhv. 44,2% (95% CI: 36,8; 51,3), 32,8% (95% CI: 25,8; 39,9) og 23,7% (95% CI: 16,7; 31,5) i belzutifan-gruppen og 42,5% (95% CI: 34,3; 50,3), 14,5% (95% CI: 8,8; 21,5) og 0,0% (95% CI: NA) i everolimus-gruppen (se Figur viii) (4). Derved ses en tydelig øget andel af patienter uden progression i belzutifan vs. everolimus-gruppen især efter 12 og 24 mdr.

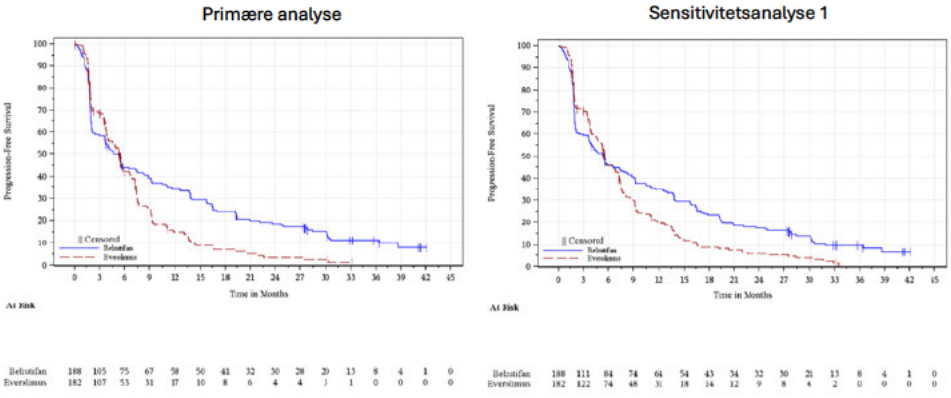
Ved IA2 var HR ligeledes 0,73 (95% CI: 0,57-0,93) (39). Der var derfor stabil effekt over tid. Resultaterne for PFS i prædefinerede undergrupper af deltagere i begge grupper var konsistente med resultaterne i både ITT og EMA-populationen (23). Ved IA2 var data for 25 deltagere (6,7%) i belzutifan-gruppen og 79 deltagere (21,2%) i everolimus-gruppen blevet censureret inden for 6 mdr. efter randomisering. Af disse censureringer var 19 (5,1%) i belzutifan-gruppen og 60 (16,1%) i everolimus-gruppen censureret, fordi deltagerne påbegyndte ny anticancerbehandling uden dokumenteret sygdoms-progression (23). Figur viii viser resultaterne for PFS for EMA-populationen ved IA1 og IA2.



Figur viii. PFS for EMA-populationen (IA1 og IA2; primær analyse)

I den endelige analyse (FA) med data cut-off 15. april 2024 var HR PFS [redacted]

Der udførtes en sensitivitetsanalyse for PFS (sensitivitetsanalyse 1), der i modsætning til den primære analyse ikke censurerede patienter der havde udeblevne besøg før nyopstartede behandlinger, så på den måde var der færre censureringer i sensitivitetsanalyse 1 ([redacted] for belzutifan-/everolimus-grupperne) end i den primære analyse (32/45 for belzutifan-/everolimus-grupperne). Resultaterne understøtter den primære analyse og effekten er stort set identisk, idet HR PFS for sensitivitetsanalyse 1 var [redacted]



Figur ix. [redacted]

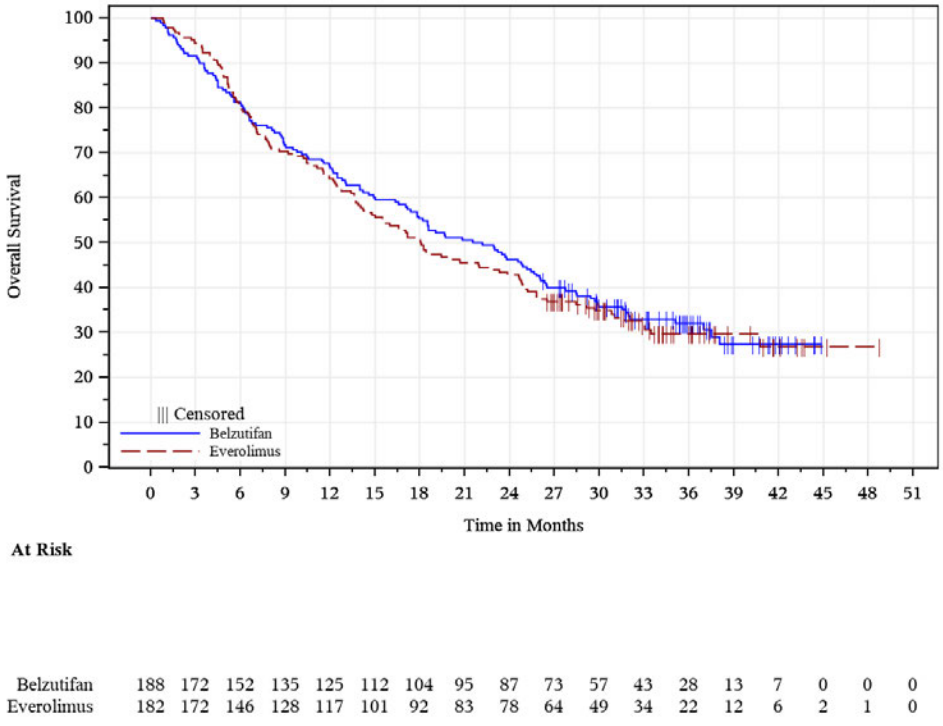
Samlet overlevelse (OS)

ITT-populationen

Ved FA mødte OS, det andet primære endepunkt, ikke den prædefinerede forskel i den statistiske plan (for ITT-populationen). I alt var der ved FA 513 dødsfald, mod de planlagte minimum 483 dødsfald i den statistiske plan for FA for OS. P-værdien var højere end den alpha, der var allokeret til OS på 0,0208 – den faktiske HR var 0,92 (95% CI: 0,77; 1,1, p=0,17644) med en numerisk længere median OS for belzutifan-gruppen vs. everolimus (21,4 mdr. (95% CI: 18,2; 24,3) vs. 18,2 (95% CI: 15,8; 21,8) (4).

EMA-populationen

For EMA-populationen var der også en numerisk længere median overlevelse i belzutifan-vs. everolimus-gruppen ved FA (21,8 mdr. (95% CI: 17,4; 25,8) vs. 18,1 mdr. (95% CI: 14,2; 23,9), HR=0,94 (95% CI: 0,74; 1,21, p=0,32554)(4). Median OS var således længere i belzutifan-gruppen sammenlignet med everolimus-gruppen i EMA-populationen. Forskellen på 3,7 mdr. er klinisk relevant, men ikke statistisk signifikant. Kurverne skiller efter ca. 12 måneder og fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for belzutifan-gruppen. Udviklingen af HR over tid var 0,87-0,94 (4, 23). Ved 18 måneder ses i belzutifan-gruppen en OS-rate på 55,3% (95% CI: 47,9; 62,1), mens der i everolimus-gruppen var en OS-rate på 50,5% (95% CI: 43,1; 57,5) (se Figur x). Dette resulterer i en absolut forskel på OS raterne ved 18 måneder på 4,8% (4). OS-raterne for EMA-populationen ved 6, 12, 18, 24 og 36 mdr. kan ses i Tabel v nedenfor.



Figur x. Kaplan-Meier kurve for overall survival (OS) i EMA-populationen

Tabel v. OS rater for EMA-populationen (FA)

	Belzutifan N=188	Everolimus N=182
Antal OS events (%)	128 (68,1)	125 (68,7)
Median OS (95% CI) i måneder	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
HR (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21, p=0,32554)	
OS rate ved måned 6 (%) (95% CI)	80,9 (74,5; 85,8)	80,2 (73,7; 85,3)
OS rate ved måned 12 (%) (95% CI)	66,5 (59,3; 72,7)	64,3 (56,9; 70,8)
OS rate ved måned 18 (%) (95% CI)	55,3 (47,9; 62,1)	50,5 (43,1; 57,5)
OS rate ved måned 24 (%) (95% CI)	46,3 (39,0; 53,2)	42,9 (35,6; 49,9)
OS rate ved måned 36 (%) (95% CI)	32,0 (25,2; 38,9)	29,7 (22,8; 36,9)

Sekundære endepunkter

Objektive responsrater (ORR)

ITT-populationen

Det vigtigste sekundære endepunkt i studiet var ORR. Ved IA1 blev det prædefinerede succeskriterie for ORR nået. Dette var statistisk signifikant ift. den prædefinerede grænseværdi på p=0,001 for ITT-populationen. Derved var studiet positivt for ORR, og flere patienter responderede altså på belzutifan end på everolimus. ORR for ITT ved IA1 var 21,9% (95% CI: 17,8; 26,5) vs. 3,5% (95% CI: 1,9; 5,9) for belzutifan og everolimus hhv. Dette resulterer i en absolut forskel på 18,4% (95% CI: 14,0; 23,2, p<0,00001). Den absolutte forskel var stabil over tid, og var både ved IA2 og FA 19,2%, heraf 3,5% vs. 0% komplette respondere for alle tidspunkter (39).

EMA-populationen

For EMA-populationen var ORR ved IA1 24,1% (18,1; 30,8) for belzutifan-gruppen og 3,3% (1,2; 7,0) for everolimus-gruppen, hvoraf hhv. 2,7% og 0% var komplette respondere (4). Dette resulterede i en absolut forbedring in responsraten for patienter behandlet med belzutifan på 20,8% (14,3; 27,8, p<0,00001), se Figur xi (4). Ved IA2 var responsraterne 25,7% og 3,3% for belzutifan og everolimus, hhv., med en absolut forskel på 22,4% (39). Der foreligger ikke ORR for FA for EMA-populationen.

Treatment	N	Number of Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Everolimus	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Belzutifan	187	45	24.1 (18.1, 30.8)	20.8 (14.3, 27.8)	<0.00001
Everolimus	182	6	3.3 (1.2, 7.0)		

Responses are based on BICR per RECIST 1.1.
[a] Based on Miettinen & Nurminen method
[b] **Nominal** one-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Figur xi. Objektive responsrater (ORR) for EMA-populationen ved IA1

Det er værd at bemærke, at for patienter, der kun havde modtaget immunterapi og en VEGFR-TKI, var responsraterne 19,7% og 3,7%, og der ses altså ikke nævneværdig forskel på responsrater ift. om patienterne har fået en eller flere VEGFR-TKI'er (39). Disse data foreligger kun for IA2.

Varighed af respons (Duration of Response; DOR)

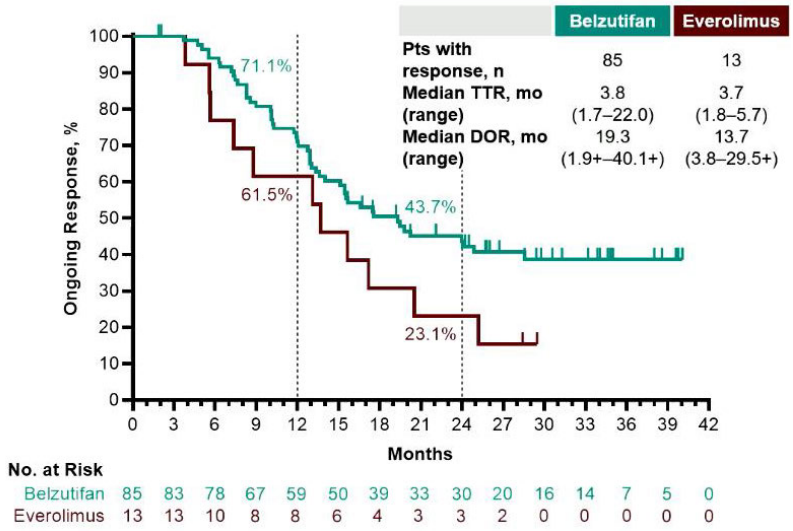
En afgørende forskel for patienterne i studiet afspejlede sig i varigheden af opnåede respons samt behandlingslængde. Den mediane responsvarighed for patienter behandlet med belzutifan blev ikke nået (NR: range 1,9+; 23,1+), hvor "+"'erne angiver at patienterne stadig er i respons. For everolimus var medianen for responsvarighed 17,2 mdr. (range 3,8; 17,2). Data beror sig på hhv. 45 og 6 patienter med respons i hhv. belzutifan- og everolimus-gruppen (se Figur xii).

	Belzutifan (N=187)	Everolimus (N=182)
Number of participants with response[a]	45	6
Time to Response (months)		
Mean (SD)	4.7 (3.8)	3.1 (1.4)
Median (Range)	3.7 (1.7-16.6)	3.0 (1.8-5.4)
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	NR (1.9+ - 23.1+)	17.2 (3.8 - 17.2)
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	35 (90.2)	4 (66.7)
≥9 months	23 (81.6)	2 (66.7)
≥12 months	14 (72.0)	2 (66.7)
≥15 months	8 (66.4)	1 (66.7)
≥18 months	4 (58.1)	0 (NR)
≥21 months	2 (58.1)	0 (NR)

[a] Includes participants with confirmed complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Figur xii. Responsvarighed for EMA-populationen ved IA1

For ITT populationen var den mediane responsvarighed 19,3 mdr. (range 1,9+; 40,1+) og 13,7 mdr. (range 3,8; 29,5+) for belzutifan og everolimus hhv. (3). Data beror på hhv. 85 og 13 respondere (se Figur xiii) (3). Overordnet understøttes billedet af flere respondere med længere responser for belzutifan vs. everolimus.



Figur xiii. Responsvarighed for ITT-populationen ved FA

Tid til objektivt respons var 3,7 mdr. for belzutifan (1,7; 16,6) og 3,0 (1,8; 5,4) for everolimus-gruppen. For ITT-populationen er de tilsvarende værdier hhv. 3,8 og 3,7 mdr. (4).

Den mediane tid i behandling (DoT) var 7,6 mdr. (0,1; 35,8) og 3,9 mdr. (0,0; 33,2) i hhv. belzutifan- og everolimus-gruppen. Dette understøtter at patienter behandlet med belzutifan havde en længere klinisk effekt end patienter behandlet med everolimus (23). Disse data foreligger kun for ITT-populationen ved IA1.

Efterfølgende behandlinger (ITT-populationen)

Flere patienter i everolimus-gruppen modtog efterfølgende behandling end i belzutifan-gruppen (64,5% vs. 47,3%) (se Figur xivFigur xiv). Fordelingen blandt de patienter, der modtog efterfølgende behandling, var ligeligt fordelt mellem grupperne med den undtagelse at flere patienter i belzutifan-gruppen modtog everolimus. Hovedparten af patienterne i everolimus-gruppen, der modtog efterfølgende everolimus modtog det i kombination med andre behandlinger, primært belzutifan.

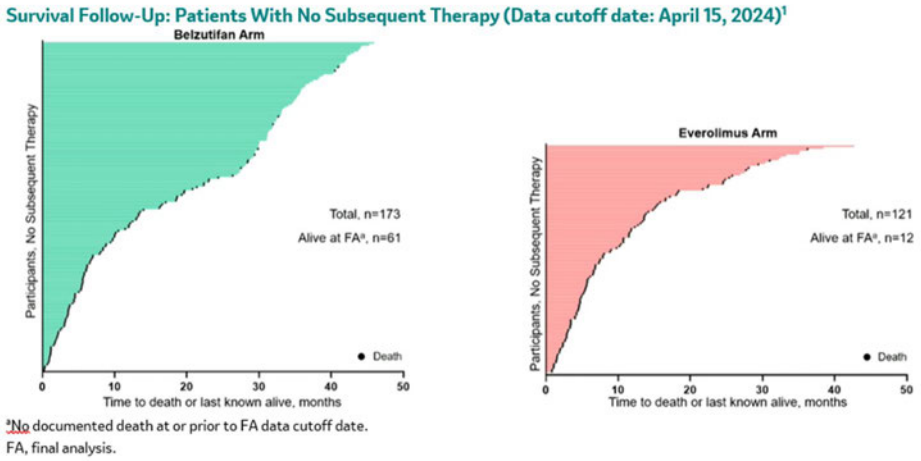
Figur xiv

Subsequent Therapy—no. (%)*	Belzutifan (N = 374)		Everolimus (N = 372)	
	N (% of total)	% of subsequently treated patients	N (% of total)	% of subsequently treated patients
Any	177 (47.3)	100	240 (64.5)	100
Cabozantinib	66 (17.6)	37	89 (23.9)	37
Everolimus	70 (18.7)	40	47 (12.6)	20
Lenvatinib	45 (12.0)	25	61 (16.4)	25
Axitinib	41 (11.0)	23	59 (15.9)	25
Sunitinib	20 (5.3)	11	25 (6.7)	10
Nivolumab	15 (4.0)	8	20 (5.4)	8
Pembrolizumab	13 (3.5)	7	19 (5.1)	8
Tivozanib	7 (1.9)	4	19 (5.1)	8

*Participants were counted once in each applicable row.

Figur xiv. Efterfølgende behandlinger (≥5%) i hver gruppe ITT-populationen ved IA2

Der var hhv. 2 (1,1%) og 8 (4,4%) i belzutifan- og everolimusgruppen der modtog belzutifan som efterfølgende behandling (i EMA populationen). Der var desuden flere patienter i belzutifan- end everolimus-gruppen, der ikke modtog efterfølgende behandlinger, 197 (52,7%) vs. 132 (35,5%) (3, 35). Patienterne i belzutifangruppen, der ikke modtog efterfølgende behandling, havde bedre overlevelse sammenlignet med patienterne i everolimus-gruppen (61 (35%) i live i belzutifangruppen mod 12 (10%) i everolimus-gruppen). Det skal understreges at dette var en posthoc analyse, se Figur xv.



Figur xv. Overlevelse hos patienter der ikke modtog efterfølgende behandlinger i ITT-populationen ved FA.

Sammenfattende kan det konkluderes, at behandling med belzutifan af mRCC patienter efter immunterapi og mindst to VEFGR-TKI-behandlinger forlænger den progressionsfri overlevelse og øger antallet af respondere, herunder komplette respondere, sammenlignet med everolimus. Samtidigt forbedres belzutifan-behandlede patienters livskvalitet og de har færre og mere håndterbare bivirkninger end patienter behandlet med everolimus (beskrives nedenfor). Sidst kan det konkluderes, at der er stor overensstemmelse mellem effekten i EMA- og ITT-populationerne, hvilket er en fordel da den statistiske analyseplan for primære og sekundære endepunkter beror på ITT-populationen (se tabel i Appendix B sammenholdt data fra ITT- og EMA-populationen).

7. Komparative analyser af effekt

Ikke relevant, da analysen baserer sig på LITESPARK-005 studiet.

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

NA

7.1.2 Syntesemetode

NA

7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af belzutifan vs. everolimus

Effektmål	Belzutifan (N=182)	Everolimus (N=187)	Resultat
OS (FA)	Median: 21,8 mdr (95 % CI: 17,4;25,8)	Median: 18,1 måneder (95 % CI: 14,2;23,9)	Forskel: 3,7 måneder HR: 0,94 (95 % CI: 0,74; 1,21)
PFS (IA2)	Median: 4,6 mdr (95 % CI: 3,5;7,3)	Median: 5,4 måneder (95 % CI: 3,8;6,5)	Forskel: -0,8måneder HR: 0,73 (95 % CI: 0,57; 0,93)
ORR (IA1)	24,1% (95% CI: 18,1; 30,8)	3,3% (95% CI: 1,2; 7,0)	Absolut forskel: 20,8% (95% CI: 14,3; 27,7)

7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål]

N/A

8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

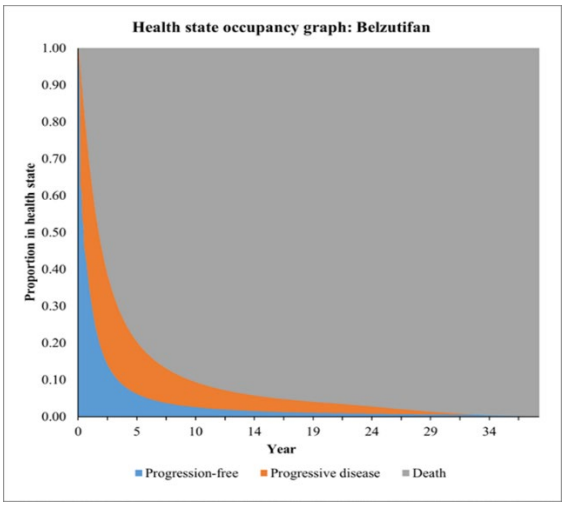
PFS og OS kurverne blev modelleret uafhængigt af hinanden, og der blev derfor lagt en begrænsning ned over OS kurverne, hvor PFS ≤ OS for at sikre, at der ikke var ophold i negative helbredsstadier. Som i standardanalyser med time-to-event endepunkter kunne patienter kun bevæge sig progressivt gennem helbredsstadierne, og de kunne dermed ikke forbedre deres stadie og gå fra det progredierede stadie til det progressionsfri stadie. OS blev justeret for hver cyklus, så dødeligheden blandt patienterne var lig med eller større end den forventede dødelighed af den generelle befolkning. Halv-cyklus korrektion blev foretaget, da patienter kan bevæge sig mellem helbredsstadier kontinuerligt til hvert et tidspunkt i løbet af en cyklus og ikke udelukkende i starten eller slutningen af en cyklus.

For hver behandlingsarm estimerede modellen tid i det progressionfri stadie, det progredierede stadie og dødsstadiet baseret på arealet under kurven (Tabel vi). Tiden i hvert helbredsstadie er vist i Figur xvi for belzutifan og i Figur xvii for everolimus.

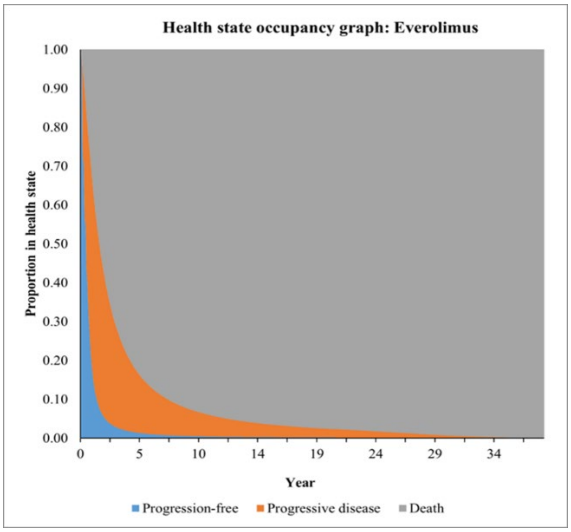
Tabel vi. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model.

Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference

Progressionfri	Progredieret sygdom	Baseret på estimering af PFS-kurverne	LITESPARK-005 (data *cut-off*: 15 april 2024)
Progredieret sygdom	Død	Baseret på estimering af OS-kurverne	LITESPARK-005 (data *cut-off*: 15 april 2024)



Figur xvi. Graf over tid i helbredsstadierne for patienter i belzutifan behandling



Figur xvii. Graf over tid i helbredsstadierne for patienter i everolimus behandling

8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

Data fra LITESPARK-005 blev benyttet til at estimere de kliniske parametre i modellen, herunder OS og PFS, for både belzutifan og everolimus. For at benytte area-under-the-curve (AUC) partitioned survival metoden blev NICE Decision Support Unit (DSU) vejledning fulgt for at identificere base-case parametriske modeller for OS og PFS (44).

Ekstrapoleringen af effekten blev udført ved brug af statistikprogrammet R. Følgende trin blev udført:

1. Antagelsen om proportionale hazarder blev testet for at vurdere, om de statistiske modeller for hhv. OS og PFS skulle modelleres separat eller samlet for de to behandlingsarme. Konkret blev følgende testet:
    a. En statistisk test for proportionale hazarder.
    b. Kumulerede hazard plots, log kumulerede hazard plots og Schoenfelds residual plots samt visuel vurdering af om data fra LITESPARK-005 indikerede proportionale hazarder mellem de to behandlingsarme.
2. Et omfattende udvalg af poolede parametriske overlevelsesmodeller blev undersøgt:
    a. Først blev data fra begge arme benyttet i samme model, hvor forskellige proportionale hazard parametriske modeller (f.eks. eskponential, Weibull, Gompertz) blev sammenlignet. Hvis der ikke var evidens for uproportionale hazarder, eller hvis evidensen var inkonklusiv, blev en pooled parametrisk model vurderet at være passende.
    b. Hvis der var evidens for uproportionale hazarder blev uafhængige parametriske modeller fittet til hver behandlingsarm i stedet for. Modellerne inkluderede eksponential, Weibull, Gompertz, log-logistisk, generaliseret gamma distribuering og gamma distribuering.
    c. Jf. DSU's vejledning blev samme parametriske model anvendt til hver behandlingsarm, selvom de blev fittet i to separate modeller.
3. Både goodness-of-fit statistik (*Akaike information criterion* (AIC) og *Bayesian information criterion* (BIC)) og visuel inspektion blev anvendt til at vurdere overensstemmelsen mellem de prædikterede og de observerede OS- og PFS-kurver i tidsperioden for det kliniske forsøg.

Hvis en enkelt parametrisk kurve ikke visuelt var i overensstemmelse med de observerede KM-kurver, blev en stykvis tilgang anvendt til at modellere OS og PFS (45). Den stykvise tilgang benyttede de observerede KM-kurver indtil en specificeret tid, efterfulgt af en parametrisk model tilpasset til KM-kurven efter tid *t*. Tilpassede parametriske kurver for OS og PFS blev benyttet til at ekstrapolere effekten ud over det kliniske forsøgs tidsperiode.

Eksterne datakilder var ikke tilgængelige til at validere langvarige OS- eller PFS-ekstrapoleringer i modellen. I modsætning til LITESPARK-005 har tidligere kliniske forsøg og real-world-evidence (RWE) studier inden for behandling af avanceret RCC ikke haft fokus på patienter, der progredierer efter både PD-(L)1-hæmmer og VEGF-hæmmere. Derfor kunne tidligere kliniske forsøg eller RWE-studier ikke anvendes til at validere langvarige OS-ekstrapoleringer for everolimus. Valget for den parametriske distribuering for OS og PFS i base-case analysen blev derfor taget på baggrund af interne valideringer baseret på observerede data fra LITESPARK-005, herunder baseret på test for proportionale hazarder, goodness-of-fit statistik og visuel inspektion, som beskrevet ovenfor. Det er en begrænsning, at vi ikke har kunnet validere ekstrapoleringerne ved

eksterne data. Begrænsningen formindskes dog af, at data for OS og PFS i everolimus-armen i LITESPARK-005 er tilgængelige med lang follow-up (214 uger), hvilket reducerer usikkerheden for OS- og PFS-ekstrapoleringerne ud over forsøgsperioden.

Appendix D præsenterer parameterestimater, goodness-of-fit statistikker og effektvalideringsfigurer for de parametriske modeller tilpasset PFS og OS i både belzutifan- og everolimus-armen. Parameterestimaterne for hver funktionel form svarer til de parametre, der er oplistet i Tabel vii nedenfor.

Tabel vii. Parametre for hver funktionel form.

Funktionel form	A	B	C
Eksponentiel	Log (rate)	-	-
Weibull	Log (scale)	Log (shape)	-
Log-logistisk	Log (scale)	Log (shape)	-
Log-normal	Meanlog	Log (sdlog)	-
Gompertz	Shape	Log (rate)	-
Gamma	Log (shape)	Log (rate)	-
Generalized Gamma	Mu	Log (sigma)	Q

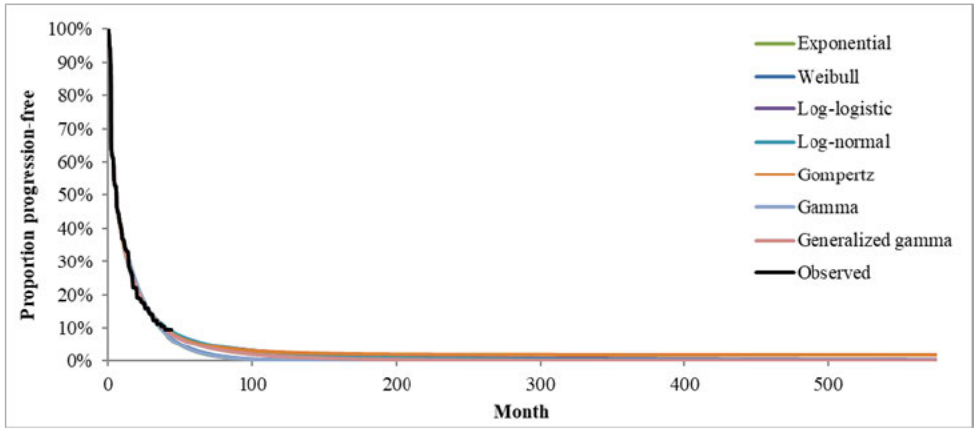
8.1.1.1 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS)

Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af progressionsfri overlevelse

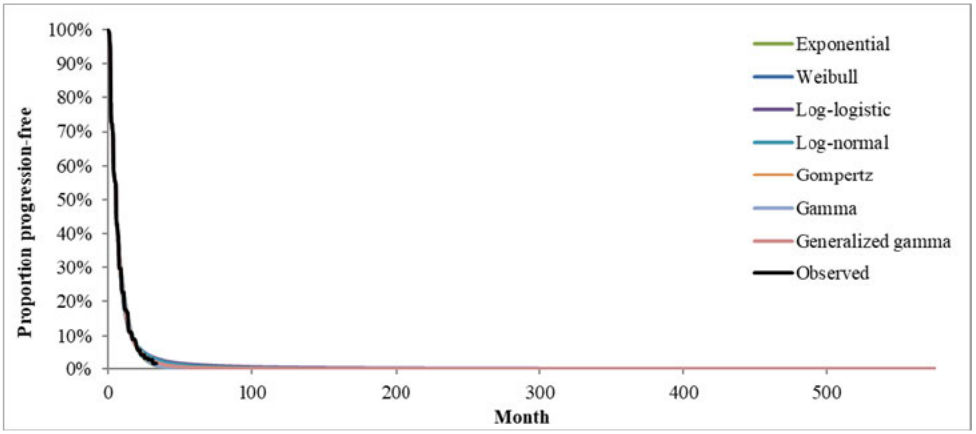
Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	LITESPARK-005
Model	Syv forskellige stykvis parametriske funktioner blev undersøgt for bedste fit
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Antagelsen om proportionale hazarder blev afvist på baggrund af statistisk testning
Funktion med bedste AIC fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Generaliseret gamma
Funktion med bedste BIC fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Eksponentiel
Funktion med bedste visuelle fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	NA
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	Ekstern datavalidering blev ikke benyttet pga. databegrænsninger (se afsnit 8.1).
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	NA
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Justering af baggrundsdødelighed med data fra Danmarks Statistik	Ja
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	Nej
Antagelser om aftagende effekt	Nej
Antagelser om kureringspunkt	Nej

Figur xviii og Figur xix viser plots over alle undersøgte ekstrapoleringsfunktioner for PFS for hhv. belzutifan og everolimus.



Figur xviii. Langvarig ekstrapolering af PFS: Belzutifan



Figur xix. Langvarig ekstrapolering af PFS: Everolimus

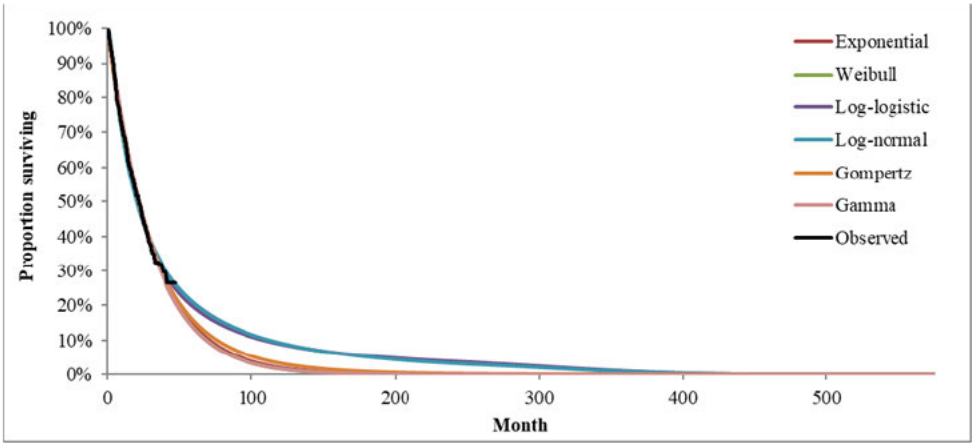
8.1.1.2 Ekstrapolering af overlevelse (OS)

Tabel viii. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af overlevelse (OS)

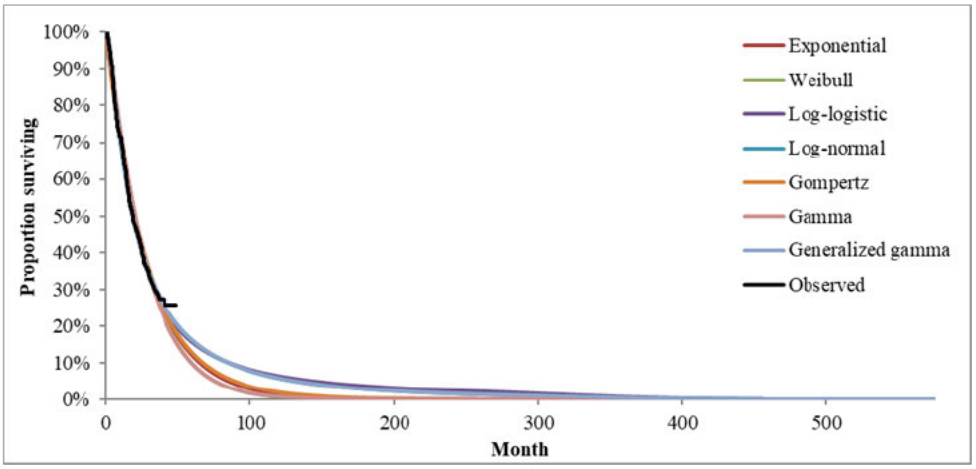
Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	LITESPARK-005
Model	Syv forskellige stykvis parametriske funktioner blev undersøgt for bedste fit.
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Antagelsen om proportionale hazarder blev afvist på baggrund af statistisk testning.
Funktion med bedste AIC fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste BIC fit	Belzutifan: Eksponentiel Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste visuelle fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	NA
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	Ekstern datavalidering blev ikke benyttet pga. databegrænsninger (se afsnit 8.1).
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	NA
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Justering af baggrundsdødelighed med data fra Danmarks Statistik	Ja
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	Nej
Antagelser om aftagende effekt	Nej
Antagelser om kureringspunkt	Nej

Figur xx og Figur xxi viser plots over alle undersøgte ekstrapoleringsfunktioner for OS for hhv. belzutifan og everolimus.



Figur xx. Langvarig ekstrapolering af OS: Belzutifan



Figur xxi. Langvarig ekstrapolering af OS: Everolimus

8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

Transitionssandsynligheder blev ikke anvendt i modellen. I afsnit 8.1 indgår figurer over tiden i de tre helbredsstadier for belzutifan og everolimus i modellen.

Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
NA			

8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

NA

8.3 Modelleringseffekter af efterfølgende behandlinger

Den kliniske effekt af efterfølgende behandlinger er ikke modelleret i analysen. Længden af hver efterfølgende behandling er estimeret ud fra den gennemsnitlige behandlingslængde for den respektive efterfølgende behandling i LITESPARK-005, der er benyttet til at estimere omkostningerne forbundet med efterfølgende behandlinger (se afsnit 11.6).

8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

NA

8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier

For belzutifan og everolimus blev andelen af patienter, der forblev i behandling, modelleret ved brug af parametriske kurver tilpasset til patient-data for tid til behandlingsstop fra LITESPARK-005. Modelleringen resulterede i estimaterne præsenteret i Tabel 14.

Tabel 14. Estimater i modellen

	Modelleret gennemsnit (reference i Excel)	Modelleret median (reference i Excel)	Observeret median fra LITESPARK-005
Belzutifan (PFS)	18,27 måneder (celle O22 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,75 måneder (celle O21 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,6 måneder

	Modelleret gennemsnit (reference i Excel)	Modelleret median (reference i Excel)	Observeret median fra LITESPARK-005
Belzutifan (OS)	45,08 måneder (celle P22 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	20,24 måneder (celle P21 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	21,4 måneder
Everolimus (PFS)	9,12 måneder (celle O24 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,75 måneder (celle O23 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,6 måneder
Everolimus (OS)	37,87 måneder (celle P24 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	18,63 måneder (celle P23 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	18,1 måneder

Tabel 15 angiver den modellerede gennemsnitlige behandlingslænge og -tid i modellens helbredsstadier baseret på ToT. Behandlingsophørsrater for begge arme blev estimeret på baggrund af parametriske modeller. De parametriske modeller blev tilpasset de observerede data for behandlingsstop i LITESPARK-005 (data *cut-off*: 15. april 2024) for at vurdere deres fit. Den bedste parametriske model til at modellere ekstrapoleringen af ToT-kurven i både belzutifan- og everolimus-armen blev vurderet til at være log-normal på baggrund af AIC og BIC. ToT-kurverne blev desuden begrænset i forhold til PFS-kurverne, så en patient ikke modtager behandling ved sygdomsprogression.

Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Progressionsfri overlevelse [måneder]	Progredieret sygdom [måneder]	Overlevelse [måneder]
Belzutifan	18,09	18,27	26,81	405,91
Everolimus	7,69	9,12	28,76	413,12

9. Sikkerhed

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

Sikkerhedsdata er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT)* populationen fra EMA-populationen i LITESPARK-005.I APaT indgår patienterne i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog mindst én dosis af. Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. april 2024.

Uønskede hændelser (*adverse events*) er i studieprotokollen defineret som *'any untoward medical occurrence in a clinical study participant, temporally associated with the use of study intervention, whether or not considered related to the study intervention'*. Progression af sygdommen er ikke en uønsket hændelse. Bivirkninger *(drug-related adverse events)* er uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen.

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser). Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald.

I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i APaT EMA-populationen i LITESPARK-005 samt antal patienter med ≥1 af disse. Fra Appendix E ses, at de hyppigste alvorlige uønskede hændelser belzutifan-gruppen er anæmi, pneumoni og hypoxi (5).

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i LITESPARK-005, endelig analyse data *cut-off* 15. april 2024.

	Belzutifan (N=186) (5)	Everolimus (N=177) (5)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	[redacted]	[redacted]	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	185 (99,5)	175 (98,8)	0,6 (-2,0; 3,5)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	[redacted]	[redacted]	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	83 (44,6)	69 (39,0)	5,6 (-4,5; 15,7)
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	[redacted]	[redacted]	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser§, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Antal bivirkninger, n	[redacted]	[redacted]	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	29 (15,6)	24 (13,6)	2,0 (-5,4; 9,4)
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Belzutifan (N=186) (5)	Everolimus (N=177) (5)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	13 (7,0)	25 (14,1)	-7,1 (-13,8, -0,9)

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til ICH's komplette definition).

Som det fremgår af Tabel 16 var raten af uønskede hændelser og bivirkninger i belzutifan-gruppen generelt sammenlignelig med raten i everolimus-gruppen, og der blev ikke observeret nogle nye/ikke-kendte uønskede hændelser eller bivirkninger.

Der blev dog observeret en smule flere alvorlige uønskede hændelser i belzutifan-gruppen sammenlignet med everolimus-gruppen (44,6% vs. 39,0%). Modsat var der flere patienter i everolimus-gruppen, der ophørte behandling uanset årsag sammenlignet med belzutifan-gruppen [redacted] Dette galt ligeledes ved ophør pga. uønskede hændelser (14,1% vs. 7,0%) (5).

Af Tabel 17 fremgår det, at pneumoni, og hypoxi er de eneste alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos 5% eller flere af patienterne i én af grupperne. Oplysningerne stammer fra den endelige analyse med data *cut-off* 15. april 2024 (5). Hypoxi forekommer kun i belzutifan-gruppen. Af EPAR'en fremgår det, at 70,4% af patienterne blev behandlet med supplerende oxygen, samt at størstedelen af hypoxi-tilfældene blev behandlet og helbredt (81,5% i belzutifan-gruppen) (4). Derudover forekom anæmi hos 4,8% af patienterne i belzutifan-gruppen og 2,3% af patienterne i everolimus-gruppen (se Appendix E). Ifølge EPAR'en blev anæmi-tilfældene behandlet vellykket i omkring halvdelen af tilfældene (4).

Der var ikke nævneværdige forskelle mellem sikkerhedsdata for hhv. EMA og ITT-populationen (4). Sammenfattende er sikkerhedsprofilen for belzutifan mere tolerabel end for everolimus.

Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser i LITESPARK-005, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne

Uønskede hændelser	Belzutifan (N=186)		Everolimus (N=177)	
Uønsket hændelse, n (%)	**Antal patienter med uønskede hændelser**	**Antal uønskede hændelser**	**Antal patienter med uønskede hændelser**	**Antal uønskede hændelser**
Pneumoni	8 (4,3%)	10	11 (6,2%)	11
Hypoxi	19 (10,2%)	20	0 (0,0%)	0

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller

vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til ICH's komplette definition).

Inklusionen af specifikke uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model er baseret på en kombination af frekvens og alvorlighed af hvert event. Tabel 18 opsummerer de uønskede hændelser fordelt på behandlingsarm baseret på data fra LITESPARK-005, hvorfra uønskede hændelser med en alvorlighedsgrad på ≥3 er inkluderet. Omkostninger og disutilities blev inkluderet for hver behandlingsarm som engangsbeløb i begyndelsen af cyklus 0. Kun uønskede hændelser med en alvorlighedsgrad på ≥3 og en frekvens på mindst 5% i en eller begge behandlingsarme blev inkluderet i modellen.

Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Belzutifan (intervention)	Everolimus (komparator)		
Uønsket hændelse, n (%)	**Frekvens anvendt i den sundheds-økonomiske model for intervention**	**Frekvens anvendt i den sundheds-økonomiske model for komparator**	**Kilde**	**Begrundelse**
Anæmi	33,3%	18,6%	LITESPARK-005	Observeret under klinisk forsøg (grad ≥3)
Hyperglykæmi	0,8%	5,6%	LITESPARK-005	
Hypertriglyceridæmi	0,0%	5,0%	LITESPARK-005	
Hypoxi	10,8%	1,1%	LITESPARK-005	
Pneumoni	5,1%	4,4%	LITESPARK-005	

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Der er ikke anvendt sikkerhedsdata fra ekstern litteratur i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end 5 % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkono-miske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkono-miske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
NA								

10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EuroQoL(EQ)-5D-5L	LITESPARK-005 (EMA populationens PRO FAS-population)	Instrumentet anvendes både til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet og til at beregne nytteværdier
FKSI-DRS	LITESPARK-005 (ITT populationens PRO FAS-population)	Instrumentet anvendes til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet
EORTC-QLQ-C30	LITESPARK-005 (ITT populationens PRO FAS-population)	Instrumentet anvendes til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Vi præsenterer data på EQ-5D-5L, da det er det eneste parameter for livskvalitet, der indgår i den sundhedsøkonomiske model, og samtidig eneste livskvalitetsanalyse udført for EMA-populationen. For at understøtte den overordnede konklusion vedr. generel livskvalitet i studiet anføres også en kort opsummering af livskvalitet målt ved FKSRI-DRS samt EORTC-QLQ-C30, som var en del af den forudbestemte statistiske plan. Disse er kun analyseret på ITT-populationen.

10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

Den prædefinerede statistiske analyseplan for de sekundære endepunkter/ livskvalitetsmålinger i LITESPARK-005 bestod dels af bekræftet tid til forværring (Time To Deterioration, TTD) samt gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 17 (6).

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet, som desuden bruges til at beregne *"health utilities"*, der anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser (46). De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: *mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort og anxiety/depression*. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en gradueret (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. Dette instrument har været anvendt i vid udstrækning i kliniske studier indenfor kræft, og publicerede data fra disse studier bekræfter instrumentets validitet og pålidelighed (47). EQ-5D-5L blev anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias.

FKSI-DRS er et specifikt livskvalitetsinstrument designet til at vurdere selvrapporterede symptomer og livskvalitet specifikt hos patienter med nyrekræft. Spørgeskemaet fokuserer på patientens fysiske, følelsesmæssige og sociale aspekter. FKSI-DRS måles på en score, der rangerer fra 0-36, hvor højere scorer repræsenterer bedre sygdomsstatus.

EORTC-QLQ-C30 er et generisk livskvalitetsinstrument. Det er et vidt udbredt og anerkendt instrument til at vurdere livskvalitet for kræftpatienter. Spørgeskemaet er ligeledes selvrapporteret, og fokuserer på patientens fysiske, emotionelle og sociale funktion samt symptomer. EORTC-QLQ-C30 instrumentet består af 30 spørgsmål, der rangeres på en score fra 0-100, hvor højere scorer indikerer hhv. bedre livskvalitet eller færre symptomer.

10.1.2 Dataindsamling

I begge grupper blev helbredsrelaterede livskvalitets-data (EQ-5D-5L, FKSRI-DRS samt EORTC-QLQ-C30) indsamlet på dag 1 i uge 1 (baseline), 3, 5 og 9, derefter hver fjerde uge, ved afslutning af behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling (5). Den ændring fra baseline blev målt i uge 17, som var det seneste måletidspunkt, der opfyldte det prædefinerede krav om mindst 60% deltagere tilbage i PRO FAS-populationen og >80% af disse, der udfyldte livskvalitetsmålingerne.

I Tabel 21 ses antal patienter, for hvem der mangler EQ-5D-5L-data ved baseline, første måling (uge 3) og uge 17, fordi de er udgået af studiet (*'missing by design'*) eller af andre årsager (*'non-completers'*). I Appendix F kan en tabel for alle EQ-5D-5L-data-indsamlingstidspunkterne samt manglende data og fuldførelse for FKSRI-DRS og EORTC-QLQ-C30 ses (5, 6). Appendix F indeholder desuden tabeller over baseline karakteristika for patienter med en tilgængelig EQ-5D-score ved uge 17, patienter med manglende værdier ved uge 17 og patienter, der ikke fuldførte spørgeskemaet i uge 17.

Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse

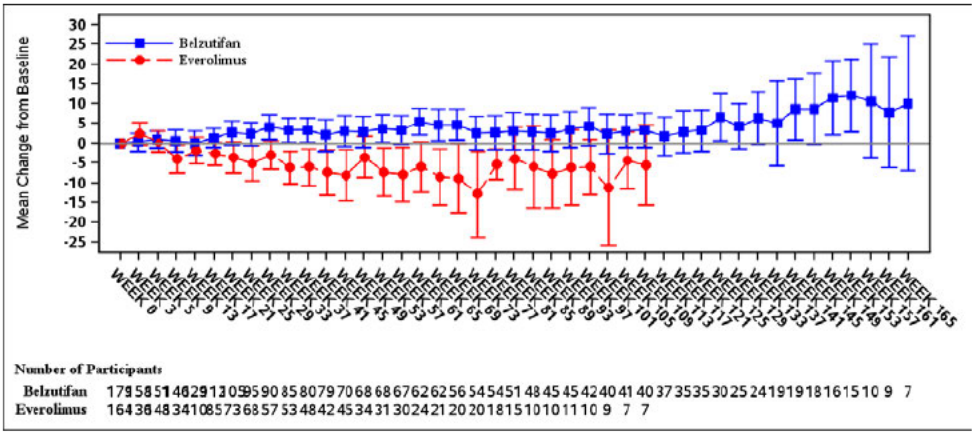
Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	Belzutifan: 182 SoC: 174	Belzutifan: 0 (0%) SoC: 0 (0%)	Belzutifan: 182 (100%) SoC: 174 (100%)	Belzutifan: 179 (98,4%) SoC: 164 (94,3%)
Uge 3	Belzutifan: 182 SoC: 174	Belzutifan: 1 (0,5%) SoC: 1 (0,6%)	Belzutifan: 181 (99,5%) SoC: 173 (99,4%)	Belzutifan: 159 (87,8%) SoC: 173 (82,7%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 17	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 55 (30,2%) SoC: 74 (42,5%)	Belzutifan: 127 (69,8%) SoC: 100 (57,5%)	Belzutifan: 113 (89,0%) SoC: 92 (92,0%)

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Data er opgjort for EMA-populationens (EQ-5D-5L) og ITT-populationens (FKSR-DRS samt EORTC-QLQ-C30) PRO FAS-population (patienter med mindst én livskvalitetsmåling, der har modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen).

I Figur xxii herunder kan den gennemsnitlige ændring med 95% konfidensintervaller for EQ-5D-scoren fra baseline og ved de forskellige opfølgningstidspunkter for både belzutifan og everolimus ses. Ændringen fra baseline er beregnet som CHG = AVAL – BASE, hvor AVAL udgøres af den observerede EQ-5D-score ved et givent opfølgningstidspunkt, mens BASE er baseline scoren (5). Det empiriske gennemsnit er for hvert opfølgningstidspunkt beregnet baseret på tilgængelige EQ-5D-scorer på det givne opfølgningstidspunkt. En patient, der besvarer spørgeskemaet fra baseline til uge 13, ikke besvarer det i uge 17, men besvarer det igen fra uge 21, vil dermed bidrage med en EQ-5D-score til beregning af det empiriske gennemsnit fra baseline til og med uge 13 og herefter igen fra uge 21.

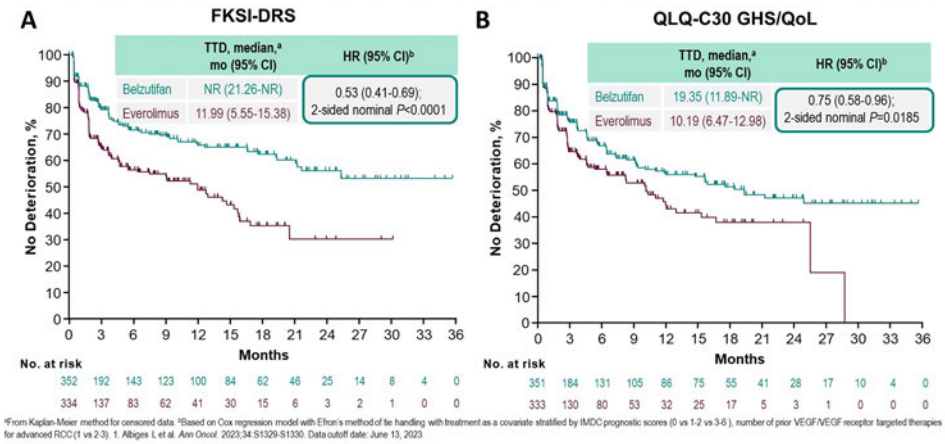


Figur xxii. [redacted]

Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet i LITESPARK-005

	Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
	N	Least squares mean (95 % CI)	N	Least squares mean (95 % CI)	Ændring i least squares mean (95 % CI) p-værdi
EQ-5D-5L (5)					
Ændring fra baseline til uge 17	180	[redacted]	173	[redacted]	[redacted]
FKSI-DRS (6)					
Ændring fra baseline til uge 17	363	-0,17 (95% CI: -0,70; 0,36)	353	-1,62 (95% CI: -2,17; -1,06)	1,45 (95% CI: 0,7; 2,19) p-værdi 0,0002
EORTC-QLQ-C30 Global Health Score (GHS)/Quality of Life (QoL) (6)					
Ændring fra baseline til uge 17	363	0,28 (95% CI: -1,98; 2,53)	353	-6,11 (95% CI: -8,51; -3,70)	6,38 (95% CI: 3,21; 9,55) p-værdi <0,0001

Tabel 22 opsummerer resultaterne af analyserne af ændringer fra baseline til uge 17 for hhv. EQ-5D, FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30. For EQ-5D var der i belzutifan-gruppen ikke observeret nogen statistisk signifikant ændring i livskvalitet mellem uge 17 og baseline [redacted] Modsat var der i everolimus-gruppen en signifikant forringelse af livskvaliteten med en lavere EQ-5D-score [redacted] Forskellen mellem de to grupper var [redacted] hvilket indikerer en trend imod højere livskvalitet i belzutifan-gruppen sammenlignet med everolimus, om end dette ikke var statistisk signifikant. For FKSI-DRS var der en statistisk signifikant forskel i ændring fra baseline til uge 17, der understøttede bedre livskvalitet i belzutifan- sammenlignet med everolimus-gruppen. Dette blev også underbygget af EORTC-QLQ-C30 analysen, hvor der blev ikke observeret nogen ændring i livskvaliteten hos belzutifan-gruppen, men livskvaliteten for patienterne, der modtog everolimus, blev forringet. Der blev observeret en statistisk signifikant forskel mellem de to grupper på 6,38 (95% CI: 3,21; 9,55). Figur xxiii viser resultaterne af FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30.



De lodrette markeringer på kurverne indikerer data, der er censureret ved den sidst tilgængelige vurdering, hvis deltageren stadig var i behandling, eller trak sig fra forsøget uden forværring af symptomerne i henhold til FKSI-DRS eller EORTC QLQ-C30 GHS/QoL score, hhv. Forværring var defineret ved en ændring fra baseline på >3 points for FKSI-DRS samt >10 points for EORTC-QLQ-C30 GHS/QoL, og denne ændring skulle bekræftes ved næste besøg for at tælle som forværring in analysen. Analysen blev foretaget ved IA2.

Figur xxiii. Tid til bekræftet forværring (TTD) af (A) sygdomsrelaterede symptomer (FKSI-DRS) samt (B) overordnet sundhedsstatus og livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 (6).

Mediantiden til bekræftet forværring af sygdomsrelaterede symptomer vurderet ved FKSI-DRS-scoren var ikke nået (95% CI: 21,26 mdr. til ikke nået) i belzutifan-gruppen og var 11,99 mdr. (95% CI: 5,55; 15,38) i everolimus-gruppen (HR=0,53; 95% CI 0,41; 0,69). Den mediane tid til bekræftet forringelse af livskvalitet vurderet ved EORTC QLQ-C30 global sundhedsstatus og livskvalitetsscore var hhv. 19,35 mdr. (95% CI: 11,89 til ikke nået) og 10,19 mdr. (95% CI 6,47; 12,98) i belzutifan- og everolimus-gruppen med en HR=0,75 (95% CI: 0,58; 0,96) (6).

Både tid til forværring samt ændring fra baseline til uge 17 for alle tre livskvalitetsinstrumenter understøtter en markant bedre livskvalitet for patienter behandlet med belzutifan sammenlignet med patienter, der er behandlet med everolimus.

10.1.4 Beregning af nytteværdier

Beregning af nytteværdier for helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model er baseret på deskriptive analyser af patient-level EQ-5D-5L data fra LITESPARK-005. Nytteværdier blev beregnet for følgende stadier baseret på gennemsnittet for alle patientbesøg med en måling af EQ-5D-5L for hvert af stadierne: progressionsfri (uden grad ≥3 uønsket hændelse), progressionsfri (med grad ≥3 uønsket hændelse) og progredieret sygdom.

EQ-5D-5L-data fra LITESPARK-005 blev anvendt til at estimere nytteværdier i henhold til de danske nytteværdier, der er beskrevet i Jensen et al. (2021) (48).

10.1.4.1 Mapping

N/A

10.1.5 Beregning af disutility-værdier

Den sundhedsøkonomiske model anvender et engangs-QALY-tab for uønskede hændelser i hver behandlingsarm. Dette er inkluderet ved modellens start. QALY-tabet er beregnet i hver arm som en funktion af: den behandlingsspecifikke risiko for uønskede hændelser; den gennemsnitlige varighed af hver uønsket hændelse per patient; og den estimerede disutility forbundet med en aktiv uønsket hændelse af grad ≥3 baseret på en analyse af EQ-5D-5L data fra LITESPARK-005. Disutility-værdien for en aktiv uønsket hændelse af grad ≥3 blev opnået ud fra en deskriptiv tilgang benyttet til at vurdere utility i hvert helbredsstadie. Konkret blev disutility-værdien beregnet ud fra forskellen i nytteværdien for patienter i det progressionsfri stadie uden en aktiv uønsket hændelse af grad ≥3 og nytteværdien for patienter i det progressionsfri stadie med en aktiv uønsket hændelse af grad ≥3.

10.1.6 Resultater af nytteværdier

Disutility forbundet med en uønsket hændelse i hvert helbredsstadie er præsenteret i Tabel 23. Samtidig er behandlingsspecifikke nytteværdier, herunder antal patienter og observationer som hver nytteværdi er baseret på præsenteret i Tabel ix.

Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) og disutility-værdier

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	0,861 (0,855; 0,867)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Progressionsfri (med aktiv uønsket hændelse af grad ≥3)	0,804 (0,793; 0,815)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Progredieret	0,796 (0,786; 0,807)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Uønsket hændelse af grad ≥3	-0,057 (-0,083; 0,031)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på forskellen mellem progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3) og progressionsfri (med aktiv uønsket hændelse af grad ≥3)

Tabel ix. Behandlingsspecifikke nytteværdier.

Behandling	Helbredsstadie	Antal patienter med non-missing EQ-5D score	Antal målinger med non-missing EQ-5D score	Gennemsnit (95% CI)
Belzutifan	Baseline	349	349	0,836 (0,816; 0,856)
	Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	285	2.703	0,868 (0,861; 0,875)
	Progredieret	249	1.332	0,803 (0,789; 0,816)
Everolimus	Baseline	331	331	0,829 (0,806; 0,852)
	Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	277	1.366	0,847 (0,836; 0,857)
	Progredieret	201	878	0,787 (0,770; 0,804)

Den økonomiske model anvender desuden disutilities relateret til aldring af populationen over tid. Konkret indeholder modellen disutility-værdier relateret til aldring fra en regressionsmodel baseret på Time Trade-Off data udarbejdet af Wittrup-Jensen et al. (2009) (49). For at inkludere den aldersrelaterede disutility i modellen blev hver alderskategori forbundet med en nytteværdi ved brug af en justeringsfaktor, hvor aldersgruppen 50-69 år blev anvendt som baseline, da gennemsnitsalderen for diagnose i behandlingsgruppen var 62,4 år i LITESPARK-005. Tabel x angiver aldersgruppernes nytteværdier og justeringsfaktorer.

Tabel x. Nytteværdier og justeringsfaktor for hver aldersgruppe.

Alder	Nytteværdi	Justeringsfaktor
18-29	0,871	1,065
30-39	0,848	1,037
40-59	0,834	1,020
50-69	0,818	1,000

70-79	0,812	0,993
80+	0,721	0,881

10.2 Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

N/A da nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model er baseret på LITESPARK-005.

10.2.1 Studiedesign

N/A

10.2.2 Dataindsamling

N/A

10.2.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A

10.2.4 Resultater for nytteværdier

N/A

Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
N/A				

Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
N/A				

11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

11.1 Lægemidler - intervention og komparator

Lægemiddelomkostninger per cyklus for hver modelarm blev beregnet i modellen som en funktion af listeprisen per enhed samt dosis for hvert behandlingsregime (Tabel 26). Vi har anvendt apotekernes indkøbspris (AIP) som pris på lægemidlerne i modellen (50).

Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
Belzutifan	120 mg	92,4%	En gang dagligt	Nej
Everolimus	10 mg	82,9%	En gang dagligt	Nej

11.2 Lægemidler - co-administration

N/A

11.3 Administrationsomkostninger

Da både belzutifan og everolimus administreres oralt, indeholder modellen ikke nogen administrationsomkostninger (Tabel 27).

Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
Oral administration	Daglig	0.00	NA	

11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

Enhedsomkostningerne for sygdomshåndtering ved behandlingsstart samt i det progressionsfrie og det progredierede sygdomsstadie er baseret på Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger samt de gældende DRG-takster (51, 52), og inputsne er valideret af dansk klinisk ekspert. Enhedsomkostningerne omfatter omkostninger for ambulante besøg (herunder ambulante konsultationer og sygeplejerskebesøg), CT-scanning uden kontrast og blodprøver. Enhedsomkostningen for blodprøver er fremskrevet til 2025 prisniveau ved brug af Danmarks Statistiks forbrugerprisindeks eksklusiv energi (53). Frekvensen af hvert ressourceinput er estimeret ud fra ekspertinput, og aktivitet, frekvens samt enhedsomkostning er angivet i Tabel 28.

Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
Ambulant konsultation – første besøg	Et besøg første uge	1.543,00	Interactive DRG: https://casemix360.solutions.iqvia.com/InteractiveProd DRG: 11MA98 (52)	Klinisk ekspertinput
Ambulant konsultation – follow-up	Hver 4. uge	1.543,00	Interactive DRG: https://casemix360.solutions.iqvia.com/InteractiveProd DRG: 11MA98 (52)	Klinisk ekspertinput
CT-scanning	Hver 3. måned	2.701,00	Interactive DRG: https://casemix360.solutions.iqvia.com/InteractiveProd DRG: 30PRO6 (52)	Klinisk ekspertinput
Blodprøve	Hver 4. uge	332,50	Medicinrådet (2024): Medicinrådets omkostningsanalyse vedr. Lægemidler til CLL-vers. 1.2 (54)	Klinisk ekspertinput

11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser blev beregnet som sumproduktet af de uønskede hændelsers enhedsomkostninger og risikoen for at opleve dem i hver behandlingsarm. Omkostningerne blev inkluderet som en engangsomkostning i begyndelsen af modellens tidshorisont. Omkostningerne forbundet med behandling af uønskede hændelser er baseret på DRG-taksten for den respektive hændelse (se Tabel 29) (52). Vi har udelukkende inkluderet uønskede hændelser med alvorlighedsstadie ≥3 og med en risiko på mindst 5% i en eller begge behandlingsarme baseret på en antagelse om, at disse uønskede hændelser vil resultere i en hospitalsindlæggelse.

Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

	DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
Anæmi	16MA98	2.208,00
Hyperglykæmi	10MA98	1.992,00
Hypertriglyceridæmi	11MA98	1.543,00

	DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
Hypoxi	23MA03	5.271,00
Pneumoni	04MA98	1.330,00

11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

Modellen estimerer også omkostningerne forbundet med efterfølgende behandlinger for patienter, der stopper på hhv. belzutifan og everolimus i løbet af modellens tidshorisont. Modellen indeholder følgende efterfølgende behandlinger: sunitinib, tivozanib og pazopanib for patienter i begge grupper samt everolimus for patienter i interventionsgruppen. For patienter i interventionsgruppen antages 50% at blive behandlet med everolimus og 50% med sunitinib som efterfølgende behandling. 100% af patienterne i komparatorgruppen antages at blive behandlet med sunitinib. For begge grupper gælder desuden, at 5% antages at få behandling med tivozanib og 5% med pazopanib. Antagelsen om mulige efterfølgende behandlinger samt andelen af patienter på hver efterfølgende behandling er baseret på ekspertudsagn. Omkostningerne forbundet med efterfølgende behandlinger blev inddraget som et engangsbeløb for nye patienter i det progredierede stadie i en cyklus.

For hver efterfølgende behandling blev omkostningen pr. lægemiddeladministration eller apoteksdispensering estimeret ud fra enhedsomkostningen for selve lægemidlet, doseringsplan og den relative dosisintensitet. Den relative dosisintensitet for den efterfølgende behandling blev baseret på rapporterede resultater fra kliniske forsøg blandt patienter med avanceret RCC, hvis resultaterne var tilgængelige (se modellens 'Raw_Drug Costs'-ark for referencer).

Tabel 30 opsummerer informationerne om de inkluderede lægemidler til efterfølgende behandling.

Tabel 30. Lægemidler ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
Everolimus	10 mg	82,9%	Dagligt	Nej
Sunitinib	50 mg	61,2%	Dagligt i fire uger, dernæst pause i to uger	Nej
Tivozanib	1,34 mg	94,0%	Dagligt i 3 uger, dernæst 1 uges pause	Nej
Pazopanib	800 mg	86,0%	Dagligt	Nej

11.7 Patientomkostninger

Patientomkostningerne udgøres i modellen af omkostninger forbundet med transport og patienttid brugt på konsultationer, blodprøver og CT-scanninger (55).

Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
Patienttid	Progressionsfri stadie (første cyklus): 0,79 time
	Progressionsfri stadie (efterfølgende cyklusser): 0,29 time
	Progredierede stadie (efterfølgende cyklusser): 0,29 time
Transport	Progressionsfri stadie (første cyklus): 1,33 time
	Progressionsfri stadie (efterfølgende cyklusser): 0,33 time
	Progredierede stadie (efterfølgende cyklusser): 0,33 time

11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulant rehabilitering og palliativ pleje)

For patienter, som transiterede til død, blev en engangsomkostning på 97.194,60 DKK for palliativ pleje inkluderet i modellen. Engangsomkostningen var baseret på et estimat fra Region Hovedstaden i 2021-prisniveau og fremskrevet til 2025 prisniveau (56).

12. Resultater

12.1 Oversigt over base case

Tabel 32. Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
Komparator	Everolimus
Modeltype	Partitioned survival model
Tidshorisont	37,6 år (livstid)
Behandlingslinje	3. og 4. linje
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L i LITESPARK-005 (5). Danske befolkningsvægte blev anvendt til at estimere nytteværdier (HSUV'er) (48).

Funktion	Beskrivelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Omkostninger til sygdomshåndtering Omkostninger ved uønskede hændelser Omkostninger for efterfølgende behandlinger Patientomkostninger (patienttid brugt på behandling og transport) Omkostninger forbundet med palliativ pleje
Dosering af lægemiddel	120 mg oralt en gang dagligt
Gennemsnitlig tid i behandling	Belzutifan: 18,09 måneder Everolimus: 7,69 måneder
Parametrisk funktion for PFS	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Parametrisk funktion for OS	Belzutifan: Log-logistisk Everolimust: Log-logistisk
Medtagelse af spild	Nej
Gennemsnitlig tid i models helbredstadier Progressionsfri sygdom	Belzutifan: 18,27 måneder Everolimus: 9,12 måneder
Progredieret sygdom	Belzutifan: 26,81 måneder Everolimus: 28,76 måneder
Død	Belzutifan: 405,91 måneder Everolimus: 413,12 måneder

12.1.1 Resultater base case- og alternativ aftalemodel

Resultaterne for den sundhedsøkonomiske analyse viser, at behandling med belzutifan er forbundet med langsommere sygdomsprogression og bedre overlevelse, når der sammenlignes med everolimus. Belzutifan-behandling er forbundet med 0,419 vundne leveår og 0,408 vundne QALY sammenlignet med everolimus – dette gælder i både base case-analysen og den alternative aftalemodel. Belzutifan er forbundet med øgede omkostninger, der primært skyldes højere lægemiddelomkostninger. Omkostningerne er dog lavere i den alternative aftalemodel ift. base-case analysen, [redacted]

[redacted] som progredierer inden for [redacted]. Dette medfører en besparelse på 193.158 kr. pr. patient. ICER'eren for belzutifan sammenlignet med everolimus er i base case-analysen 3.776.062 kr. pr. QALY, mens den i den alternative aftalemodel er 3.302.689 kr. pr. QALY. Dette giver en besparelse på 473.373 kr. pr. QALY. Tabel 33 viser resultaterne for base case analysen, mens disse er afrapporteret i Tabel xi for den alternative aftalemodel.

Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	1.605.856	127.189	1.478.666
Lægemiddelomkostninger – co-administration	0	0	0
Administration	0	0	0
Omkostninger til sygdomshåndtering	111.337	96.355	14.983
Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	1.371	522	849
Efterfølgende behandlingsomkostninger	62.389	16.998	45.392
Patientomkostninger	17.316	14.986	2.330
Omkostninger til palliativ pleje	86.795	88.205	-1.409
Samlede omkostninger	**1.885.064**	**344.254**	**1.540.810**
Vundne leveår (progressionsfri)	1,304	0,702	0,602
Vundne leveår (progredieret)	1,791	1,974	-0,183
Totale leveår	**3,096**	**2,676**	**0,419**
QALY (progressionsfri)	1,125	0,593	0,531
QALY (progredieret)	1,422	1,540	-0,117
QALY (bivirkninger)	-0,018	-0,012	-0,006
Totale QALYs	**2,529**	**2,121**	**0,408**

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			**3.672.976**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			**3.776.062**

Tabel xi. Resultater fra alternativ aftalemodel, diskonterede estimater

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	1.412.697	127.189	1.285.508
Lægemiddelomkostninger – co-administration	0	0	0
Administration	0	0	0
Omkostninger til sygdomshåndtering	111.337	96.355	14.983
Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	1.371	522	849
Efterfølgende behandlingsomkostninger	62.389	16.998	45.392
Patientomkostninger	17.316	14.986	2.330
Omkostninger til palliativ pleje	86.795	88.205	-1.409
Samlede omkostninger	**1.691.906**	**344.254**	**1.347.652**
Vundne leveår (helbredsstadie A)	1,304	0,702	0,602
Vundne leveår (helbredsstadie B)	1,791	1,974	-0,183
Totale leveår	**3,096**	**2,676**	**0,419**
QALY (tilstand A)	1,125	0,593	0,531
QALY (tilstand B)	1,422	1,540	-0,117
QALY (bivirkninger)	-0,018	-0,012	-0,006
Totale QALYs	**2,529**	**2,121**	**0,408**

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			**3.212.526**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			**3.302.689**

12.2 Følsomhedsanalyser

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

One-way deterministiske følsomhedsanalyser (DSA) er udført for at vurdere resultaternes robusthed. I analyserne blev ét input ændret ad gangen. Hver parameter i DSA'en blev tildelt en højere og en lavere værdi end i base-case analysen. For parametre, hvor standardfejlen var tilgængelig, blev 95% konfidensinterval benyttet til at estimere en plausibel højere og lavere værdi til DSA'en. For parametre, hvor standardfejlen ikke var tilgængelig, blev en 10% forøgelse og formindskelse af parametrene anvendt.

Scenarieanalyser blev også udført for at vurdere robustheden af nøgleantagelser i modellen. De specifikke scenarier inkluderer:

- Alternative tidshorisonter (10 og 20 år)
- Alternative parametriske funktioner til modellering af OS, PFS og ToT for belzutifan og everolimus
- Alternative metoder til estimering af effektestimater (f.eks. tidsvarierende vs tidskonstante HR)
- Alternative metoder til estimering af nytteværdier (f.eks. baseret på helbredsstadie eller time-to-death) eller alternative kilder for nytteværdier
- Antagelse om diskonteringsrente (0% og 6%)
- Alternative tilgang til modellering af ToT

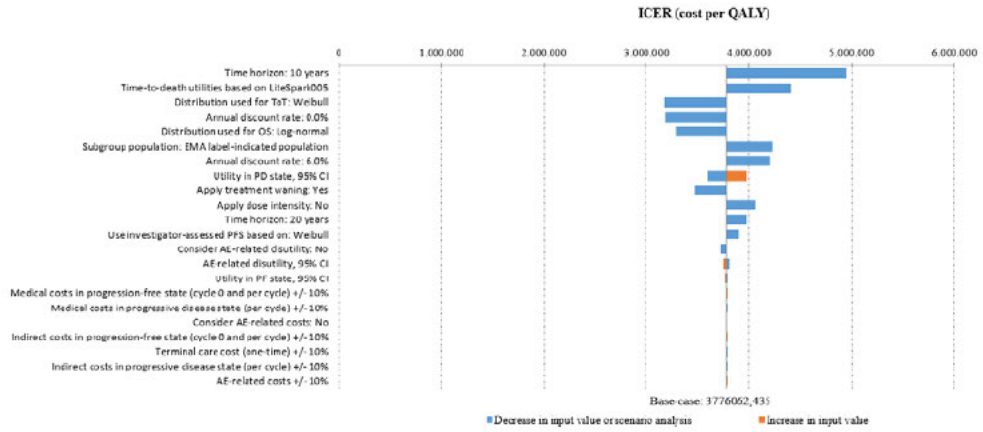
Resultaterne fra one-way DSA og scenarieanalyserne kan ses i Tabel 34, og et tornado-diagram kan ses i Figur xxiv. Resultaterne indikerer, at ICER'en i base-case analysen er mest følsom over for ændringer i tidshorisonten og diskonteringsrenten samt den statistiske fordeling anvendt til ekstrapolering.

Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser (base-case analyse)

	Ændring	Årsag/baggrund/kilde	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
Base case			1.540.810	0,41	3.776.062

	Ændring	Årsag/baggrund/kilde	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
Tidshorisont	10 år	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.375.525	0,28	4.947.993
Tidshorisont	20 år	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.493733	0,38	3.976.066
Årlig diskonteringsrente	0,0%	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.792.341	0,56	3.183.550
Årlig diskonteringsrente	6,0%	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.420.2001	0,34	4.211.029
Anvend aftagende behandlingseffekt	Ja	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.301.798	0,38	3.467.084
Fordeling brugt til OS	Log-normal	Test parametrisk usikkerhed	1.543.330	0,47	3.284.764
Fordeling brugt til ToT	Weibull	Test parametrisk usikkerhed	1.294.342	0,41	3.172.044
Brug af investigator-vurderet PFS	Weibull	Test parametrisk usikkerhed	1.620.052	0,42	3.901.038
Dosisintensitet appliceret	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.655.781	0,41	4.057.822
Inkluder efterfølgende behandlinger	Nej	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3.776.062
Utility metode: Baseret på helbredsstadier (uden differentiering af behandling)		Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,36	4.294.581
Behandlingsspecifikke helbredsstadier baseret på LITESPARK-005		Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3.776.062

	Ændring	Årsag/baggrund/kilde	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
Utility i PF stadie, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3.790.715
Utility i PF stadie, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3. 761.5231
Utility i progredieret stadie, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,43	3.595.515
Utility i progredieret stadie, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,39	3.975.701
Time-to-death utilities baseret på LITESPARK-005		Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,35	4.405.851
Inkluder AE-relaterede omkostninger	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.539.961	0,41	3.773.982
Inkluder AE-relaterede disutilities	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.540.810	0,41	3.721.589
AE-relaterede omkostninger +/- 10%	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.725	0,41	3.775.854
AE-relaterede omkostninger +/- 10%	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.895	0,41	3.776.271
AE-relaterede disutility, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3.801.734
AE-relaterede disutility, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.540.810	0,41	3.750.735



Figur xxiv. Tornado diagram: Belzutifan vs everolimus (base-case analysen)

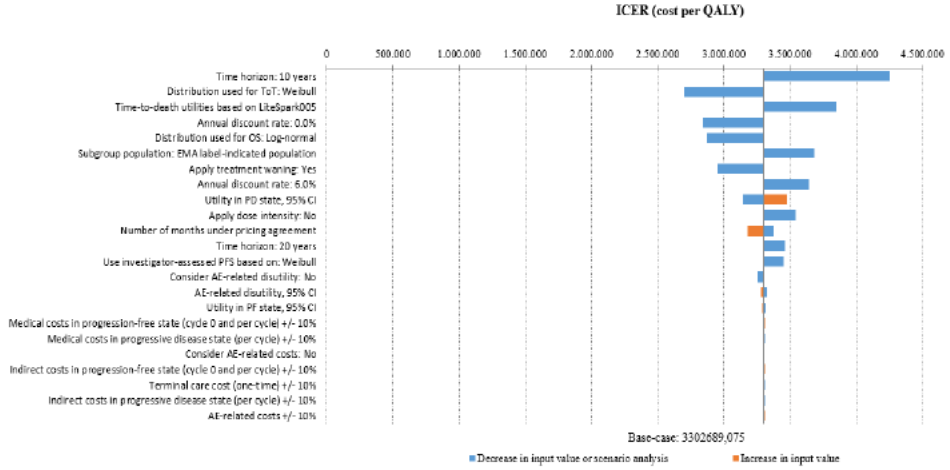
En one-way DSA og sensitivitetsanalyser blev også udarbejdet for den alternative aftalemodel, hvortil et scenarie med ændring af antal måneder i den alternative aftale blev ændret fra 5 måneder til hhv. 4 og 6 måneder. Ligesom for base-case analysen var resultaterne mest følsomme over for tidshorisonten og diskonteringsrenten. Resultaterne er vist i Tabel xii, og Figur xxv viser et tornado-diagram for analyserne.

Tabel xii. Resultater af one-way følsomhedsanalyser (alternativ aftalemodel)

	Change	Reason / Rational / Source	Incremental cost (DKK)	Incremental benefit (QALYs)	ICER (DKK/QALY)
Base case			1.347.652	0,41	3.302.689
Tidshorisont	10 år	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.182.366	0,28	4.253.169
Tidshorisont	20 år	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.300.574	0,38	3.461.911
Årlig diskonteringsrente	0,0%	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.598.110	0,56	2.838.558
Årlig diskonteringsrente	6,0%	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.227.781	0,34	3.640.484
Aftagende behandlingseffekt	Ja	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.108.639	0,38	2.952.645

	Change	Reason / Rational / Source	Incremental cost (DKK)	Incremental benefit (QALYs)	ICER (DKK/QALY)
Fordeling brugt til OS	Log-normal	Test parametrisk usikkerhed	1.350.171	0,47	2.873.653
Fordeling brugt til ToT	Weibull	Test parametrisk usikkerhed	1.102.444	0,41	2.701.759
Brug af investigator-vurderet PFS	Weibull	Test parametrisk usikkerhed	1.432.947	0,42	3.450.495
Dosisintensitet appliceret	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.446.649	0,41	3.545.303
Antal pakker omfattet af alternativ aftalemodel	4	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.377.679	0,41	3.376.278
Antal pakker omfattet af alternativ aftalemodel	6	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.297.052	0,41	3.178.686
Inkluder efterfølgende behandlinger	Nej	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.302.689
Utility metode: Baseret på helbredsstadier (uden differentiering af behandling)		Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,36	3.756.205
Behandlingsspecifikke helbredsstadier baseret på LITESPARK-005		Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.302.689
Utility i PF stadie, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.315.504
Utility i PF stadie, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.289.972
Utility i progredieret stadie, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,43	3.144.775
Utility i progredieret stadie, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,39	3.477.300

	Change	Reason / Rational / Source	Incremental cost (DKK)	Incremental benefit (QALYs)	ICER (DKK/QALY)
Time-to-death utilities baseret på LITESPARK-005		Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,35	3.853.527
Inkluder AE-relaterede omkostninger	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.346.802	0,41	3.300.608
Inkluder AE-relaterede disutilities	Nej	Test usikkerhed vedr. model specifikationer	1.347.652	0,41	3.255.044
AE-relaterede omkostninger +/- 10%	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.567	0,41	3.302.481
AE-relaterede omkostninger +/- 10%	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.736	0,41	3.302.897
AE-relaterede disutility, 95% CI	Nedre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.325.143
AE-relaterede disutility, 95% CI	Øvre grænse	Test parametrisk usikkerhed	1.347.652	0,41	3.280.537

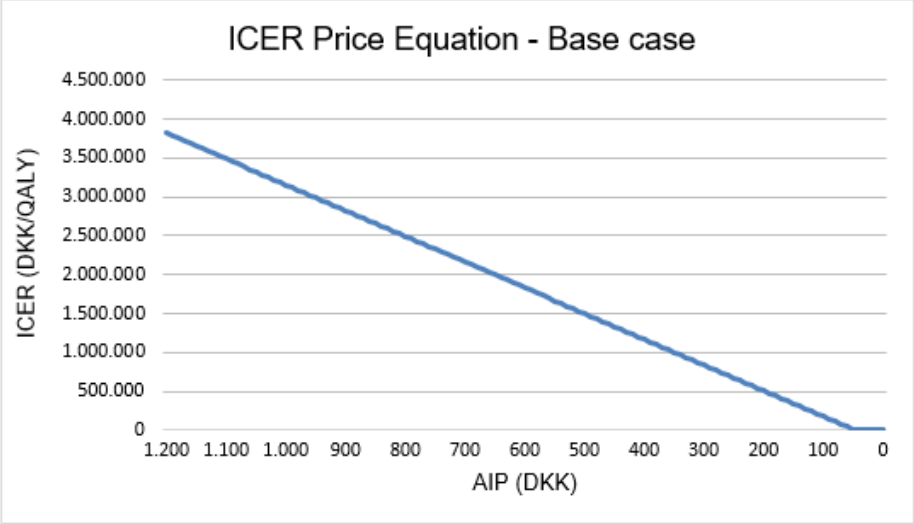


Figur xxv. Tornado diagram: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftalemodel).

12.2.1.1 Apotekets indkøbspris (AIP) analyse

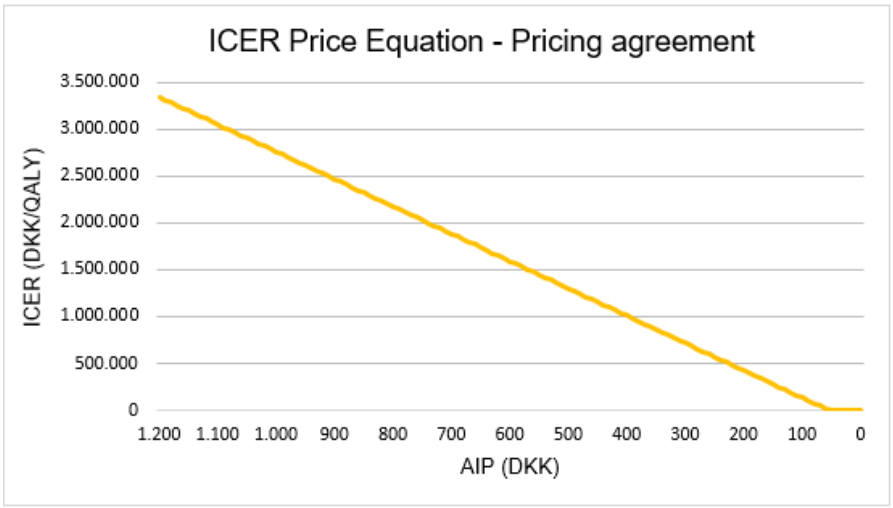
En AIP-analyse blev udført for at vurdere betydningen af belzutifans pris for ICER'en. Analysen bestod i at teste forskellige priser for belzutifan. Priserne varierede fra 1.200 kr. til 0 kr. med en trinvis reducering på 10 kr.

Resultaterne fra AIP-analysen i base-casen er præsenteret i Figur xxvi. I base-case analysen var en belzutifan pris på 270 kr. den højeste pris, hvor belzutifan vurderes at være omkostningseffektiv ud fra hypotetisk ICER willingness-to-pay grænseværdi på 750.000 kr. pr. QALY. En AIP på 40 kr. for belzutifan var den højeste pris, der var dominant i analysen.



Figur xxvi. AIP analyse – base-case

Resultaterne fra AIP-analysen i den alternative aftalemodel er præsenteret i Figur xxvii. I denne analyse var en pris på 310 kr. for belzutifan den højeste at være omkostningseffektiv ud fra grænseværdien på 750.000 kr. pr. QALY. En pris på 50 kr. var dominant i denne analyse.



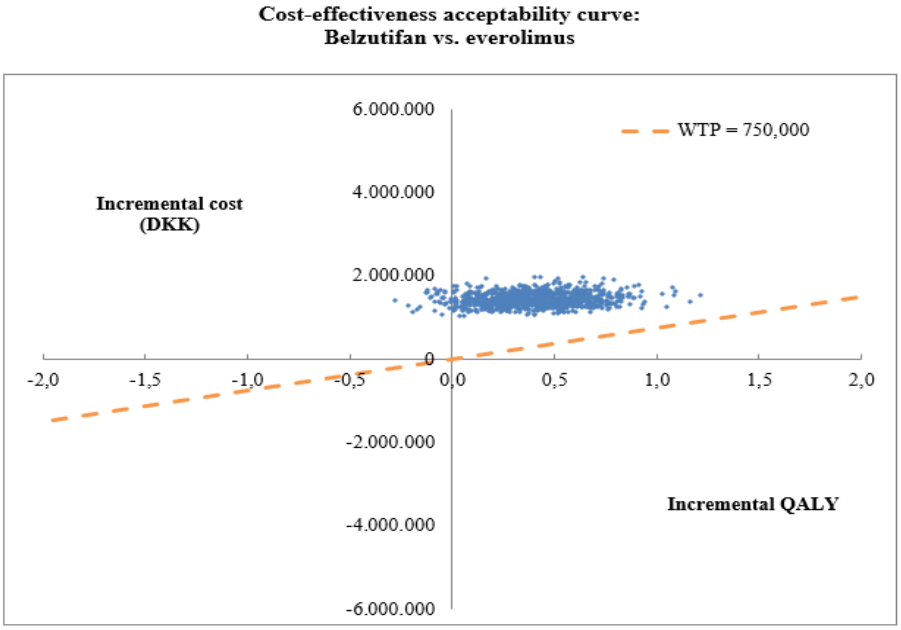
Figur xxvii. AIP analyse – alternativ aftalemodel

12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

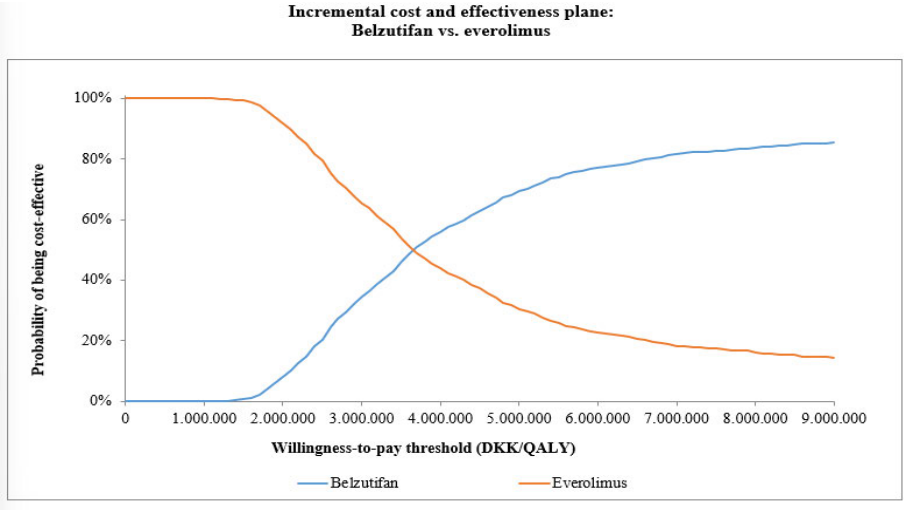
En probabilistisk følsomhedsanalyse blev udarbejdet for at estimere sandsynligheden for, at belzutifan er omkostningseffektiv ud fra forskellige willingness-to-pay grænseværdier. En Monte-Carlo simulation med 1000 iterationer blev udført, hvor modelinputs blev tilfældigt udtrukket. Usikkerhed i parameterestimaterne for OS og PFS i begge arme blev karakteriseret ved brug af multivariate normalfordelinger (eller univariate normalfordelinger for eksponentielle rater), da disse distributioner beskriver sampling fordelinger af gennemsnittet af mange variable. Gammafordelinger blev benyttet for omkostninger forbundet med sygdomshåndering, lægemiddeladministration og uønskede hændelser, så de kunne variere fra 0 til uendelig. Betafordelinger blev anvendt for helbredsstadiernes nytteværdier, så de kunne variere fra 0 til 1. For disutilities for uønskede hændelser og alder samt nytteværdien for kønnet mand blev normalfordelinger anvendt. Den samme procedure blev gentaget for at teste sensitiviteten af resultaterne i den alternative aftalemodel. Når en empirisk standardfejl var tilgængelig i samme litteratur, som parameterestimatet blev brugt fra, blev denne benyttet. I tilfælde, hvor standardfejlen ikke var tilgængelig, blev en standardfejlen antaget at være 20% af gennemsnittet.

Resultaterne af PSA'en viser en gennemsnitlig ICER på 3.628.027 kr. pr. QALY. Den gennemsnitlige ICER i PSA'en ligger tæt på ICER'en estimeret i base-case analysen (3.776.062), hvilket indikerer, at modellen er robust over for parametrisk usikkerhed. For den alternative aftale viser PSA'en en gennemsnitlig ICER på 3.260.572 kr. pr. QALY. ICER'en i PSA'en er ligeledes tæt på ICER'en i hovedanalysen (3.302.689 kr. pr. QALY), og modellen for den alternative aftale er altså også robust over for parametrisk usikkerhed.

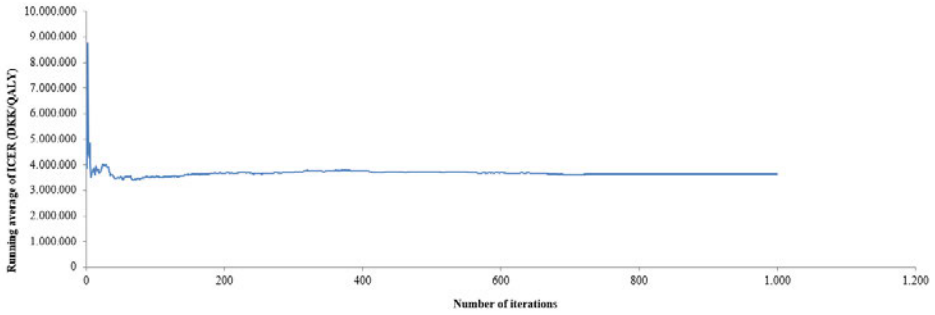
Figur xxviii, Figur xxix og Figur xxx opsummerer resultaterne fra PSA'en for base-case analysen ved hhv. en omkostningseffektivitetskurve, en inkrementel omkostningseffektivitets graf og et konvergensplot over den estimerede middelværdi.



Figur xxviii. Omkostningseffektivitetskurve: Belzutifan vs everolimus (base-case)

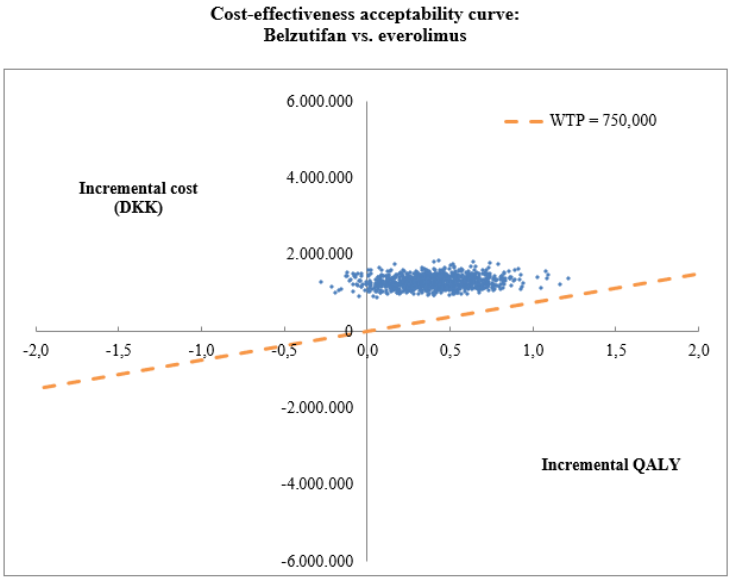


Figur xxix. Inkrementel omkostningseffektivitets graf: Belzutifan vs everolimus (base-case)

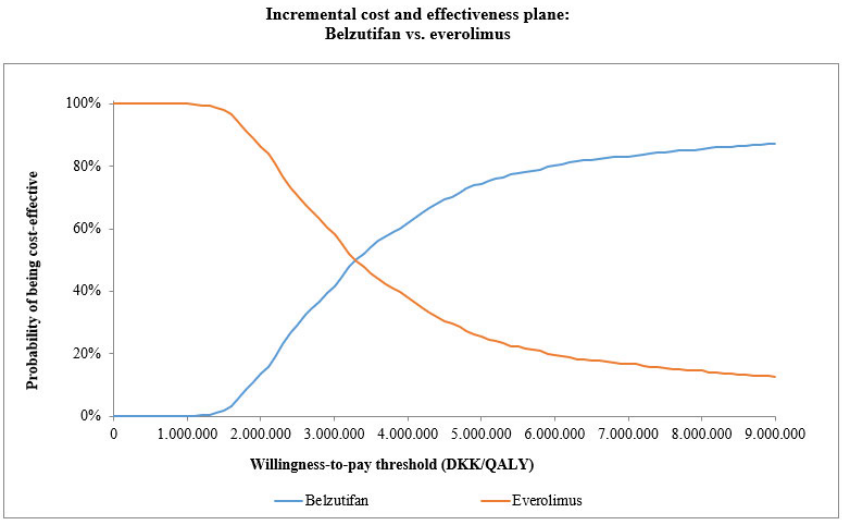


Figur xxx. Konvergensplot for den estimerede middelværdi (base-case)

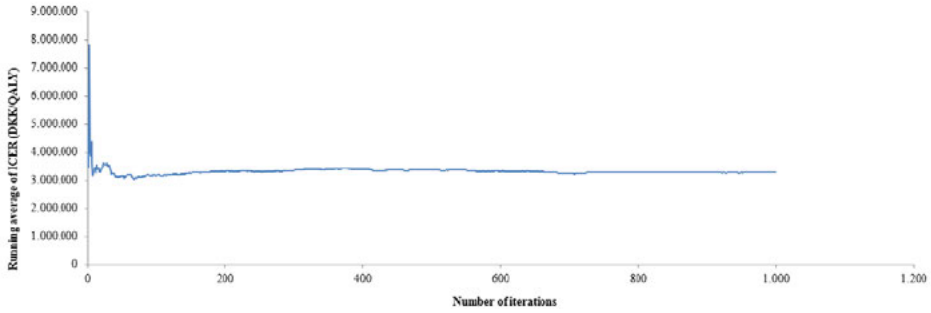
Figur xxxi, Figur xxxii og Figur xxxiii opsummerer resultaterne fra PSA'en for den alternative aftalemodel ved hhv. en omkostningseffektivitetskurve, en inkrementel omkostningseffektivitets graf og et konvergensplot over den estimerede middelværdi.



Figur xxxi. Omkostningseffektivitetskurve: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftale)



Figur xxxii. Inkrementel omkostningseffektivitets graf: Belzutifan vs everolimus (alternativ aftale)



Figur xxxiii. Konvergensplot for den estimerede middelværdi (alternativ aftale)

13. Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i at 30 nye patienter årligt er egnede til behandling med belzutifan. Tabel 35 angiver, hvor mange patienter, der forventes behandlet med belzutifan, hvis lægemidlet anbefales, hvor der er justeret for markedsandelen.

Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			Anbefaling		
Belzutifan	22,5	27,0	30,0	30,0	30,0
Everolimus	7,5	3,0	0	0	0
			Ikke-anbefaling		
Belzutifan	0	0	0	0	0
Everolimus	30	30	30	30	30

Hvis belzutifan anbefales, estimeres budgetkonsekvensen i år 5 at være 36.742.708 kr. i base-case analysen og 30.915.791 kr. i den alternative aftalemodel (se Tabel 36 og Tabel xiii). Der er dermed en årlig besparelse på knap 6.000.000 kr. i den alternative aftale sammenlignet med base case-analysen.

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (base-case)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	19.903.339	30.730.358	38.454.235	43.045.815	46.248.761

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	5.553.374	7.456.270	8.470.563	9.090.914	9.506.053
Anbefalingens budgetkonsekvens	14.349.965	23.274.088	29.983.671	33.954.901	36.742.708

Tabel xiii. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (alternativ aftalemodel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	15.533.151	25.486.132	32.627.318	37.218.898	40.421.843
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	5.553.374	7.456.270	8.470.563	9.090.914	9.506.053
Anbefalingens budgetkonsekvens	9.979.777	18.029.863	24.156.754	28.127.984	30.915.791

14. Liste over eksperter

Jesper Andreas Evers Palshof, overlæge, ph.d, Nyreteamet, afd. for kræftbehandling, Herlev universitetshospital, Herlev, Danmark.

15. Referencer

1. AG N. AFINITOR (everolimus) prescribing information (PI) European Medicines Agency (EMA) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220613155920/anx_155920_en.pdf: EMA; 2022 [

2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814-23.

3. Rini BI, Suarez Rodriguez C, Albiges L, Jalkanen K, De Velasco Oria GA, Burotto M, et al. LBA74 Final analysis of the phase III LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Annals of Oncology. 2024;35:S1262-S3.

4. (CHMP) CfMPfHU. European Public Assessment Report (EPAR): Belzutifan (Litespark-004/005). 2024.

5. Inc. MC. Protocol 005: Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants with Renal Cell Carcinoma. Final Analysis. Database Cutoff 15APR2024. Analysis of Adverse Events and EQ-5D-5L. Version 1.0. 2025.

6. Powles T, Albiges, L., Katriina Johanna Jalkanen, Guillermo De Velasco, Mauricio Burotto, Pooja Ghatalia, Cristina Suárez, Elaine T. Lam, Roberto Iacovelli, Mahmut Gumus, Elena Verzoni, Christian K. Kollmannsberger, Walter Michael Stadler, Balaji Venugopal, Reshma Shinde, Todd L. Saretsky, Li He, Donna Vickery, Toni K. Choueiri, and Brian I. Rini. Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes (PROs) in the phase 3 LITESPARK-005 study. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(4S).

7. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer 2018 [Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html.

8. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17009.

9. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. European urology. 2015;67(5):913-24.

10. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCaData) DUCG. Årsrapport 2020. In: Grupper DMC, editor. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_AArsrapport_2020_final_anonymiseret_280521.pdf2019-2020.

11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

12. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCaData) DUCG. National årsrapport, 1. august 2017 - 31. juli 2018. In: Grupper DMC, editor. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_AArsrapport_2020_final_anonymiseret_280521.pdf2017-2018.

13. DaRenCa. Renalcellecarcinomer – kirurgisk behandling. Kliniske retningslinjer version 1.0. 25 januar 2021. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_kirurgi_v1.0_AdmGodk_140621.pdf2021.

14. NCCN (2020). "Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Kidney Cancer V.1.2021. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed [September 2, 2020]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org." NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

15. ACS. American Cancer Society. Kidney and Pelvis Cancer: Available at: https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html 2020 [

16. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging form supplement 2018 [Available from: https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf.

17. Tannir NM, Albiges L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2024;35(11):1026-38.

18. Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. European urology. 2023;84(5):449-54.

19. Union NC. 5-years prevalnce, Numbers, Both sexes, Kidney, Denmark.: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.; 2025 [Available from: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?populations=208&cancers=270&key=total&sexes=0.

20. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib i kombination med pembrolizumab til 1. linjebehandling af metastatisk nyrecellekarcinom. Medicinrådet; 2025.

21. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

22. Peloton Therapeutics Inc. An open-label phase 2 study to evaluate PT2977 for the treatment of von hippel-lindau disease-associated renal cell carcinoma. 2020.; 2020.

23. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, Suarez C, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;391(8):710-21.

24. Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of prescribing information: Welireg (belzutifan) tablets, for oral use.

25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (V3.2024). 2024.

26. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, Cole BF. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2006;15(3):411-23.

27. Thomas Powles MGdV, MD²; Toni K. Choueiri, MD3; X. Gregory Chen, PhD4; Ying Xiao,, MHSA5; Reshma Shinde M, PhD6; Patrick Moneuse, MSc4; Emanuele Del Fava, PhD4; Rodolfo Perini,, MD6; Donna Vickery MLA, MD, PhD7; Brian I. Rini, MD8, editors. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST)

analysis of belzutifan versus everolimus in previously treated

advanced renal cell carcinoma (RCC): LITESPARK-005. Kidney Cancer Research Summit 2025; 2025; Intercontinental, Boston, MA, USA2025.

28. Sherman S, Amzal B, Calvo E, Wang X, Park J, Liu Z, et al. An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. Clin Ther. 2015.

29. Excellence NIfHaC. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma (TA417). Last updated January 2019. 2016.

30. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index, Antineoplastic and immunomodulating agents [Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01EG02.

31. Medicinrådet. Anbefalinger og vejledninger. Nyrekræft. 2025 [Available from: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger?page=1&order=updated%20desc&take=&currentpageid=1095&database=1095&secondary=1096&category=&archived=0&q=nyrekr%C3%A6ft&period=0.

32. Woods B. SE, Palmar S., Latimer N. & Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. Decision Support Unit, Univesrity of Sheffield. Centre for Health Economics, University of York. School of Health and Related Research, University of Sheffield.; 2017.

33. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 2020.

34. Finansministeriet. Dokumentationsnotat - den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2021.

35. Merck & Co. Inc. Data on File. Litespark-005: Clinical Study Report. Data cutoff: 13-06-2023. 2023.

36. Powles T, Choueiri TK, Albiges L, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, et al. Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025;26(4):491-502.

37. Albiges L, Rini BI, Peltola K, De Velasco Oria GA, Burotto M, Suarez Rodriguez C, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Annals of Oncology. 2023;34:S1329-S30.

38. Verzoni10; M. Gumus11; W.M. Stadler12; C. Kollmannsberger13; B. Melichar14; B. Venugopal15,16; A. Xing17; R.F. Perini17; D. Vickery17; T. Powles18; T.K. Choueiri19 LABRKPGdVMBCSPGRIETLE, editor Efficacy by baseline characteristics in the

phase 3 LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear-cell renal-cell carcinoma. International Kidney Cancer Symposium Europe; 2024; Sitges, Sparin: IKCS; 2024.

39. Albiges L. CTK, Peltola K., de Velasco G., Burotto M., Suarez C., Ghatalia P., Iacovelli R., Lam E.T., Verzoni E., Gumus M., Stadler W.M., Kollmannsberger C., Melichar B., Venugopal B., Xing A., Perini R.F., Vickery D., Rini B., Powles T. 42 Belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma: Subgroup analysis of the phase 3 LITESPARK-005 study. The Oncologist. 2024;29(S1):S3-S4.

40. Soerensen AV, Donskov F, Hermann GG, Jensen NV, Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. Eur J Cancer. 2014;50(3):553-62.

41. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCaData) DUCG. National årsrapport, 1. august 2023 - 31. juli 2024. In: Grupper DMC, editor. https://www.sundk.dk/media/xgnaeoaz/darencadata_aarsrapport-2024.pdf2023-2024.

42. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. European urology. 2008;54(1):133-40.

43. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft. Version 1.2. Medicinrådet; 2020.

44. Excellence NIfHaC. DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2013

[Available from: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf.

45. Ouwens M, Mukhopadhyay P, Zhang Y, Huang M, Latimer N, Briggs A. Estimating Lifetime Benefits Associated with Immuno-Oncology Therapies: Challenges and Approaches for Overall Survival Extrapolations. Pharmacoeconomics. 2019;37(9):1129-38.

46. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

47. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

48. Jensen CE, Sorensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. Appl Health Econ Health Policy. 2021;19(4):579-91.

49. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. Scand J Public Health. 2009;37(5):459-66.

50. Lægemiddelstyrelsen. Medicinpriser.dk NA [Available from: https://medicinpriser.dk/.

51. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet; 2023.

52. Sundhedsdatastyrelsen. Interaktiv DRG. 2025.

53. Statistik D. Forbrugerprisindeks 2025 [Available from: https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/oekonomi/prisindeks/forbrugerprisindeks.

54. Medicinrådet. Omkostningsanalyse vedrørende ligestillede lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi. Version 1.2: Medicinrådet; 2024 [

55. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Version 1.7. 2023.

56. Sundhed Cf. Udgifter til specialiseret palliativ behandling. Center for Sundhed. Region Hovedstaden; 2022.

57. Excellence NIfHaC. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. 2013.

Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: LITESPARK-005	**NCT-nummer: NCT04195750**
Formål	At evaluere effektiviteten og sikkerheden af belzutifan som en behandling af avanceret RCC, der er progredieret efter tidligere PD-1/L1- og VEGF-målrettede terapier (taget i kombination eller sekventielt).
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	Albiges L., Rini B.I., Peltola K. et al. (2023): Belutifan versus everolimus in participants with previously treated advanced clear cell renal cell carconima (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Elsevier. Vol. 34. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.090. (37) Albiges L., Choueiri T.K., Peltola K. et al. (2024): Belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma: Subgroup analysis of the phase 3 LITESPARK-005 study. The Oncologist. Vol. 29, issue S1. DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae181.005. (39) Albiges L., Rini. B., Peltola K. (2024): Efficacy by baseline characteristics in the phase 3 LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear-cell renal-cell carcinoma. International Kidney Cancer Symposium Europe. (38) Choueiri T.K., Powles T., Peltola K. et al. (2024): Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine; 391:710-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2313906. (23) Powles T., Choueiri T.K., Albiges L. et al. (2025): Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00032-4. (36) Rini B., Rodriguez C.S., Albiges L. et al. (2024): LBA74 Final Analysis of the Phase 3 LITESPARK-005 Study of Belzutifan Versus Everolimus in Participants With Previously Treated Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Annals of Oncology 2024 Vol. 35 Pages S1262-S1263. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2317. (3)
Studietype og -design	Fase 3, åbent, multicenter, randomiseret, aktivt kontrolleret studie. Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage belzutifan eller everolimus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller beslutning om at afbryde behandlingen. Randomiseringen blev stratificeret i henhold til International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)'s prognose score (0 [god] vs 1-2 [intermediær] vs 3-6 [dårlig]) og antallet af tidligere VEGFR-TKI behandlinger (1 vs 2-3). Crossover mellem grupperne var ikke planlagt. Studiet blev påbegyndt den 27. februar 2020 og afsluttet den 15. april 2024.

Studienavn: LITESPARK-005	NCT-nummer: NCT04195750
Antal forsøgsdeltagere (N)	N = 746
Primære inklusionskriterier	De primære inklusionskriterier i studiet var: - *18 years or older* - *Unresectable, locally advanced or metastatic clear cell RCC* - *Karnofsky performance-status score of at least 70 (assessed on a scale from 0 to 100, with lower wcores indicating greater disability)* - *At least one measurable lesion according to RECIST 1.1* - *Disease progression after treatment with both a programmed cell death protein 1 (PD-1) or programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor and a VEGFR-TKI* - *Received three or fewer previous systemic treatments with radiographic disease progression occurring during or after the most recent regimen* - *Adequate organ function*
Primære eksklusionskriterier	De primære eksklusionskriterier i studiet var: - *Positive urine pregnancy test within 24 hours prior to randomization* - *Any of the following: hypoxia, required intermittent supplemental oxygen, or required chronic supplemental oxygen* - *Known additional malignancy that was progressing or had required active treatment within the past 3 years* - *Known CNS metastases and/or carcinomatous meningitis* - *Clinically significant cardiac disease* - *Poorly controlled hypertension* - *Moderate to severe hepatic impairment* - *Prior treatment with belzutifan or another HIF-2alpha inhibitor* - *Prior treatment with everolimus or any specific or selective TORC1/PI3K/AKT inhibitor in the advanced disease setting* - *Received prior radiotherapy within 2 weeks prior to randomization* - *Major surgery within 3 weeks prior to randomization*
Intervention	120 mg belzutifan indtaget oralt en gang dagligt. Antallet af patienter i interventionsarmen af studiet var 374.
Komparator(er)	10 mg everolimus indtaget oralt en gang dagligt. Antallet af patienter i komparatorarmen af studiet var 372.

Studienavn: LITESPARK-005	NCT-nummer: NCT04195750
Opfølgningstid	EMA: Første interimanalyse havde en median follow-up på 13,5 (0,2-31,8) måneder. Anden interimanalyse havde en median follow-up på 17,8 (0,2-39,1) måneder. ITT: Første interimanalyse havde en median follow-up på 18,4 [9,4-31,7] måneder. Anden interimanalyse havde en median follow-up på 25,7 [16,8-39,1] måneder. Den endelig analyse havde en median follow-up på 35,8 [26,9-49,2] måneder.
Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?	Ja
Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter	**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:** Primære: - Samlet overlevelse (overall survival, OS) - Progressionsfri overlevelse (progression-free survival, PFS) per RECIST 1.1 ved BICR Sekundære: - Objektiv responsrate (ORR) per RECIST 1.1 ved BICR - Responsvarighed (Duration of response, DOR) per RECIST 1.1 ved BICR - Antal deltagere med én eller flere uønskede hændelser (AE) - Antal deltagere som forlod studiet pga en uønsket hændelse (AE) Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) fra EQ-5D-5L **Andre endepunkter:** Sekundære endepunkter: - Time to deterioration (TTD) og ændring fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet ved brug af patientrapporterede outcome scores (PRO) for EORTC QOQ-C30 global health status/HRQoL (item 29 og 30), EORTC QLQ-C30 fysisk funktionsevne (item 1-5) og FKSI-DRS subskala (item 1-9) Eksploratoriske:

Studienavn: LITESPARK-005	NCT-nummer: NCT04195750
	- Farmakokinetik (PK) af oralt administreret belzutifan målt ved steady-state concentration (C_{trough}) - Germline genetisk variation i UGT2B17 og CYP2C19 og association til farmakokinetik og laboratorie-/kliniske data
Analysemetode	Alle effektanalyser var intention-to-treat-analyser. Vi brugte Kaplan-Meier-metoden til at estimere rater for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, mediantider og event-frie rater over tid samt en stratificeret log-rank-test til behandlingssammenligninger. En stratificeret Cox proportional hazard model med Efron's *method of tie handling* blev benyttet til at estimere hazard ratioer (HR) for behandlingseffekt mellem interventions- og komparatorgruppen. Den stratificerede Miettinen og Nurminen metode blev anvendt for at sammenligne ORR mellem de to grupper. De uønskede hændelser blev undersøgt ved brug af All-Participants-as-Treated (ApaT) populationen, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som havde modtaget mindst én dosis af den behandling, de var randomiseret til. Analysen blev inddelt i tre Tiers. Der var ingen Tier 1-hændelser i studiet. Tier 2-hændelser blev vurderet ved punktestimater med tilhørende 95% konfidensintervaller angivet for sammenligningen mellem grupperne ved brug af Miettinen og Nurminen-metoden. Kun punktestimater blev angivet for Tier 3-hændelser. PRO analyserne blev baseret på PRO FAS-populationen, der inkluderede deltagere, som havde mindst én PRO måling tilgængelig, og som havde modtaget mindst én dosis af den behandling, de var randomiserede til.
Undergruppeanalyser	Der blev foretaget subgruppeanalyser ud fra alder, køn, race, region, IMDC risikokategorier, antal tidligere VEGF-målrettede terapier og antal tidligere behandlingslinjer.
Andre relevante oplysninger	

Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Tabel 38. Resultater pr. studie

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
Samlet median-overlevelse (FA, ITT-population	belzutifan	374	21,4 (18,2-24,3) måneder	3,2 mdr	N/A	N/A	0,92	0,77-1,1	0,17644	Medianoverlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-hazardmodel med justering af variablerne, der bruges til stratificering til randomisering, og studiearm. Det er blevet undersøgt om data følger antagelsen for proportionale hazards, og kurverne krydser, er det både ved visuel inspektion og test konstateret at data ikke har proportionale hazarder. Derfor er den endelige test til sammenligning af effekt og HR fittet til de forskellige forløb af kurverne	(4)
	everolimus	372	18,2 (15,8-21,8) måneder								
Samlet median-	Belzutifan	187	21,8 (17,4-25,8) måneder	3,7 mdr.	N/A	N/A	0,94	0,74-1,21		Som ovenfor	(4)

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
overlevelse (FA, EMA-population	everolimus	182	18,1 (14,2-23,9) måneder								
Overordnet overlevelses (OS) rate 6 mdr EMA-populationen	Belzutifan	188	80,9% (74,5-85,8)	0,7%	N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	80,2% (73,7-85,3)								
Overordnet overlevelses (OS) rate 12 mdr EMA-populationen	Belzutifan	188	66,5% (59,3-72,7)	2,2%	N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	64,3% (56,9-70,8)								
Overordnet overlevelses (OS) rate 12 mdr EMA-populationen	Belzutifan	188	66,5% (59,3-72,7)	2,2%	N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	64,3% (56,9-70,8)								

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
Overordnet overlevelses (OS) rate 18 mdr EMA-population	Belzutifan	188	55,3% (47,9-62,1)	4,8%	N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	50,5% (43,1-57,5)								
Overordnet overlevelses (OS) rate 24 mdr EMA-population	Belzutifan	188	46,3% (39,0-53,2)	3,4%	N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	42,9% (35,6-49,9)								
Overordnet overlevelses (OS) rate 30 mdr EMA-population	Belzutifan	188	35,7% (28,8-42,6)		N/A	N/A	N/A	N/A		Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	34,9% (28,0-36,9)								
Overordnet overlevelses	Belzutifan	188	32,0% (25,2-38,9)	2,3%	N/A	N/A	N/A	N/A			(4)

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
(OS) rate 36 mdr EMA-populationen	everolimus	182	29,7% (22,8-36,9)							Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	
Samlet median progressionsfri-overlevelse (IA1, EMA-population	Belzutifan	187	4,6 (3,5-7,3) måneder	-0,8	N/A	N/A	HR=0,73	0,57-0,94	0,00713 (nominel p-værdi)	Medianoverlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-hazardmodel med justering af variablerne, der bruges til stratificering til randomisering, og studiearm. Det er blevet undersøgt om data følger antagelsen for proportionale hazards, og kurverne krydser, er det både ved visuel inspektion og test konstateret at data ikke har proportionale hazarder. Derfor er den endelige test til sammenligning af effekt og HR fittet til de forskellige forløb af kurverne	(4)
	everolimus	182	5,4 (3,8-6,5) måneder								
Samlet median	Belzutifan	187	4,6 (N/A) måneder	-0,8	N/A	N/A	HR=0,73	0,57-0,93	N/A	Som ovenfor	(39)

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
progressions fri-overlevelse (IA2, EMA-population	everolimus	182	5,4 (N/A) måneder								
Overordnet progressions fri overlevelses (PFS) rate 6 mdr EMA-populationen (IA1)	Belzutifan	188	44,2% (36,8-51,3)	1,7%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	42,5% (34,3-50,3)								
Overordnet progressions fri overlevelses (PFS) rate 9 mdr EMA-populationen (IA1)	Belzutifan	188	39,4% (32,1-46,5)	12,6%%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	25,8% (18,6-33,5)								

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
Overordnet progressionsfri overlevelses (PFS) rate 12 mdr EMA-populationen (IA1)	Belzutifan	188	32,8% (25,8-39,9)	17,3%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	14,5% (8,8-21,5								
Overordnet progressionsfri overlevelses (PFS) rate 18 mdr EMA-populationen (IA1)	Belzutifan	188	25,6% (18,8-32,9)	19,8%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	5,8% (2,2-12,0)								
Overordnet progressionsfri overlevelses (PFS) rate 24 mdr EMA-	Belzutifan	188	23,7% (16,7-31,5)	23,7%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Overlevelsesrater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren som beskrevet ovenfor	(4)
	everolimus	182	0,0% (NR-NR)								

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
populationen (IA1)											
Objektiv responsrate EMA-populationen (IA1)	Belzutifan	188	24,1% (18,1-30,8)	20,8%	(14,3, 27,8)	P<0,00001 nominel en-sidet værdi	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1. Konfidensintervaller er beregnet udfra Miettinen & Nurminen metoden.	(4)
	everolimus	182	3,3% (1,2-7,0)								
Objektiv responsrate EMA-populationen (IA2)	Belzutifan	188	25,7% (NA-NA)	20,8%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1.	(39)
	everolimus	182	3,3% (NA-NA)								
Objektiv responsrate ITT-populationen IA1	Belzutifan	374	21,9% (17,8–26,5)	18,4%	(14,0-23,2))	N/A	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1. Konfidensintervaller er beregnet udfra Miettinen & Nurminen metoden.	(23)
	everolimus	372	3,5% (1,9-5,9)								

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**	**Forskel**	**95 % CI**	***P*-værdi**		
Objektiv responsrate ITT-populationen IA2	Belzutifan	374	22,7% (18,6-27,3)	19,2%	(14,8-24,1)	N/A	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1. Konfidensintervaller er beregnet udfra Miettinen & Nurminen metoden.	(23)
	everolimus	372	3,5% (1,9-5,9)								
Objektiv responsrate ITT-populationen FA	Belzutifan	374	22,7% (18,6-27,3)	19,2%	(14,8-24,1)	N/A	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1. Konfidensintervaller er beregnet udfra Miettinen & Nurminen metoden.	(3)
	everolimus	372	3,5% (1,9-5,9)								
Responsvarighed (Duration of Response, DoR)	Belzutifan	187	NR (1,9+ - 23,1+) måneder	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Responsrater er vurderet ved blindet independent central revieiw (BICR) ud fra RECIST1.1. Responsvarighed er defineret ved tid fra første dokumenterede respons til første dokumenterede progression eller død, hvad endt der kom først,	
	everolimus	172	17,2 (3,8–17,2) måneder								

Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]

Effektmål		Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
NA									

Appendix D. Ekstrapolering

D.1 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse

D.1.1 Datainput

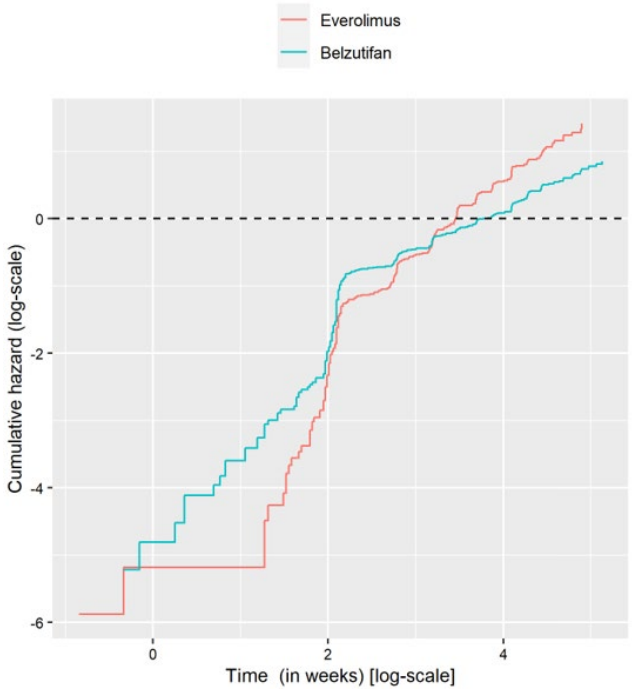
Ekstrapoleringerne af den progressionsfri overlevelse blev baseret på data fra LITESPARK-005.

D.1.2 Model

Base-case analysen anvender en stykvis log-logistisk model til ekstrapolering af PFS i begge arme.

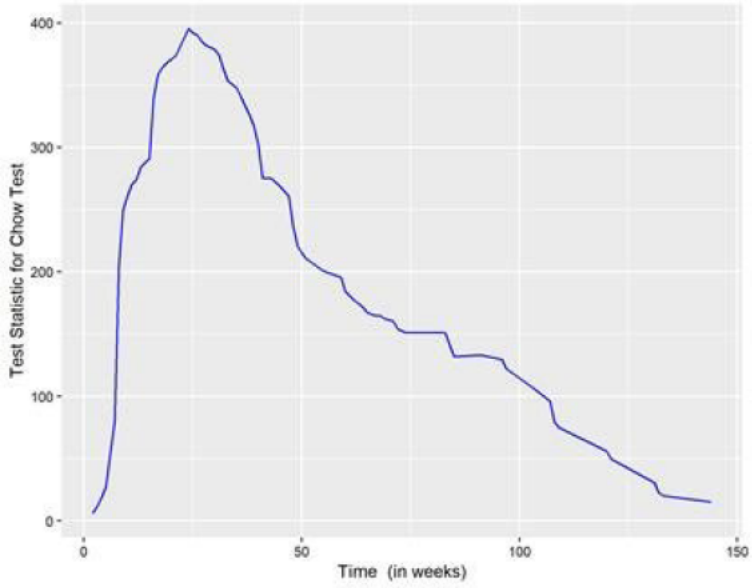
D.1.3 Proportionale hazarder

Antagelsen om proportionale hazarder for BICR-vurderet PFS blev vurderet ved brug af en formel statistisk test og ved visuel inspektion af et log kumulerede hazard plot (Figur xxxiv). Antagelsen om proportionale hazarder blev afvist baseret på den statistiske test ($p<0,001$). Det log kumulerede hazard plot for belzutifan og everolimus afveg også fra parallelle linjer, hvilket antyder en afvigelse fra proportionalitet. På baggrund af disse resultater blev separate statistiske modeller tilpasset til hver behandlingsarm for BICR-vurderet PFS, da det blev vurderet at være mere retvisende.

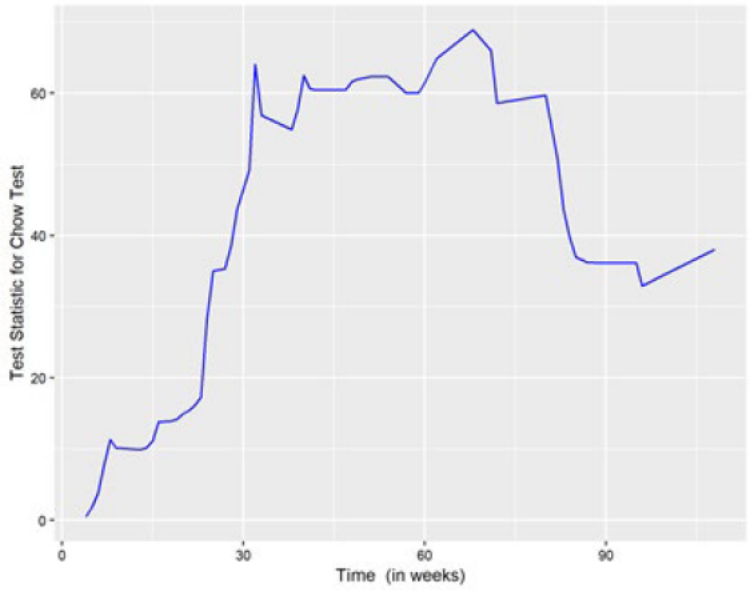


Figur xxxiv. Log kumulerede hazard plots for BICR-vurderet PFS.

KM-kurverne for BICR-vurderet PFS krydsede hinanden ca. ved uge 25 og var herefter højere for belzutifan end for everolimus. Baseret på visuel inspektion var der ingen abrupte ændringer i KM-kurven for hver behandlingsarm fra uge 27 og efterfølgende. Chow test antydede ligeledes et skæringspunkt i den BICR-vurderede PFS-kurve for belzutifan omtrent ved uge 27 (Figur xxxv og Figur xxxvi). Stykvis parametriske modeller for BICR-vurderet PFS blev derfor anvendt i hvilke hazard raterne for PFS fulgte de observerede PFS KM-kurver frem til uge 27 og herefter fulgte den mest passende parametriske model. Excel modellen indeholder også muligheden for at vælge at se enkel parametriske modeller for BICR-vurderet PFS.



Figur xxxv. Plot over Chow test for BICR-vurderet PFS - Belzutifan



Figur xxxvi. Plot over Chow test for BICR-vurderet PFS – Everolimus.

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

Goodness-of-fit statistik for de parametriske funktioner for PFS er rapporteret i Tabel xiv for belzutifan og i Tabel xv for everolimus.

Tabel xiv. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Belzutifan

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Eksponential	1.231,723	1.234,760	5	2

Weibull	1.233,476	1.234,550	6	5
Log-logistisk	1.228,277	1.234,351	1	1
Log-normal	1.230,142	1.236,216	2	3
Gompertz	1.230,883	1.236,957	3	4
Gamma	1.233,704	1.239,778	7	6
Generaliset Gamma	1.230,962	1.240,073	4	7

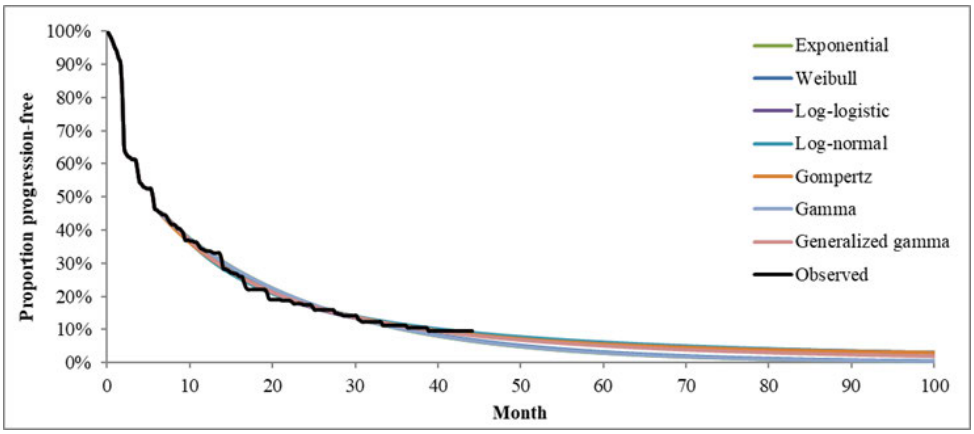
Tabel xv. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Everolimus

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Eksponential	879,191	881,909	4	1
Weibull	880,226	885,663	5	4
Log-logistisk	880,389	885,826	6	5
Log-normal	878,919	884,356	3	3
Gompertz	878,837	884,274	2	2
Gamma	880,809	886,246	7	6
Generaliseret Gamma	878,712	886,868	1	7

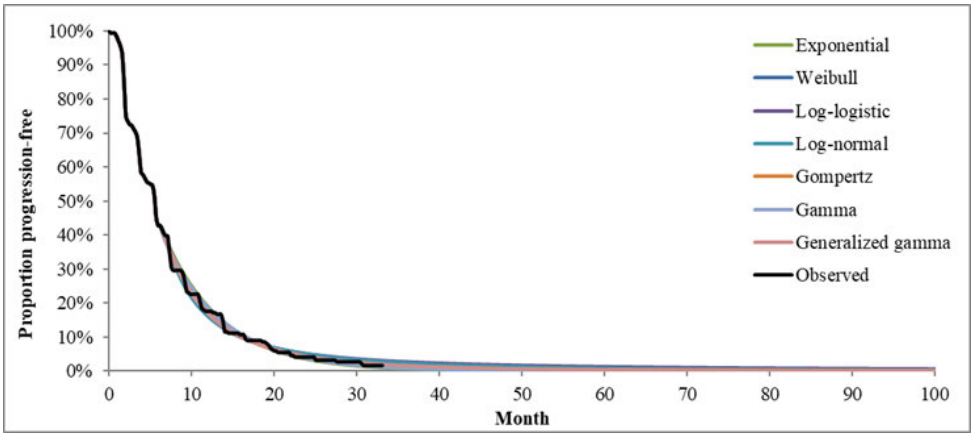
Den log-logistiske fordeling blev vurderet som bedst i belzutifan-armen ud fra både AIC og BIC. Den eksponentielle fordeling blev vurderet som bedst i everolimus-armen ud fra BIC, mens den generaliserede gamma-fordeling var bedst ud fra AIC i everolimus-armen.

D.1.5 Vurdering af visuel fit

Figur xxxvii og Figur xxxviii præsenterer de observerede KM-kurver i løbet af forsøgsperioden i LITESPARK-005 for hver behandlingsarm sammen med prædikterede PFS-kurver baseret på syv forskellige parametriske modeller.



Figur xxxvii. Modeleret vs observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan.



Figur xxxviii. Modeleret vs observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus.

Figur xviii og Figur xix i afsnit 8.1.1.1 viser langvarige ekstrapoleringer af PFS baseret på de forskellige parametriske funktioner for hhv. belzutifan og everolimus.

Baseret på visuel inspektion blev den log-logistiske fordeling vurderet at være den bedste PFS i begge arme.

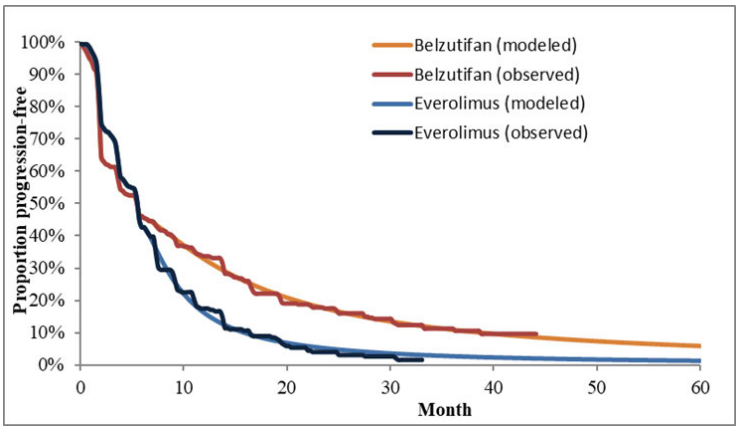
D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

NA

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

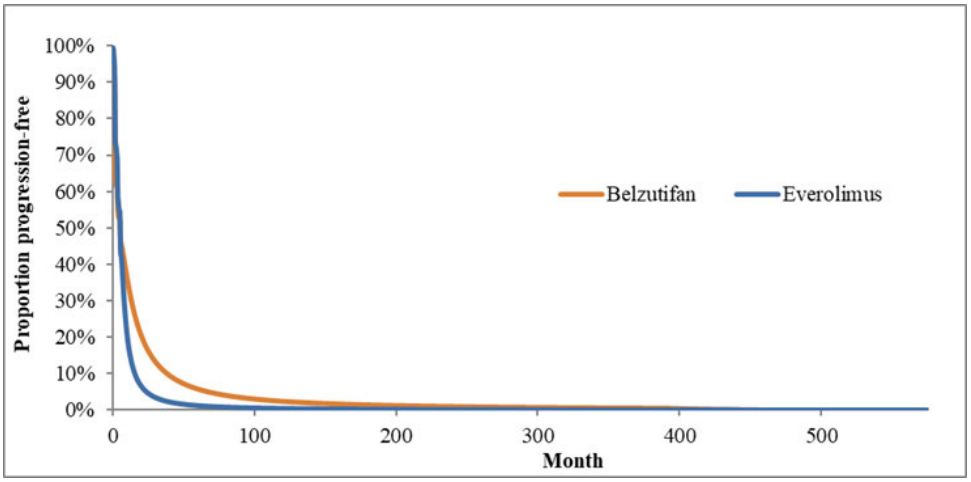
I base-case analysen blev en stykvis log-logistisk distribution anvendt til at modellere PFS i belzutifan-armen baseret på både AIC/BIC og visuel fit. Den generaliserede gamma eller eksponentielle distribution blev vurderet til at være bedst ifølge hhv. BIC og AIC, men baseret på visuelt fit blev den log-logistiske distribution vurderet til at være bedst. Det anbefales at benytte samme type af parametriske model for begge behandlingsarme selv ved separat modellering (57), hvorfor en stykvis log-logistisk distribution også blev

anvendt for everolimus-armen. Figur xxxix præsenterer de fittede PFS-kurver i base-case analysen sammen med de observerede Kaplan-Meier kurver for PFS.



Figur xxxix. Validering af modelleret vs. observeret BICR-vurderet PFS i base-case analysen.

De anvendte ekstrapoleringer af PFS i base-case analysen for begge arme baseret på LITESPARK-005 kan ses i Figur xl.



Figur xl. Langvarig ekstrapolering af BICR-vurderet PFS for belzutifan og everolimus i base-case analysen.

D.1.8 Justering af baggrundsdødelighed

Der justeres for baggrundsdødeligheden i og med, at modellen tilskriver, at dødeligheden blandt patienter skal være lig med eller større end dødeligheden i den generelle befolkning.

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

Der justeres ikke for behandlingsskift.

D.1.10 Aftagende effekt

Der er ikke inkluderet en aftagende effekt i base-case analysen. Det er muligt at inkludere en aftagende effekt i modellen i 'Effectiveness'-arket celle I14.

D.1.11 Kureringspunkt

Modellen indeholder ikke et kureringspunkt.

D.2 Ekstrapolering af overlevelse

D.2.1 Datainput

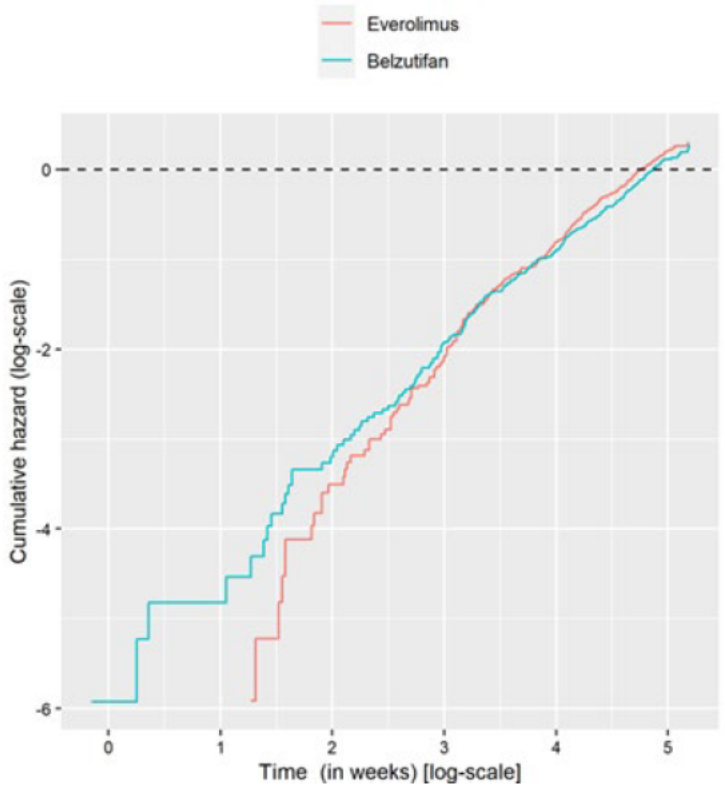
Ekstrapoleringerne af overlevelse (OS) blev baseret på data fra LITESPARK-005.

D.2.2 Model

Base-case analysen anvender en log-logistisk model til ekstrapolering af OS for begge behandlingsarme.

D.2.3 Proportionale hazarder

Antagelsen om proportionale hazarder for OS blev vurderet ud fra en statistisk test og visuel inspektion af log kumulerede plots. Antagelsen kunne ikke afvises på baggrund af den statistiske test (p=0,271), men de log kumulerede hazarder for belzutifan og everolimus afveg fra parallelle linjer (Figur xli). Baseret på disse resultater blev separat fittede modeller for OS for hver behandlingsarm anvendt i stedet for en fælles model.



Figur xli. Log kumulerede hazard plot for OS.

D.2.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

Goodness-of-fit statistik for de parametriske funktioner for OS er rapporteret i Tabel xvi og Tabel xvii for belzutifan og everolimus.

Tabel xvi. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Belzutifan

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Eksponential	2.996,901	3.000,825	3	1
Weibull	2.998,592	3.006,440	5	4
Log-logistisk	2.995,382	3.003,203	1	2
Log-normal	2.996,655	3.007,504	7	6
Gompertz	2.998,657	3.006,505	6	5
Gamma	2.998,182	3.006,033	4	3
Generaliseret Gamma	2.996,290	3.008,062	2	7

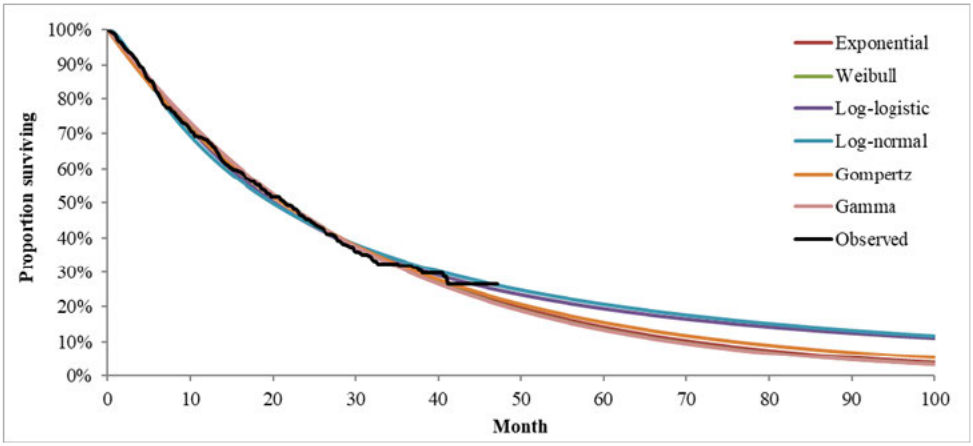
Tabel xvii. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Everolimus

Functional form	AIC	BIC	Rank by AIC	Rank by BIC
Eksponential	3.010,537	3.014,456	6	4
Weibull	3.009,273	3.017,111	5	6
Log-logistisk	2.996,052	3.003,890	3	2
Log-normal	2.992,038	2.999,876	1	1
Gompertz	3.012,467	3.020,305	7	7
Gamma	3.006,886	3.014,723	4	5
Generaliseret Gamma	2.994,037	3.005,793	2	3

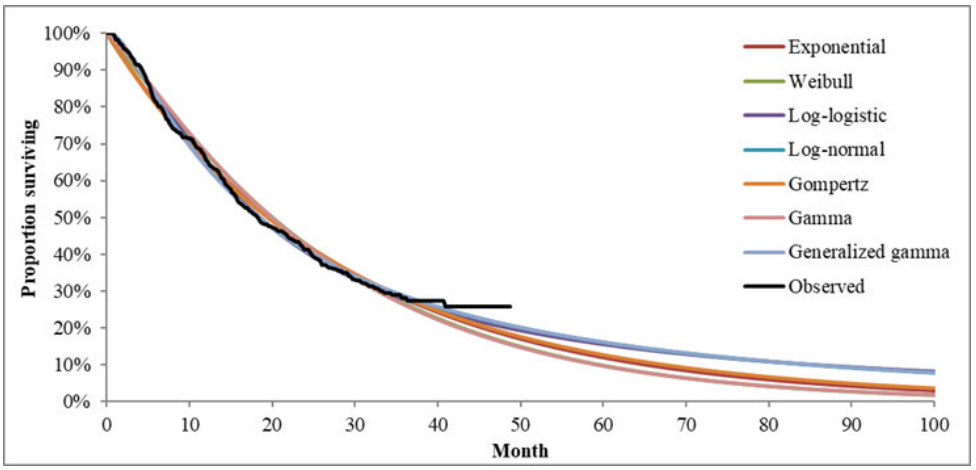
Baseret på goodness-of-fit statistikkerne blev den log-logistiske model og den eksponentielle model vurderet bedst i belzutifan armen (AIC og BIC hhv.), mens den log-normale model blev vurderet bedst i everolimus armen (både AIC og BIC).

D.2.5 Vurdering af visuel fit

Figur xlii og Figur xliii viser de observerede KM-kurver for OS i løbet af forsøgsperioden for hver behandlingsarm sammen med prædikterede OS kurver baseret på syv forskellige parametriske modeller.



Figur xlii. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan.



Figur xliii. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus.

Figur xxFigur xxiFigur xx og Figur xxi i afsnit 8.1.1.2 viser langvarige ekstrapoleringer af OS baseret på de forskellige parametriske funktioner for hhv. belzutifan og everolimus.

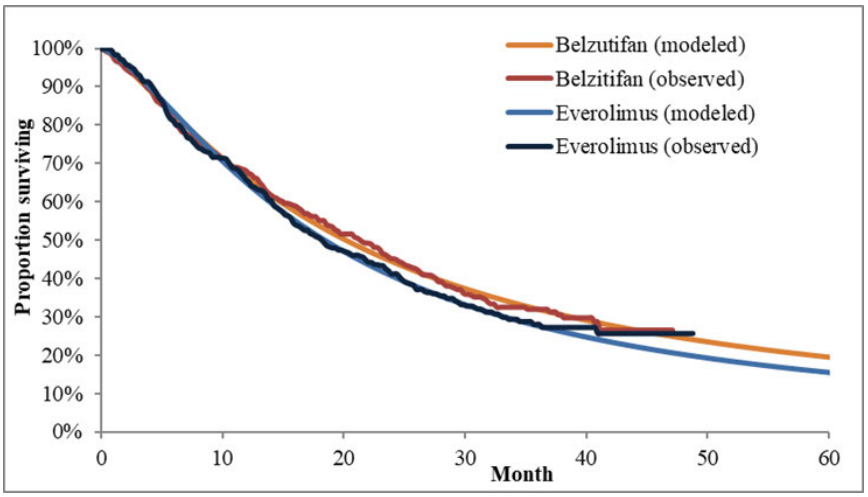
Baseret på visuel inspektion blev den log-logistiske funktion vurderet til at være det bedste fit i både belzutifan og everolimus behandlingsarmen.

D.2.6 Vurdering af hazard-funktioner

NA

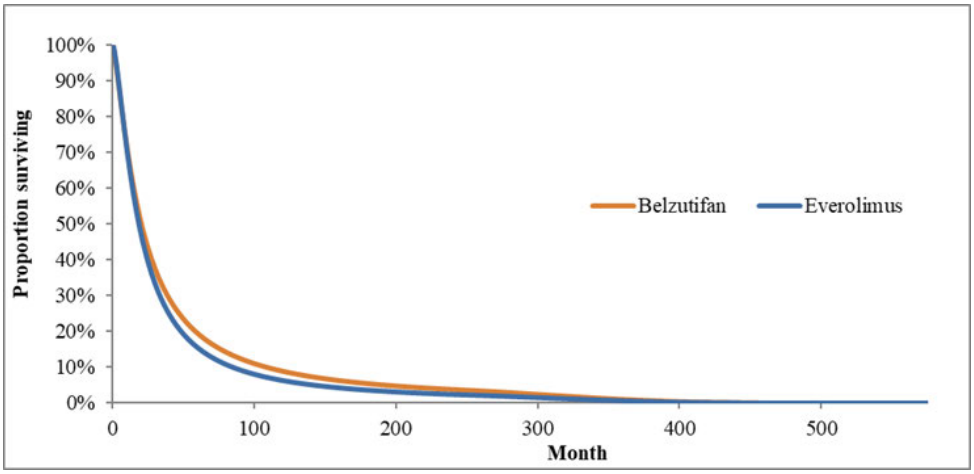
D.2.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

I base-case analysen anvendes en log-logistisk model til ekstrapolering af OS i begge behandlingsarme. I belzutifan-armen blev en log-logistisk distribution den mest passede på baggrund af AIC og visuel inspektion samt den næstbedste på baggrund af BIC. Distributionen blev også vurderet at være den mest passende på baggrund af visuel inspektion i everolimus-armen, samtidig med at den rangerede nr. 2 og 3 i hhv. BIC og AIC. Figur xliv viser de fittede OS kurver i base-case analysen sammen med de observerede Kaplan-Meier kurver for OS.



Figur xliv. Validering af modelleret vs. observeret OS i base-case analysen.

De anvendte ekstrapoleringer af OS i base-case analysen for begge arme baseret på LITESPARK-005 kan ses i Figur xlv.



Figur xlv. Langvarig ekstrapolering af OS for belzutifan og everolimus i base-case analysen.

D.2.8 Justering af baggrundsdødelighed

Der justeres for baggrundsdødeligheden i og med, at modellen tilskriver, at dødeligheden blandt patienter skal være lig med eller større end dødeligheden i den generelle befolkning.

D.2.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

Der justeres ikke for behandlingsskift.

D.2.10 Aftagende effekt

Der er ikke inkluderet en aftagende effekt i base-case analysen. Det er muligt at inkludere en aftagende effekt i modellen i 'Effectiveness'-arket celle I14.

D.2.11 Kureringspunkt

Modellen indeholder ikke et kureringspunkt.

Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

[redacted] (5).

Study: 6482-005[a]	Belzutifan (N = 186)	Everolimus (N = 177)
Participants with one or more adverse events	83 (44.6)	69 (39.0)
Participants with no adverse events	103 (55.4)	108 (61.0)
Blood and lymphatic system disorders	10 (5.4)	4 (2.3)
Anaemia	9 (4.8)	4 (2.3)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac disorders	8 (4.3)	4 (2.3)
Angina pectoris	1 (0.5)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac failure	3 (1.6)	3 (1.7)
Myocardial infarction	1 (0.5)	0 (0.0)
Pericardial effusion	2 (1.1)	1 (0.6)
Endocrine disorders	2 (1.1)	0 (0.0)
Adrenal insufficiency	1 (0.5)	0 (0.0)
Adrenocortical insufficiency acute	1 (0.5)	0 (0.0)
Eye disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Cystoid macular oedema	1 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	8 (4.3)	6 (3.4)
Abdominal pain	2 (1.1)	1 (0.6)
Anal fissure	0 (0.0)	1 (0.6)
Ascites	0 (0.0)	1 (0.6)
Colitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Diarrhoea	1 (0.5)	1 (0.6)
Enterocolitis	1 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)
Intra-abdominal haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)
Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Pancreatitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Small intestinal haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)
Vomiting	1 (0.5)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	5 (2.7)	6 (3.4)
Asthenia	1 (0.5)	0 (0.0)
Death	1 (0.5)	0 (0.0)
Fatigue	0 (0.0)	2 (1.1)
Generalised oedema	1 (0.5)	0 (0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.5)	0 (0.0)
Oedema	1 (0.5)	0 (0.0)
Pyrexia	0 (0.0)	3 (1.7)
Systemic inflammatory response syndrome	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	2 (1.1)	2 (1.1)
Cholangitis	1 (0.5)	0 (0.0)
Cholecystitis	1 (0.5)	1 (0.6)
Hypertransaminasaemia	0 (0.0)	1 (0.6)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (0.6)

Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.6)
Infections and infestations	22 (11.8)	35 (19.8)
Abdominal sepsis	1 (0.5)	0 (0.0)
Abscess	0 (0.0)	1 (0.6)
Atypical pneumonia	0 (0.0)	1 (0.6)
Bacterial infection	0 (0.0)	1 (0.6)
COVID-19	2 (1.1)	5 (2.8)
COVID-19 pneumonia	3 (1.6)	7 (4.0)
Campylobacter gastroenteritis	1 (0.5)	0 (0.0)
Cellulitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Device related infection	1 (0.5)	0 (0.0)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.6)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (0.6)
Infection	2 (1.1)	1 (0.6)
Peritonitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Pharyngitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonia	8 (4.3)	11 (6.2)
Prostatitis Escherichia coli	0 (0.0)	1 (0.6)
Pyelonephritis	1 (0.5)	0 (0.0)
Sepsis	2 (1.1)	2 (1.1)
Tonsillitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Urinary tract infection	1 (0.5)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.5)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.8)	3 (1.7)
Acetabulum fracture	1 (0.5)	0 (0.0)
Arterial injury	0 (0.0)	1 (0.6)
Craniofacial fracture	1 (0.5)	0 (0.0)
Femur fracture	0 (0.0)	1 (0.6)
Hip fracture	1 (0.5)	0 (0.0)
Incisional hernia	1 (0.5)	0 (0.0)
Road traffic accident	1 (0.5)	0 (0.0)
Shoulder fracture	0 (0.0)	1 (0.6)
Spinal compression fracture	1 (0.5)	0 (0.0)
Toxicity to various agents	1 (0.5)	0 (0.0)
Investigations	2 (1.1)	3 (1.7)
Blood calcium increased	1 (0.5)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood urea increased	0 (0.0)	1 (0.6)
C-reactive protein increased	0 (0.0)	1 (0.6)
SARS-CoV-2 test positive	1 (0.5)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.7)	5 (2.8)
Decreased appetite	1 (0.5)	0 (0.0)
Dehydration	1 (0.5)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	0 (0.0)	2 (1.1)
Hypercalcaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	2 (1.1)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	1 (0.6)
Hypoalbuminaemia	1 (0.5)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (0.5)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.7)	5 (2.8)
Back pain	1 (0.5)	1 (0.6)

Bone lesion	1 (0.5)	0 (0.0)
Bone pain	0 (0.0)	1 (0.6)
Osteonecrosis of jaw	2 (1.1)	1 (0.6)
Pain in extremity	1 (0.5)	1 (0.6)
Pathological fracture	0 (0.0)	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (2.7)	3 (1.7)
Bladder cancer	0 (0.0)	1 (0.6)
Bowen's disease	1 (0.5)	0 (0.0)
Endometrial adenocarcinoma	1 (0.5)	0 (0.0)
Intraductal proliferative breast lesion	1 (0.5)	0 (0.0)
Oesophageal adenocarcinoma	1 (0.5)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.6)
Squamous cell carcinoma	1 (0.5)	0 (0.0)
Tumour pain	1 (0.5)	1 (0.6)
Nervous system disorders	7 (3.8)	2 (1.1)
Headache	1 (0.5)	0 (0.0)
Ischaemic stroke	0 (0.0)	1 (0.6)
Nervous system disorder	1 (0.5)	0 (0.0)
Seizure	1 (0.5)	0 (0.0)
Spinal cord compression	3 (1.6)	0 (0.0)
Syncope	1 (0.5)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	0 (0.0)	1 (0.6)
Product issues	0 (0.0)	1 (0.6)
Device occlusion	0 (0.0)	1 (0.6)
Psychiatric disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Delirium	1 (0.5)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	3 (1.6)	3 (1.7)
Acute kidney injury	0 (0.0)	2 (1.1)
Dysuria	1 (0.5)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	1 (0.5)	0 (0.0)
Oliguria	1 (0.5)	0 (0.0)
Renal failure	0 (0.0)	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Scrotal swelling	1 (0.5)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (15.6)	19 (10.7)
Acute interstitial pneumonitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Diaphragmatic paralysis	0 (0.0)	1 (0.6)
Dyspnoea	1 (0.5)	5 (2.8)
Hypoxia	19 (10.2)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	0 (0.0)	2 (1.1)
Pleural effusion	5 (2.7)	3 (1.7)
Pneumonitis	0 (0.0)	5 (2.8)
Pneumothorax	1 (0.5)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	4 (2.2)	2 (1.1)
Pulmonary haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	2 (1.1)
Angioedema	0 (0.0)	2 (1.1)
Eczema	0 (0.0)	1 (0.6)
Pruritus	0 (0.0)	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	0 (0.0)	1 (0.6)
Assisted suicide	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Hypertension	1 (0.5)	0 (0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets

the incidence criterion in the report title, after rounding.
Serious adverse events up to 90 days of last treatment are included.
MedDRA 27.0 preferred terms 'Neoplasm progression', 'Malignant neoplasm progression' and 'Disease progression' not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date:15APR2024

Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

Tabel xviii angiver mønsteret med manglende data og fuldførelse for samtlige målinger af den helbredsrelaterede livskvalitet målt ved EQ-5D-5L (5). Tabel xxii og Tabel xxiii angiver hhv. fuldførelse og compliance rater for PRO-analyse instrumenter og definitioner på forværring, forbedring og stabil livskvalitet for FKSI-DRS samt GHS/QoL (6).

Tabel xviii. Mønster med manglende data og fuldførelse (EQ-5D-5L)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	Belzutifan: 182 SoC: 174	Belzutifan: 0 (0%) SoC: 0 (0%)	Belzutifan: 182 (100%) SoC: 174 (100%)	Belzutifan: 179 (98,4%) SoC: 164 (94,3%)
Uge 3	Belzutifan: 182 SoC: 174	Belzutifan: 1 (0,5%) SoC: 1 (0,6%)	Belzutifan: 181 (99,5%) SoC: 173 (99,4%)	Belzutifan: 159 (87,8%) SoC: 173 (82,7%)
Uge 5	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan:9 (4,9%) SoC: 3 (1,7%)	Belzutifan: 173 (95,1%) SoC: 171 (98,3%)	Belzutifan: 152 (87,9%) SoC: 154 (90,1%)
Uge 9	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 17 (9,3%) SoC: 16 (9,2%)	Belzutifan: 165 (90,7%) SoC: 158 (90,8%)	Belzutifan: 147 (89,1%) SoC: 141 (89,2%)
Uge 13	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 34 (18,7%) SoC: 36 (20,7%)	Belzutifan: 148 (81,3%) SoC: 138 (79,3%)	Belzutifan: 130 (87,8%) SoC: 116 (84,1)
Uge 17	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 55 (30,2%) SoC: 74 (42,5%)	Belzutifan: 127 (69,8%) SoC: 100 (57,5%)	Belzutifan: 113 (89,0%) SoC: 92 (92,0%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 21	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 68 (37,4%) SoC: 87 (50,0%)	Belzutifan: 114 (62,6%) SoC: 87 (50,0%)	Belzutifan: 106 (93,0%) SoC: 78 (89,7%)
Uge 25	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 79 (43,4%) SoC: 98 (56,3%)	Belzutifan: 103 (56,6%) SoC: 76 (43,7%)	Belzutifan: 96 (93,2%) SoC: 72 (94,7%)
Uge 29	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 85 (46,7%) SoC: 110 (63,2%)	Belzutifan: 97 (53,3%) SoC: 64 (36,8%)	Belzutifan: 91 (93,8%) SoC: 59 (92,2%)
Uge 33	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 91 (50,0%) SoC: 116 (66,7%)	Belzutifan: 91 (50,0%) SoC: 58 (33,3%)	Belzutifan: 86 (94,5%) SoC: 55 (94,8%)
Uge 37	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 93 (51,1%) SoC: 121 (69,5%)	Belzutifan: 89 (48,9%) SoC: 53 (30,5%)	Belzutifan: 81 (91,0%) SoC: 49 (92,5%)
Uge 41	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 100 (54,9%) SoC: 127 (73,0%)	Belzutifan: 82 (45,1%) SoC: 47 (27,0%)	Belzutifan: 80 (97,6%) SoC: 43 (91,5%)
Uge 45	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 104 (57,1%) SoC: 126 (72,4%)	Belzutifan: 78 (42,9%) SoC: 48 (27,6%)	Belzutifan: 71 (91,0%) SoC: 46 (95,8%)
Uge 49	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 108 (59,3%) SoC: 138 (79,3%)	Belzutifan: 74 (40,7%) SoC: 36 (20,7%)	Belzutifan: 69 (93,2%) SoC: 35 (97,2%)
Uge 53	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 109 (59,9%) SoC: 142 (81,6%)	Belzutifan: 73 (40,1%) SoC: 32 (18,4%)	Belzutifan: 69 (94,5%) SoC: 32 (100%)
Uge 57	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 112 (61,5%) SoC: 143 (82,2%)	Belzutifan: 70 (38,5%) SoC: 31 (17,8%)	Belzutifan: 68 (97,1%) SoC: 30 (96,8%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 61	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 114 (62,6%) SoC: 148 (85,1%)	Belzutifan: 68 (37,4%) SoC: 26 (14,9%)	Belzutifan: 63 (92,6%) SoC: 24 (92,3%)
Uge 65	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 116 (63,7%) SoC: 152 (87,5%)	Belzutifan: 66 (36,3%) SoC: 22 (12,6%)	Belzutifan: 63 (95,5%) SoC: 21 (95,5%)
Uge 69	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 121 (66,5%) SoC: 154 (88,5%)	Belzutifan: 61 (33,5%) SoC: 20 (11,5%)	Belzutifan: 57 (93,4%) SoC: 20 (100,0%)
Uge 73	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 122 (67,0%) SoC: 154 (88,5%)	Belzutifan: 60 (33,0%) SoC: 20 (11,5%)	Belzutifan: 55 (91,7%) SoC: 20 (100,0%)
Uge 77	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 123 (67,6%) SoC: 154 (88,5%)	Belzutifan: 59 (32,4%) SoC: 20 (11,5%)	Belzutifan: 55 (93,2%) SoC: 18 (90,0%)
Uge 81	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 126 (69,2%) SoC: 159 (91,4%)	Belzutifan: 56 (30,8%) SoC: 15 (8,6%)	Belzutifan: 52 (92,9%) SoC: 15 (100,0%)
Uge 85	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 129 (70,9%) SoC: 163 (93,7%)	Belzutifan: 53 (29,1%) SoC: 11 (6,3%)	Belzutifan: 50 (94,3%) SoC: 10 (90,9%)
Uge 89	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 130 (71,4%) SoC: 162 (93,1%)	Belzutifan: 52 (28,6%) SoC: 12 (6,9%)	Belzutifan: 47 (90,4%) SoC: 10 (83,3%)
Uge 93	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 133 (73,1%) SoC: 163 (93,7%)	Belzutifan: 49 (26,9%) SoC: 11 (6,3%)	Belzutifan: 47 (95,9%) SoC: 11 (100,0%)
Uge 97	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 136 (74,7%) SoC: 164 (94,3%)	Belzutifan: 46 (25,3%) SoC: 10 (5,7%)	Belzutifan: 44 (95,7%) SoC: 10 (100,0%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 101	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 139 (76,4%) SoC: 164 (94,3%)	Belzutifan: 43 (23,6%) SoC: 10 (5,7%)	Belzutifan: 42 (97,7%) SoC: 9 (90,0%)
Uge 105	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 136 (74,7%) SoC: 167 (96,0%)	Belzutifan: 46 (25,3%) SoC: 7 (4,0%)	Belzutifan: 43 (93,5%) SoC: 7 (100,0%)
Uge 109	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 136 (74,7%) SoC: 167 (96,0%)	Belzutifan: 46 (25,3%) SoC: 7 (4,0%)	Belzutifan: 42 (91,3%) SoC: 7 (100,0%)
Uge 113	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 138 (75,8%) SoC: 169 (97,1%)	Belzutifan: 44 (24,2%) SoC: 5 (2,9%)	Belzutifan: 39 (88,6%) SoC: 5 (100,0%)
Uge 117	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 140 (76,9%) SoC: 169 (97,1%)	Belzutifan: 42 (23,1%) SoC: 5 (2,9%)	Belzutifan: 37 (88,1%) SoC: 4 (80,0%)
Uge 121	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 144 (79,1%) SoC: 171 (98,3%)	Belzutifan: 38 (20,9%) SoC: 3 (1,7%)	Belzutifan: 38 (100,0%) SoC: 3 (100,0%)
Uge 125	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 148 (81,3%) SoC: 171 (98,3%)	Belzutifan: 34 (18,7%) SoC: 3 (1,7%)	Belzutifan: 33 (97,1%) SoC: 3 (100,0%)
Uge 129	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 151 (83,0%) SoC: 171 (98,3%)	Belzutifan: 31 (17,0%) SoC: 3 (1,7%)	Belzutifan: 28 (90,3%) SoC: 3 (100,0%)
Uge 133	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 154 (84,6%) SoC: 172 (98,9%)	Belzutifan: 28 (15,4%) SoC: 2 (1,1%)	Belzutifan: 27 (96,4%) SoC: 2 (100,0%)
Uge 137	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 160 (87,9%) SoC: 171 (98,3%)	Belzutifan: 22 (12,1%) SoC: 3 (1,7%)	Belzutifan: 21 (95,5%) SoC: 3 (100,0%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 141	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 160 (87,9%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 22 (12,1%) SoC:	Belzutifan: 21 (95,5%) SoC:
Uge 145	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 162 (89,0%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 20 (11,0%) SoC:	Belzutifan: 20 (100,0%) SoC:
Uge 149	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 164 (90,1%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 18 (9,9%) SoC:	Belzutifan: 18 (100,0%) SoC:
Uge 153	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 165 (90,7%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 17 (9,3%) SoC:	Belzutifan: 17 (100,0%) SoC:
Uge 157	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 170 (93,4%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 12 (6,6%) SoC:	Belzutifan: 12 (100,0%) SoC:
Uge 161	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 171 (94,0%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 11 (6,0%) SoC:	Belzutifan: 11 (6,0%) SoC:
Uge 165	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 173 (95,1%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 9 (4,9%) SoC:	Belzutifan: 9 (100,0%) SoC:
Uge 169	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 174 (95,6%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 8 (4,4%) SoC:	Belzutifan: 8 (100,0%) SoC:
Uge 173	Belzutifan:182	Belzutifan: 175 (96,2%)	Belzutifan: 7 (3,8%)	Belzutifan: 7 (100,0%)

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	SoC: 174	SoC: 174 (100,0%)	SoC:	SoC:
Uge 177	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 176 (96,7%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 6 (3,3%) SoC:	Belzutifan: 6 (3,3%) SoC:
Uge 181	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 178 (97,8%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 4 (2,2%) SoC:	Belzutifan: 4 (2,2%) SoC:
Uge 185	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 179 (98,4%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 3 (1,6%) SoC:	Belzutifan: 3 (1,6%) SoC:
Uge 189	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 181 (99,5%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: 1 (0,5%) SoC:	Belzutifan: 1 (0,5%) SoC:
Uge 193	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 182 (100,0%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: SoC:	Belzutifan: SoC:
Uge 197	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 182 (100,0%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: SoC:	Belzutifan: SoC:
Uge 201	Belzutifan:182 SoC: 174	Belzutifan: 182 (100,0%) SoC: 174 (100,0%)	Belzutifan: SoC:	Belzutifan: SoC:

Tabel xix. Baseline karakteristika for deltagere med tilgængelige EQ-5D-score ved uge 17.

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population						
Sex						
Male						
Female						
Age (Years)						
< 65						
>= 65						
Mean						
SD						
Median						
Range						
Race						
American Indian Or Alaska Native						
Asian						
Black Or African American						
Multiple						
American Indian Or Alaska Native Black Or African American						
American Indian Or Alaska Native White						
Black Or African American White						
White						
Missing						
Ethnicity						
Hispanic Or Latino						
Not Hispanic Or Latino						
Not Reported						
Unknown						
Missing						
Age (Years)						
< 65						
>=65 to <75						
>=75 to <85						
Geographic Region of Enrolling Site						
North America						
Western Europe						
Rest of the World						
Karnofsky Performance Scale						
90/100						

70/80	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ECOG Performance Status				
0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMDC Risk Categories				
Favorable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Intermediate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poor	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMDC Risk Categories 2				
Favorable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Intermediate or Poor	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of Organs Involved with Disease at Baseline				
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
>= 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RCC Histology				
Clear Cell	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Clear Cell Component	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sarcomatoid Feature				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Unknown	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RCC Stage at Initial Diagnosis				
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prior Oncologic Radiation				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prior Nephrectomy				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of prior lines of therapy				
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SD=Standard deviation.

[a]The sites are five most common metastatic sites and ordered decreasingly by the frequency in total of the two treatment arms.

Number of participants: participants with two or more prior lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies, who are also part of the PRO full-analysis-set population and completed the EQ-5D-5L questionnaire at the Week 17 visit.

Database Cutoff Date: 15APR2024

Tabel xx. Baseline karakteristika for deltagere med manglende værdier ved uge 17.

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population						
Sex						
Male						
Female						
Age (Years)						
< 65						
>= 65						
Mean						
SD						
Median						
Range						
Race						
Asian						
Black Or African American						
Multiple						
American Indian Or Alaska Native White						
Black Or African American White						
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander						
White						
Missing						
Ethnicity						
Hispanic Or Latino						
Not Hispanic Or Latino						
Not Reported						
Missing						
Age (Years)						
< 65						
>=65 to <75						
>=75 to <85						
Geographic Region of Enrolling Site						
North America						
Western Europe						
Rest of the World						
Karnofsky Performance Scale						
90/100						
70/80						
ECOG Performance Status						

0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMDC Risk Categories				
Favorable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Intermediate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poor	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMDC Risk Categories 2				
Favorable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Intermediate or Poor	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of Organs Involved with Disease at Baseline				
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
>= 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RCC Histology				
Clear Cell	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Clear Cell Component	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Missing	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sarcomatoid Feature				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Unknown	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RCC Stage at Initial Diagnosis				
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prior Oncologic Radiation				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prior Nephrectomy				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of prior lines of therapy				
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SD=Standard deviation.

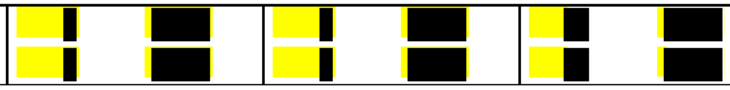
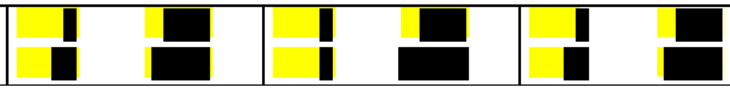
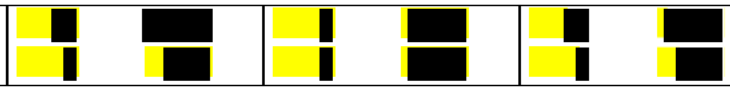
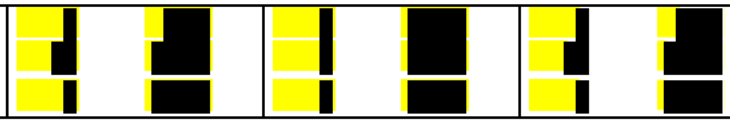
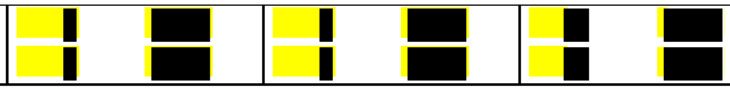
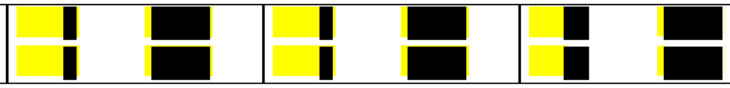
[a]The sites are five most common metastatic sites and ordered decreasingly by the frequency in total of the two treatment arms.

Number of participants: participants with two or more prior lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies, who are also part of the PRO full-analysis-set population and their EQ-5D VAS score is missing by design at the Week 17 visit.

Database Cutoff Date: 15APR2024

Tabel xxi. Baseline karakteristika for deltagere med manglende fuldførelse ved uge 17.

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population						
Sex						
Male						
Female						
Age (Years)						
< 65						
>= 65						
Mean						
SD						
Median						
Range						
Race						
American Indian Or Alaska Native						
Asian						
Multiple						
American Indian Or Alaska Native White						
White						
Ethnicity						
Hispanic Or Latino						
Not Hispanic Or Latino						
Not Reported						
Age (Years)						
< 65						
>=65 to <75						
>=75 to <85						
Geographic Region of Enrolling Site						
North America						
Western Europe						
Rest of the World						
Karnofsky Performance Scale						
90/100						
70/80						
ECOG Performance Status						
0						
1						
IMDC Risk Categories						
Favorable						

Intermediate				
IMDC Risk Categories 2				
Favorable				
Intermediate or Poor				
Number of Organs Involved with Disease at Baseline				
1				
>= 2				
RCC Histology				
Clear Cell				
Clear Cell Component				
Sarcomatoid Feature				
Yes				
No				
Unknown				
RCC Stage at Initial Diagnosis				
I				
II				
III				
IV				
Missing				
Prior Oncologic Radiation				
Yes				
No				
Prior Nephrectomy				
Yes				
No				
Number of prior lines of therapy				
2				
3				
4				

SD=Standard deviation.

[a]The sites are five most common metastatic sites and ordered decreasingly by the frequency in total of the two treatment arms.

Number of participants: participants with two or more prior lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies, who are also part of the PRO full-analysis-set population, and who were expected to complete the EQ-5D-5L questionnaire at the Week 17 visit, but their score is missing (i.e. non-completers).

Database Cutoff Date: 15APR2024

Tabel xxii. Fuldførelse og compliance rater for PRO-analyse instrumenter (6)

Treatment visit, n/N (%)	FKSI-DRS		EORTC QLQ-C30	
	Belzutifan n=366	Everolimus n=354	Belzutifan n=366	Everolimus n=354
Baseline				
Completion	352/366 (96·2)	334/354 (94·4)	351/366 (95·9)	333/354 (94·1)
Compliance	352/366 (96·2)	334/354 (94·4)	351/366 (95·9)	333/354 (94·1)
Week 3				
Completion	326/366 (89·1)	296/354 (83·6)	323/366 (88·3)	296/354 (83·6)
Compliance	326/360 (90·6)	296/350 (84·6)	323/360 (89·7)	296/350 (84·6)
Week 5				
Completion	330/366 (90·2)	316/354 (89·3)	326/366 (89·1)	314/354 (88·7)
Compliance	330/352 (93·8)	316/347 (91·1)	326/352 (92·6)	314/347 (90·5)
Week 9				
Completion	311/366 (85·0)	299/354 (84·5)	311/366 (85·0)	299/354 (84·5)
Compliance	311/336 (92·6)	299/329 (90·9)	311/336 (92·6)	299/329 (90·9)
Week 13				
Completion	269/366 (73·5)	247/354 (69·8)	269/366 (73·5)	246/354 (69·5)
Compliance	269/296 (90·9)	247/288 (85·8)	269/296 (90·9)	246/288 (85·4)
Week 17				
Completion	235/366 (64·2)	200/354 (56·5)	234/366 (63·9)	200/354 (56·5)
Compliance	235/260 (90·4)	200/219 (91·3)	234/260 (90·0)	200/219 (91·3)
Week 21				
Completion	215/366 (58·7)	167/354 (47·2)	215/366 (58·7)	165/354 (46·6)
Compliance	215/230 (93·5)	167/190 (87·9)	215/230 (93·5)	165/190 (86·8)
Week 25				
Completion	202/366 (55·2)	152/354 (42·9)	201/366 (54·9)	152/354 (42·9)
Compliance	202/217 (93·1)	152/162 (93·8)	201/217 (92·6)	152/162 (93·8)
Week 29				
Completion	193/366 (52·7)	135/354 (38·1)	192/366 (52·5)	135/354 (38·1)
Compliance	193/202 (95·5)	135/144 (93·8)	192/202 (95·0)	135/144 (93·8)
Week 33				
Completion	175/366 (47·8)	120/354 (33·9)	175/366 (47·8)	118/354 (33·3)
Compliance	175/190 (92·1)	120/128 (93·8)	175/190 (92·1)	118/128 (92·2)
Week 37				

Completion	170/366 (46·4)	107/354 (30·2)	169/366 (46·2)	107/354 (30·2)
Compliance	170/183 (92·9)	107/114 (93·9)	169/183 (92·3)	107/114 (93·9)
Week 41				
Completion	162/366 (44·3)	99/354 (28·0)	162/366 (44·3)	98/354 (27·7)
Compliance	162/172 (94·2)	99/104 (95·2)	162/172 (94·2)	98/104 (94·2)
Week 45				
Completion	148/366 (40·4)	97/354 (27·4)	148/366 (40·4)	97/354 (27·4)
Compliance	148/160 (92·5)	97/101 (96·0)	148/160 (92·5)	97/101 (96·0)
Week 49				
Completion	140/366 (38·3)	82/354 (23·2)	140/366 (38·3)	82/354 (23·2)
Compliance	140/154 (90·9)	82/87 (94·3)	140/154 (90·9)	82/87 (94·3)
Week 53				
Completion	143/366 (39·1)	74/354 (20·9)	141/366 (38·5)	74/354 (20·9)
Compliance	143/150 (95·3)	74/78 (94·9)	141/150 (94·0)	74/78 (94·9)
Week 57				
Completion	135/366 (36·9)	69/354 (19·5)	135/366 (36·9)	69/354 (19·5)
Compliance	135/142 (95·1)	69/73 (94·5)	135/142 (95·1)	69/73 (94·5)
Week 61				
Completion	130/366 (35·5)	62/354 (17·5)	130/366 (35·5)	62/354 (17·5)
Compliance	130/138 (94·2)	62/68 (91·2)	130/138 (94·2)	62/68 (91·2)
Week 65				
Completion	125/366 (34·2)	53/354 (15·0)	125/366 (34·2)	53/354 (15·0)
Compliance	125/133 (94·0)	53/60 (88·3)	125/133 (94·0)	53/60 (88·3)
Week 69				
Completion	117/366 (32·0)	53/354 (15·0)	117/366 (32·0)	53/354 (15·0)
Compliance	117/124 (94·4)	53/54 (98·1)	117/124 (94·4)	53/54 (98·1)
Week 73				
Completion	111/366 (30·3)	48/354 (13·6)	111/366 (30·3)	48/354 (13·6)
Compliance	111/117 (94·9)	48/48 (100·0)	111/117 (94·9)	48/48 (100·0)
Week 77				
Completion	103/366 (28·1)	38/354 (10·7)	103/366 (28·1)	38/354 (10·7)
Compliance	103/111 (92·8)	38/46 (82·6)	103/111 (92·8)	38/46 (82·6)
Week 81				
Completion	95/366 (26·0)	36/354 (10·2)	95/366 (26·0)	36/354 (10·2)
Compliance	95/100 (95·0)	36/36 (100·0)	95/100 (95·0)	36/36 (100·0)
Week 85				

Completion	85/366 (23·2)	25/354 (7·1)	85/366 (23·2)	25/354 (7·1)
Compliance	85/88 (96·6)	25/29 (86·2)	85/88 (96·6)	25/29 (86·2)
Week 89				
Completion	77/366 (21·0)	23/354 (6·5)	77/366 (21·0)	23/354 (6·5)
Compliance	77/83 (92·8)	23/27 (6·5)	77/83 (92·8)	23/27 (85·2)
Week 93				
Completion	69/366 (18·9)	14/354 (4·0)	69/366 (18·9)	14/354 (4·0)
Compliance	69/73 (94·5)	14/17 (82·4)	69/73 (94·5)	14/17 (82·4)
Week 97				
Completion	64/366 (17·5)	13/354 (3·7)	64/366 (17·5)	13/354 (3·7)
Compliance	64/66 (97·0)	13/14 (92·9)	64/66 (97·0)	13/14 (92·9)
Week 101				
Completion	54/366 (14·8)	12/354 (3·4)	54/366 (14·8)	12/354 (3·4)
Compliance	54/56 (96·4)	12/14 (85·7)	54/56 (96·4)	12/14 (85·7)
Week 105				
Completion	47/366 (12·8)	7/354 (2·0)	47/366 (12·8)	7/354 (2·0)
Compliance	47/49 (95·9)	7/8 (87·5)	47/49 (95·9)	7/8 (87·5)
Week 109				
Completion	43/366 (11·7)	6/354 (1·7)	43/366 (11·7)	6/354 (1·7)
Compliance	43/46 (93·5)	6/7 (85·7)	43/46 (93·5)	6/7 (85·7)
Week 113				
Completion	34/366 (9·3)	6/354 (1·7)	34/366 (9·3)	6/354 (1·7)
Compliance	34/37 (91·9)	6/6 (100·0)	34/37 (91·9)	6/6 (100·0)
Week 117				
Completion	28/366 (7·7)	5/354 (1·4)	28/366 (7·7)	5/354 (1·4)
Compliance	28/32 (87·5)	5/6 (83·3)	28/32 (87·5)	5/6 (83·3)
Week 121				
Completion	26/366 (7·1)	5/354 (1·4)	26/366 (7·1)	5/354 (1·4)
Compliance	26/27 (96·3)	5/5 (100·0)	26/27 (96·3)	5/5 (100·0)
Week 125				
Completion	23/366 (6·3)	5/354 (1·4)	23/366 (6·3)	5/354 (1·4)
Compliance	23/23 (100·0)	5/5 (100·0)	23/23 (100·0)	5/5 (100·0)
Week 129				
Completion	20/366 (5·5)	3/354 (0·8)	20/366 (5·5)	3/354 (0·8)
Compliance	20/20 (100·0)	3/3 (100·0)	20/20 (100·0)	3/3 (100·0)
Week 133				

Completion	18/366 (4·9)	3/354 (0·8)	18/366 (4·9)	3/354 (0·8)
Compliance	18/18 (100·0)	3/3 (100·0)	18/18 (100·0)	3/3 (100·0)
Week 137				
Completion	16/366 (4·4)	2/354 (0·6)	16/366 (4·4)	2/354 (0·6)
Compliance	16/16 (100·0)	2/2 (100·0)	16/16 (100·0)	2/2 (100·0)
Week 141				
Completion	8/366 (2·2)	1/354 (0·3)	8/366 (2·2)	1/354 (0·3)
Compliance	8/9 (88·9)	1/1 (100·0)	8/9 (88·9)	1/1 (100·0)
Week 145				
Completion	6/366 (1·6)	1/354 (0·3)	6/366 (1·6)	1/354 (0·3)
Compliance	6/6 (100·0)	1/1 (100·0)	6/6 (100·0)	1/1 (100·0)
Week 149				
Completion	4/366 (1·1)	0/354 (0·0)	4/366 (1·1)	0/354 (0·0)
Compliance	4/4 (100·0)	0/0 (0·0)	4/4 (100·0)	0/0 (0·0)
Week 153				
Completion	2/366 (0·5)	0/354 (0·0)	2/366 (0·5)	0/354 (0·0)
Compliance	2/2 (100·0)	0/0 (0·0)	2/2 (100·0)	0/0 (0·0)
Week 157				
Completion	1/366 (0·3)	0/354 (0·0)	1/366 (0·3)	0/354 (0·0)
Compliance	1/1 (100·0)	0/0 (0·0)	1/1 (100·0)	0/0 (0·0)

EORTC QLQ-C30=EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30. FKSI-DRS=Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms. PRO=patient-reported outcomes.

Completion is defined as the proportion of participants in the PRO population who completed at least one item in the questionnaire. Compliance is defined as the proportion of participants who completed the PRO questionnaire among those who were expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design. Missing by design encompasses adverse events, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Tabel xxiii. Definitioner på forværring, forbedring og stabil livskvalitet for FKSI-DRS samt GHS/QoL(6)

	FKSI-DRS	EORTC QLQ-C30
Improved	A ≥3-point increase in score (in the positive direction) from baseline at any time during the trial, confirmed by a ≥3-point increase in score at the next consecutive visit	A ≥10-point increase in score (in the positive direction) from baseline at any time during the trial, confirmed by a ≥10-point increase in score at the next consecutive visit
Stable	A ≥3-point increase (in the positive direction) or <3-point change in score (in the positive or negative direction) from baseline, confirmed by a <3-point change in score at the next consecutive visit, or a <3-point change in score and a ≥3-point increase in score at the next consecutive visit	A ≥10-point increase (in the positive direction) or <10-point change in score (in the positive or negative direction) from baseline, confirmed by a <10-point change in score at the next consecutive visit; OR a <10-point change in score and a ≥10-point increase in score at the next consecutive visit
Deteriorated	A ≥3-point worsening in score from baseline at any time during the trial when the criteria for improved or stable are not met	A ≥10-point worsening in score from baseline at any time during the trial when the criteria for improved or stable are not met

EORTC QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. FKSI-DRS=Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms. PRO=patient-reported outcomes.

Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Tabel 40 angiver, hvilke data/antagelser (punktestimat samt nedre og øvre grænse) der danner grundlag for de valgte sandsynlighedsfordelinger, som anvendes i den probabilistiske analyse.

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
HSUV				
Nytteværdi i progressions-fri stadie (Belzutifan)	0,87	0,86	0,88	Beta
Nytteværdi i progressions-fri stadie (Everolimus)	0,85	0,83	0,87	Beta
Nytteværdi i progredieret sygdomsstadie (Belzutifan)	0,80	0,78	0,83	Beta
Nytteværdi i progredieret sygdomsstadie (Everolimus)	0,79	0,75	0,82	Beta
Nytteværdi baseret på <4 uger til død	0,40	0,19	0,61	Beta
Nytteværdi baseret på [4,13) uger til død	0,61	0,52	0,71	Beta
Nytteværdi baseret på [13, 26) uger til død	0,70	0,65	0,75	Beta
Nytteværdi baseret på [26,51) uger til død	0,78	0,75	0,81	Beta
Nytteværdi baseret på 51+ uger til død	0,86	0,85	0,87	Beta

Disutility for 70-79-årige	0.99	-	-	Normal
Disutility for 80+-årige	0.88	-	-	Normal
Disutility relateret til uønskede hændelser (Belzutifan)	-0.02	-	-	Normal
Disutility relateret til uønskede hændelser (Everolimus)	-0.01	-	-	Normal
Omkostninger				
Medicinske omkostninger i progressions-fri stadie (per cyklus)	684,96	616,46	753,45	Gamma
Medicinske omkostninger i progressions-fri stadie (første cyklus)	2.227,96	2005,16	2450,75	Gamma
Medicinske omkostninger i progredieret sygdomsstadie (per cyklus)	684,96	616,46	753,45	Gamma
Omkostning for terminal pleje (engangsomkostning)	97.194,60	87.475,14	10.6914,07	Gamma
Patientomkostninger i progressions-fri stadie (per cyklus)	206,51	95,86	117,16	Gamma
Patientomkostninger i progressions-fri stadie (første cyklus)	351,33	316,20	386,46	Gamma
Patientomkostninger i progredieret sygdomsstadie (per cyklus)	106,51	95,86	117,16	Gamma

Lægemiddelomkostning for efterfølgende behandling (belzutifan)	65.355,55	-	-	Gamma
Omkostning for administration af efterfølgende behandling (belzutifan)	0,00	0,00	0,00	Gamma
Lægemiddelomkostning for efterfølgende behandling (everolimus)	17.426,54	-	-	Gamma
Omkostning for administration af efterfølgende behandling (everolimus)	0,00	0,00	0,00	Gamma
Enhedsomkostning for IV, simple parenteral chemotherapy	1.543,00	1.388,70	1.697,30	Gamma
Enhedsomkostning for IV, complex parenteral chemotherapy	1.543,00	1.388,70	1.697,30	Gamma
Enhedsomkostning for dispensering af lægemidler indtaget oralt	0,00	0,00	0,00	Gamma
Efficacy inputs				
Belzutifan, PFS (BICR-vurderet), Piecewise, Log-logistisk - Parameter A	3,97	-	-	Multivariate normal
Belzutifan, PFS (BICR-vurderet), Piecewise, Log-logistisk - Parameter B	0,25	-	-	Multivariate normal
Everolimus, PFS (BICR-vurderet), Piecewise, Log-logistisk - Parameter A	2,86	-	-	Multivariate normal

Everolimus, PFS (BICR-vurderet), Piecewise, Log-logistisk - Parameter B	0,30	-	-	Multivariate normal
Belzutifan, OS, One-piece, Log-logistisk - Parameter A	4,48	-	-	Multivariate normal
Belzutifan, OS, One-piece, Log-logistisk - Parameter B	0,27	-	-	Multivariate normal
Everolimus, OS, One-piece, Log-logistisk - Parameter A	4,38	-	-	Multivariate normal
Everolimus, OS, One-piece, Log-logistisk - Parameter B	0,36	-	-	Multivariate normal
Belzutifan, ToT, One-piece, Log-logistisk - Parameter A	3,45	-	-	Multivariate normal
Belzutifan, ToT, One-piece, Log-logistisk - Parameter B	0,41	-	-	Multivariate normal
Everolimus, ToT, One-piece, Log-normal - Parameter A	2,93	-	-	Multivariate normal
Everolimus, ToT, One-piece, Log-normal - Parameter B	0,08	-	-	Multivariate normal
Relativ dosisintensitet (Belzutifan)	0,92	-	-	Normal
Relativ dosisintensitet (Everolimus)	0,83	-	-	Normal

Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

Der er ikke foretaget litteratursøgninger for den kliniske vurdering, idet både effekt og sikkerhed er baseret på LITESPARK-005 studiet.

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

Forkortelser:

Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

Forkortelser:

Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
NA				

H.1.1 Søgestrategier

NA

Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

H.1.2 Systematisk valg af studier

NA

Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Ændring, lokal tilpasning

NA

Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Interven-tion og kompara-tor (prøvestør-relse (n))	Primært effektmål og opfølg-nings-periode	Sekundært effektmål og opfølg-nings-periode
NA						

H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer

NA

H.1.4 Kvalitetsvurdering

NA

H.1.5 Ikke-offentliggjorte data

NA

Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke foretaget litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet, da al data stammer fra LITESPARK-005.

Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

Forkortelser:

Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
NA				

I.1.1 Søgestrategier

NA

Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

NA

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data

NA

Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

Ikke relevant, da der ikke blev anvendt ekstern litteratur i den sundhedsøkonomiske model.

J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

Ikke relevant, da der ikke blev anvendt ekstern litteratur i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimater]

Ikke relevant, da der ikke blev anvendt ekstern litteratur i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

Appendix K. Sundhedsøkonomiske resultater for EMA subpopulationen

Vi har i nedenstående afsnit beskrevet centrale modelantagelser og -resultater for EMA subpopulationen.

K.1 Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

K.1.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

K.1.1.1 Ekstrapolering af effektdata

K.1.1.2 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS)

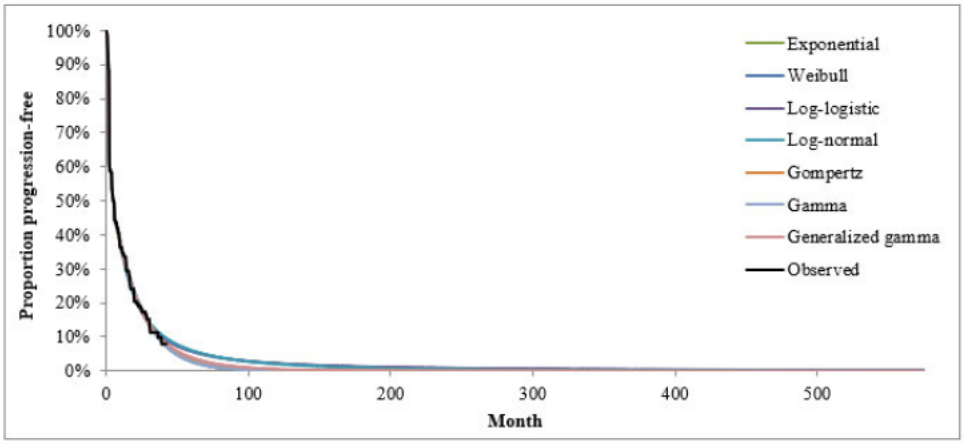
Tabel xxiv angiver oversigten over antagelser vedr. ekstrapolering af effektmål for PFS for EMA subpopulationen.

Tabel xxiv. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af PFS

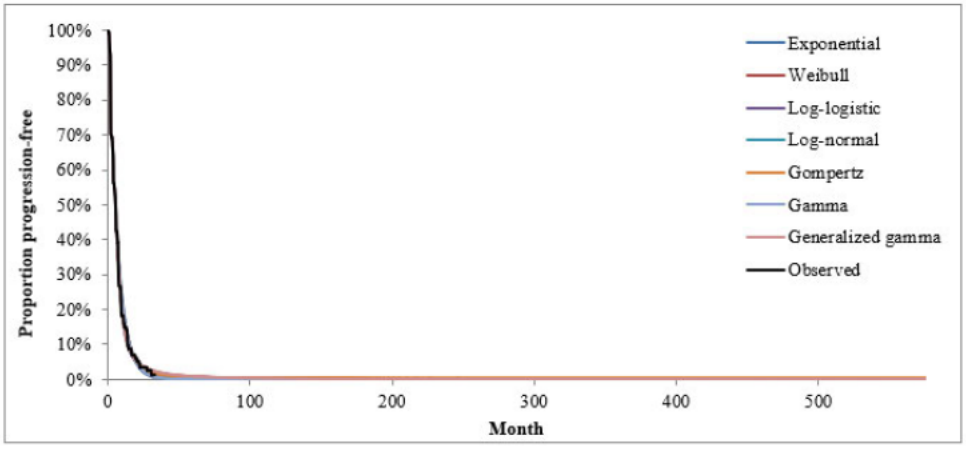
Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	LITESPARK-005
Model	Syv forskellige stykvis parametriske funktioner blev undersøgt for bedste fit
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Antagelsen om proportionale hazarder blev afvist på baggrund af statistisk testning
Funktion med bedste AIC fit	Belzutifan: Eksponentiel Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste BIC fit	Belzutifan: Eksponentiel Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste visuelle fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	NA
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	Ekstern datavalidering blev ikke benyttet pga. databegrænsninger (se afsnit 8.1).

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	NA
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Justering af baggrundsdødelighed med data fra Danmarks Statistik	Ja
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	Nej
Antagelser om aftagende effekt	Nej
Antagelser om kureringspunkt	Nej

Figur xlvi og Figur xlvii viser plots over alle undersøgte ekstrapoleringsfunktioner for PFS for hhv. belzutifan og everolimus.



Figur xlvi. Langvarig ekstrapolering af PFS: Belzutifan



Figur xlvii. Langvarig ekstrapolering af PFS: Everolimus

K.1.1.3 Ekstrapolering af overlevelse (OS)

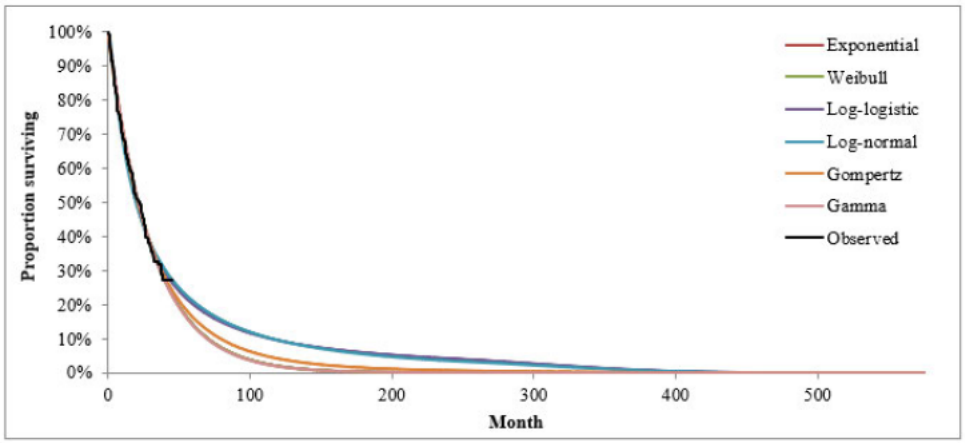
Tabel xxv angiver oversigten over antagelser vedr. ekstrapolering af effektmål for OS for EMA subpopulationen.

Tabel xxv. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af OS

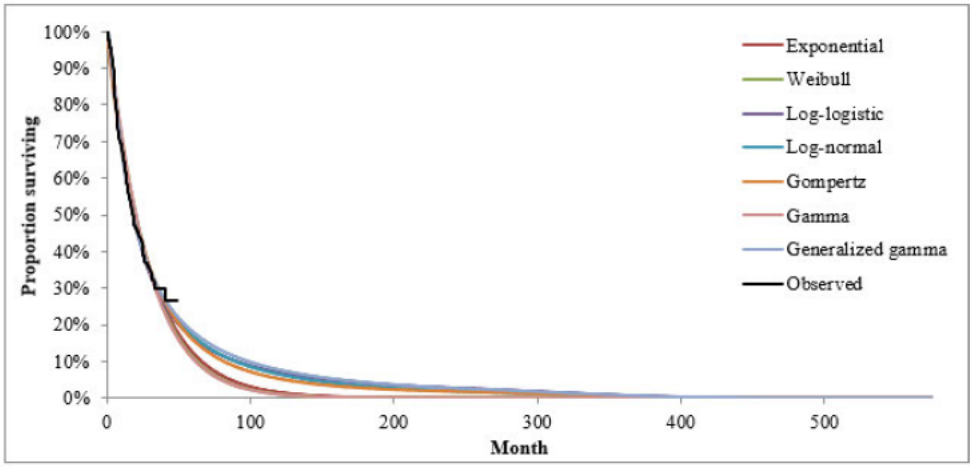
Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	LITESPARK-005
Model	Syv forskellige parametriske funktioner blev undersøgt for bedste fit.
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Antagelsen om proportionale hazarder blev afvist på baggrund af statistisk testning.
Funktion med bedste AIC fit	Belzutifan: Eksponentiel Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste BIC fit	Belzutifan: Eksponentiel Everolimus: Log-normal
Funktion med bedste visuelle fit	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	NA
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	Ekstern datavalidering blev ikke benyttet pga. databegrænsninger (se afsnit 8.1).

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	NA
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Justering af baggrundsdødelighed med data fra Danmarks Statistik	Ja
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	Nej
Antagelser om aftagende effekt	Nej
Antagelser om kureringspunkt	Nej

Figur xlviii og Figur xlix viser plots over alle undersøgte ekstrapoleringsfunktioner for OS for hhv. belzutifan og everolimus.



Figur xlviii. Langvarig ekstrapolering af OS: Belzutifan



Figur xlix. Langvarig ekstrapolering af OS: Everolimus

K.1.1.4 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier

For belzutifan og everolimus blev andelen af patienter, der forblev i behandling, modelleret ved brug af parametriske kurver tilpasset til patient-data for tid til behandlingsstop fra LITESPARK-005. Modelleringen resulterede i estimaterne præsenteret i Tabel xxvi.

Tabel xxvi. Estimater i modellen

	Modelleret gennemsnit (reference i Excel)	Modelleret median (reference i Excel)	Observeret median fra LITESPARK-005
Belzutifan (PFS)	17,79 måneder (celle O22 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	4,83 måneder (celle O21 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,6 måneder
Belzutifan (OS)	46,29 måneder (celle P22 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	20,01 måneder (celle P21 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	21,4 måneder
Everolimus (PFS)	7,92 måneder (celle O24 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,52 måneder (celle O23 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	5,6 måneder
Everolimus (OS)	39,38 måneder (celle P24 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	18,63 måneder (celle P23 i 'Partitioned Survival Model'-ark)	18,1 måneder

Tabel xxvii angiver den modellerede gennemsnitlige behandlingslænge og -tid i modellens helbredsstadier baseret på ToT. Behandlingsophørsrater for begge arme blev estimeret på

baggrund af parametriske modeller. De parametriske modeller blev tilpasset de observerede data for behandlingsstop i LITESPARK-005 (data *cut-off*: 15. april 2024) for at vurdere deres fit. Den bedste parametriske model til at modellere ekstrapoleringen af ToT-kurven i både belzutifan- og everolimus-armen blev vurderet til at være log-normal. ToT-kurverne blev desuden begrænset i forhold til PFS-kurverne, så en patient ikke modtager behandling ved sygdomsprogression.

Tabel xxvii. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Progressionsfri overlevelse [måneder]	Progredieret sygdom [måneder]	Overlevelse [måneder]
Belzutifan	17,73	17,79	28,51	405,85
Everolimus	6,83	7,92	31,46	412,76

K.2 Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

K.2.1 Resultater af nytteværdier

Disutility forbundet med en uønsket hændelse i hvert helbredsstadie er præsenteret i Tabel xxviii. Samtidig er behandlingsspecifikke nytteværdier, herunder antal patienter og observationer som hver nytteværdi er baseret på præsenteret i Tabel xxix.

Tabel xxviii. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) og disutility-værdier

		Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
Belzutifan	Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	0,850 (0,840; 0,861)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi.
	Progredieret	0,800 (0,781; 0,819)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi.
	Uønsket hændelse af grad ≥3	-0,037 (-0,089; 0,025)	EQ-5D-5L	DK	
Everolimus	Progressionsfri (uden uønsket	0,855 (0,841; 0,869)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi.

		Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
	hændelse af grad ≥3)				
	Progredieret	0,789 (0,762; 0,815)	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi.
	Uønsket hændelse af grad ≥3	-0,037 (-0,089; 0,025)	EQ-5D-5L	DK	

Tabel xxix. Behandlingsspecifikke nytteværdier.

Behandling	Helbredsstadie	Antal patienter med non-missing EQ-5D score	Antal målinger med non-missing EQ-5D score	Gennemsnit
Belzutifan	Baseline	179	179	0,814
	Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	146	1.335	0,850
	Progredieret	116	631	0,800
Everolimus	Baseline	164	164	0,829
	Progressionsfri (uden uønsket hændelse af grad ≥3)	129	649	0,855
	Progredieret	100	381	0,789

K.3 Sikkerhed

Tabel xxx angiver de uønskede hændelser, der er anvendt i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel xxx. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Belzutifan (intervention)	Everolimus (komparator)		
Uønsket hændelse, n (%)	**Frekvens anvendt i den sundheds-økonomiske model for intervention**	**Frekvens anvendt i den sundheds-økonomiske model for komparator**	**Kilde**	**Begrundelse**
Anæmi	31,2%	16,9%	LITESPARK-005	Observeret under klinisk forsøg (grad ≥3)
Hyperglykæmi	0,5%	5,6%	LITESPARK-005	
Hypertriglyceridæmi	1,6%	6,2%	LITESPARK-005	
Hypoxi	14,0%	0,6%	LITESPARK-005	
Pneumoni	4,8%	5,6%	LITESPARK-005	

K.4 Resultater

Tabel xxxi viser en oversigt for base case analysen for EMA subpopulationen.

Tabel xxxi. Oversigt over base-case

Funktion	Beskrivelse
Komparator	Everolimus
Modeltype	Partitioned survival model
Tidshorisont	37,6 år (livstid)
Behandlingslinje	3. og 4. linje
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L i LITESPARK-005 (5). Danske befolkningsvægte blev anvendt til at estimere nytteværdier (HSUV'er) (48).
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Omkostninger til sygdomshåndtering Omkostninger ved uønskede hændelser Omkostninger for efterfølgende behandlinger

Funktion	Beskrivelse
	Patientomkostninger (patienttid brugt på behandling og transport) Omkostninger forbundet med palliativ pleje
Dosering af lægemiddel	120 mg oralt en gang dagligt
Gennemsnitlig tid i behandling	Belzutifan: 17,73 måneder Everolimus: 6,83 måneder
Parametrisk funktion for PFS	Belzutifan: Log-logistisk Everolimus: Log-logistisk
Parametrisk funktion for OS	Belzutifan: Log-logistisk Everolimust: Log-logistisk
Medtagelse af spild	Nej
Gennemsnitlig tid i models helbredstadier Progressionsfri sygdom	 Belzutifan: 17,79 måneder Everolimus: 7,92 måneder
Progredieret sygdom	Belzutifan: 28,51 måneder Everolimus: 31,46 måneder
Død	Belzutifan: 405,85 måneder Everolimus: 412,76 måneder

K.4.1 Resultater base case- og alternativ aftalemodel

Resultaterne for den sundhedsøkonomiske analyse viser, at behandling med belzutifan er forbundet med langsommere sygdomsprogression og bedre overlevelse, når der sammenlignes med everolimus. Belzutifan-behandling er forbundet med 0,397 vundne leveår og 0,363 vundne QALY sammenlignet med everolimus – dette gælder i både base case-analysen og den alternative aftalemodel. Belzutifan er forbundet med øgede omkostninger, der primært skyldes højere lægemiddelomkostninger. Omkostningerne er dog lavere i den alternative aftalemodel ift. base-case analysen, [redacted], som progredierer inden for [redacted]. Dette medfører en besparelse på 199.668 kr. pr. patient. ICER'eren for belzutifan sammenlignet med everolimus er i base case-analysen 4.233.994 kr. pr. QALY, mens den i den alternative aftalemodel er 3.683.519 kr. pr. QALY. Dette giver en besparelse på 550.475 kr. pr. QALY. Tabel xxxii viser resultaterne for base case analysen, mens disse er afrapporteret i Tabel xxxiii for den alternative aftalemodel.

Tabel xxxii. Base case-resultater, diskonterede estimater

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	1.587.821	115.595	1.472.226
Lægemiddelomkostninger – co-administration	0	0	0
Administration	0	0	0
Omkostninger til sygdomshåndtering	113.433	99.251	14.182
Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	1.425	604	821
Efterfølgende behandlingsomkostninger	66.925	19.262	47.664
Patientomkostninger	17.642	15.436	2.206
Omkostninger til palliativ pleje	86.598	87.933	-1.335
Samlede omkostninger	**1.873.830**	**338.080**	**1.535.751**
Vundne leveår (progressionsfri)	1,281	0,619	0,662
Vundne leveår (progredieret)	1,873	2,139	-0,266
Totale leveår	**3,154**	**2,757**	**0,397**
QALY (progressionsfri)	1,083	0,528	0,555
QALY (progredieret)	1,479	1,671	-0,192
QALY (bivirkninger)	-0,011	-0,011	0,00
Totale QALYs	**2,551**	**2,188**	**0,363**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			**3.867.493**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			**4.234.035**

Tabel xxxiii. Resultater fra alternativ aftalemodel, diskonterede estimater

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	1.388.152	115.595	1.272.557
Lægemiddelomkostninger – co-administration	0	0	0
Administration	0	0	0
Omkostninger til sygdomshåndtering	113.433	99.251	14.182
Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	1.425	604	821
Efterfølgende behandlingsomkostninger	66.925	19.262	47.664
Patientomkostninger	17.642	15.436	2.206
Omkostninger til palliativ pleje	86.598	87.933	-1.335
Samlede omkostninger	**1.674.176**	**338.080**	**1.336.096**
Vundne leveår (helbredsstadie A)	1,281	0,619	0,662
Vundne leveår (helbredsstadie B)	1,873	2,139	-0,266
Totale leveår	**3,154**	**2,757**	**0,397**
QALY (tilstand A)	1,083	0,528	0,555
QALY (tilstand B)	1,479	1,671	-0,192
QALY (bivirkninger)	-0,011	-0,011	0,00
Totale QALYs	**2,551**	**2,188**	**0,363**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			**3.346.668**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			**3.683.555**

K.5 Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i, at 30 nye patienter årligt er egnede til behandling med belzutifan. Tabel xxxiv angiver, hvor mange patienter, der forventes behandlet med belzutifan, hvis lægemidlet anbefales, hvor der er justeret for markedsandelen.

Tabel xxxiv. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			Anbefaling		
Belzutifan	22,5	27,0	30,0	30,0	30,0
Everolimus	7,5	3,0	0	0	0
			Ikke-anbefaling		
Belzutifan	0	0	0	0	0
Everolimus	30	30	30	30	30

Hvis belzutifan anbefales, estimeres budgetkonsekvensen i år 5 at være 37.378.957 kr. i base-case analysen og 31.356.087 kr. i den alternative aftalemodel (se Tabel xxxv og Tabel xxxvi). Der er dermed en årlig besparelse på 6 mio. kr. i den alternative aftale sammenlignet med base case-analysen.

Tabel xxxv53. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (base-case)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	19.714.072	30.759.840	38.659.612	43.369.178	46.593.426
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	5.490.791	7.246.019	8.192.137	8.796.747	9.214.469
Anbefalingens budgetkonsekvens	14.223.281	23.513.821	30.467.475	34.572.431	37.378.957

Tabel xxxvi. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen (alternativ aftalemodel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	15.196.920	25.339.257	32.636.742	37.346.308	40.570.556

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	5.490.791	7.246.019	8.192.137	8.796.747	9.216.469
Anbefalingens budgetkonsekvens	9.706.129	18.093.238	24.444.605	28.549.561	31.356.087

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk