

Medicinrådets vurdering af belzutifan til behandling af patienter med metastatisk clearcelle nyrekræft

Patienter med progression efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immunchekpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene behandlinger i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 222591

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Belzutifan (Welireg)

Indikation Monoterapi til 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.

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01XX74

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 12. juli 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 24. september 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 26 uger (130 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyrekræft



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet belzutifan til behandling af metastatisk/avanceret clearcelle nyrekræft med progression efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immunccheckpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene behandlinger i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere.

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

Metastatisk renal clearcelle-cancer

Renal clearcelle-cancer (RCC) påvirker patienternes funktionsevne og livskvalitet (HRQoL) betydeligt. Symptomer inkluderer hæmaturi, flanksmerter, vægttab, træthed, smerte og psykisk stress. I et observationelt studie af norske patienter diagnosticeret med metastatisk RCC mellem 2012 og 2015 var 5-årsoverlevelsen på ca. 25 % [1]

Det vurderes, at der årligt diagnosticeres ca. 300 nye patienter med metastatisk RCC i Danmark, og der forventes samlet set at være 40 årlige kandidater til behandling med belzutifan.

Belzutifan

Belzutifan er indiceret som monoterapi til 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 (den relevante indikation for denne vurderingsrapport). Markedsføringstilladelsen i EU er betinget.

Belzutifan har en anden virkningsmekanisme end de øvrige lægemidler til nyrekræft.

Den anbefalede dosis er 120 mg (tre 40 mg tabletter) administreret en gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Målpopulationen i ansøgningen er afgrænset til de patienter, som i dag ville få everolimus i dansk klinisk praksis.

Patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom (mccRCC) behandles i Danmark med immunterapi – enten dobbeltimmunterapi eller immunterapi i kombination med VEGFR-TKI (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor*) (1. linje) og med VEGFR-TKI monoterapi (i alle behandlingslinjer). I 3. og 4. linje kan der anvendes everolimus (en mTOR-hæmmer). Everolimus anvendes hos ca. 10 ud af 60 årlige patienter i 3. linje, og hos ca. 30 ud af 40-50 årlige patienter i 4. linje.



Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af belzutifan er baseret på en direkte sammenligning med everolimus fra det randomiserede studie LITESPARK-005. Der var 187 patienter i belzutifan-armen og 182 i everolimus-armen (i subpopulationen, som er indenfor EMA-indikationen), og den mediane opfølgningstid var 35,8 måneder.

I studiet var den mediane overlevelse 21,8 måneder for belzutifan og 18,1 måneder for everolimus. Hazard ratioen for belzutifan sammenlignet med everolimus var 0,94 (95 % CI: 0,74; 1,21). Der er en PFS-gevinst ved belzutifan sammenlignet med everolimus, men den indtræder først efter ca. 6 måneders behandling. Den mediane progressionsfri overlevelse var 4,6 måneder for belzutifan og 5,4 måneder for everolimus, og hazard ratioen (der var dog ikke proportionale hazards) for belzutifan sammenlignet med everolimus var 0,73 (95 % CI: 0,57; 0,93). Ændringen i EQ-5D-5L fra baseline til uge 17 var 3,10 point (95 % CI: -0,2; 6,41) for belzutifan sammenlignet med everolimus.

Andelen af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser var 44,6 % for belzutifan og 39,0 % for everolimus, og forskellen var 5,6 %-point (95 % CI: -4,5; 15,7). Pneumonitis blev observeret hos 0,8 % (0,3 % alvorlige tilfælde) i belzutifan-armen og 14,2 % (4,2 % alvorlige tilfælde) i everolimus-armen. Da disse kan være meget alvorlige og svære at behandle, kan belzutifan være at foretrække klinisk fremfor everolimus baseret på risiko for pneumonitis.

Da everolimus primært er en relevant komparator i 4. linje behandling i dansk klinisk praksis, og 81 % af patienterne i datagrundlaget for vurderingen netop blev behandlet i 4. linje, er datagrundlaget mere egnet til vurdering af belzutifan versus everolimus i 4. linje end til 3. linje behandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model, som estimerer omkostningseffektiviteten af belzutifan til behandling af voksne patienter med metastatisk RCC sammenlignet med everolimus.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra LITE-SPARK-005 studiet. Data for helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-5L data fra samme studie.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem belzutifan og everolimus er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 0,4. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED]. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvoraf den vigtigste er, om behandlingen har en reel effekt, da Kaplan-Meier-kurverne for de to behandlingsarme ligger tæt på hinanden. Usikkerheden forstærkes yderligere af, at hverken OS eller helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L viser en statistisk signifikant effekt. Dette medfører, at ICER-resultatet er forbundet med betydelig usikkerhed.



Følsomhedsanalyserne viser, at ICER'en er markant påvirket af valget af parametrisk fordeling til OS-ekstrapoleringen. Eksempelvis er QALY-gevinsten 0,05 og ICER'en [REDACTED], når der anvendes en alternativ overlevelsfordeling (generaliseret gamma) for belzutifan. Dette understreger, at resultaterne er forbundet med betydelig usikkerhed.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Belzutifan	Everolimus	Forskellen
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	3,2	2,7	0,5
Totale QALY	2,6	2,2	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 3.572.909 DKK	
		Beregnet med SAIP: ██████████	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 4.073.294 DKK	
		Beregnet med SAIP: ██████████	

Alternativ prisaftale

Ansóger har foreslået en alternativ prisaftale, hvor der kun betales for patienter, der modtager [REDACTED]. For patienter, der modtager [REDACTED] som følge af behandlingsstop eller progression, refunderes udgifter til belzutifan. Den alternative aftalemodel indeholder de samme antagelser som hovedanalysen og påvirker udelukkende lægemiddelprisen for belzutifan. Med den alternative aftale beregnes ICER'en til [REDACTED].

Ca. 60 % af patienterne progredierer indenfor de første seks måneder af behandlingen. Selvom en stor andel af patienterne afbryder behandlingen tidligt, har det begrænset indflydelse på ICER'en, da disse patienter kun når at modtage [REDACTED]. Til gengæld modtager patienter, der fortsætter behandlingen, væsentligt flere pakker. Aftalen adresserer dog usikkerheden omkring PFS ved kun at medføre betaling for patienter, der potentielt har effekt af behandlingen.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af belzutifan vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] over de næste 5 år i tilfælde af anbefaling. Det forventes, at 40 patienter årligt vil være kandidater til behandling med belzutifan i en femårig periode, såfremt der gives en anbefaling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Nyrekræft og renalcellecarcinom (RCC)	10
1.3	Belzutifan	10
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.2	Kliniske studier	13
2.2.1	LITE-SPARK-005	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	19
2.4.3	Overlevelse	20
2.4.4	Progressionsfri overlevelse	25
2.4.5	Objektivt respons.....	31
2.4.6	Varighed af respons	31
2.4.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	37
3.1	Analyseperspektiv	37
3.2	Model	37
3.2.1	Behandlingsvarighed.....	38
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	39
3.4	Omkostninger	40
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	40
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	41
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	42
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	43
3.4.6	Patientomkostninger	44
3.4.7	Palliativ pleje	45
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	45



3.6	Resultater.....	46
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	46
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	46
4.	Budgetkonsekvenser	51
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	51
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	51
5.	Referencer	53
6.	Sammensætning af fagudvalg	54
7.	Versionslog	55
8.	Bilag.....	56



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 54.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCC:	Renalcellecarcinom
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
VEGFR-TKI:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet belzutifan til behandling af patienter med metastatisk renalcellecarcinom (RCC), der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immunchekpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene-behandlinger (TKI) i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere.

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

MSD Danmark ApS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 12. februar 2025.

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

1.2 Nyrekræft og renalcellecarcinom (RCC)

RCC udvikler sig fra epitelet af nyrernes tubuli. Det er den mest almindelige type af nyrekræft og udgør ca. 90 % af alle nyrekræftformer [2]. RCC påvirker patienternes funktionsevne og livskvalitet (HRQoL) betydeligt. Symptomer inkluderer hæmaturi, flanksmerter, vægttab, træthed, smerte og psykisk stress. I et observationelt studie af norske patienter diagnosticeret med metastatisk RCC mellem 2012 og 2015 var 5-års overlevelsen på ca. 25 % [1].

Der diagnosticeres ca. 1.000 nyrekræftpatienter om året i Danmark. Det vurderes, at der årligt diagnosticeres ca. 300 nye patienter med metastatiske RCC i Danmark. Ca. 60 patienter får 3. linje behandling, og der forventes at være 10 årlige kandidater til belzutifan i 3. linje (de patienter, som har fået to TKI'er). Ca. 40-50 patienter får 4. linje behandling, og heraf forventes der at være 30 årlige kandidater til belzutifan. Der er næsten ingen patienter, der får 5.-linjebehandling. Således forventes der at være 40 årlige kandidater til belzutifan i alt.

1.3 Belzutifan

Belzutifan (handelsnavn: Welireg) er indiceret som monoterapi til 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 VEGFR-targeterede behandlinger (den relevante indikation for denne vurderingsrapport). Belzutifan er også indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med von Hippel-Lindaus sygdom, som behøver behandling for associeret, lokaliseret renalcellecarcinom (RCC),



hæmangioblastomer i centralnervesystemet (CNS), eller neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET), og for hvem lokaliserede procedurer er uegnede. Markedsføringstilladelsen i EU er betinget.

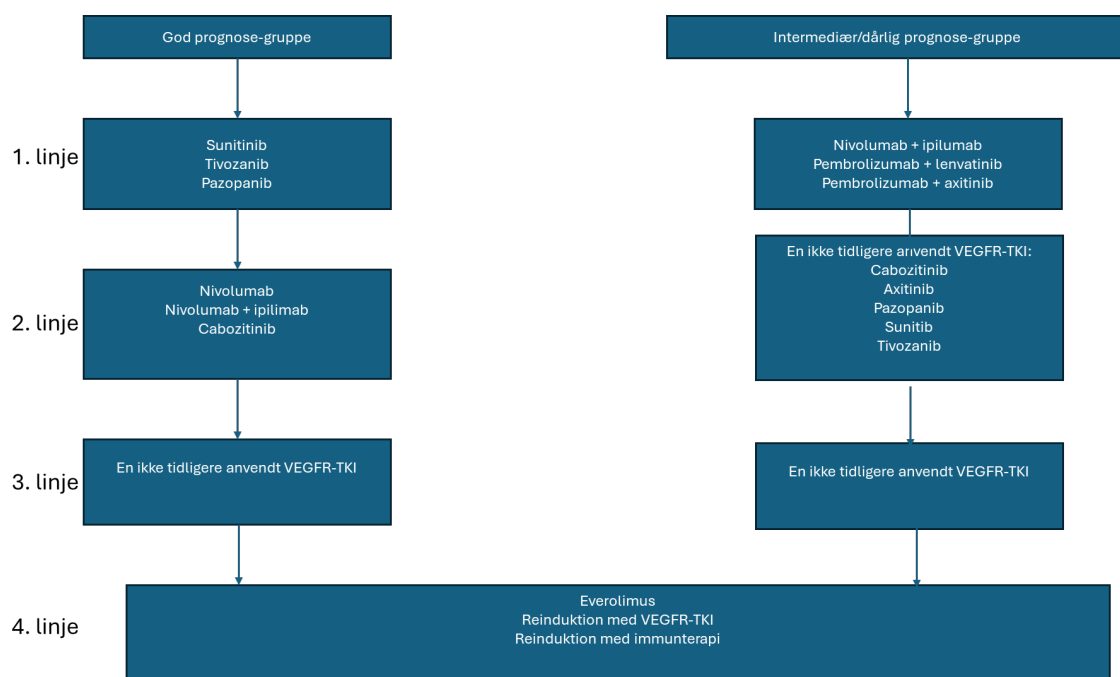
Belzutifan er en *first in class* "small molecule"-hæmmer af HIF-2 α , som ved at blokere transkriptionsfaktoren HIF-2 α svækker hypoxisk og pseudo-hypoxi-signalering i kræftceller. Dette er en ny virkningsmekanisme i forhold til de øvrige lægemidler til nyrekræft.

Den anbefalede dosis er 120 mg (tre 40 mg tabletter) administreret en gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Produktresuméet angiver pausering og dosisreduktion med 40 mg ved anæmi af grad 3 eller 4, hypoxi af grad 3 eller andre bivirkninger af grad 3 [3].

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af metastatisk nyrekræft i dansk klinisk praksis er stratificeret på baggrund af en opdeling i henholdsvis en god, intermediær og dårlig prognosegruppe baseret på kliniske faktorer.

Patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom (mccRCC) behandles i Danmark med immunterapi – enten dobbeltimmunoterapi eller immunterapi i kombination med VEGFR-TKI (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor*) (1. linje) og med VEGFR-TKI monoterapi (i alle behandlingslinjer). (Figur 1-1). Patienter i god prognosegruppe vil, som systemisk behandling, modtage en bredspektret VEGFR-TKI såsom sunitinib i 1L, immunterapi (anti-PD-1/nivolumab eller kombination ipilimumab + nivolumab) i 2L, og derefter en VEGFR-TKI (ofte axitinib der er en af de mere smalspektrede og tolerable VEGFR-TKI'ere) i 3. linje. Patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe forventes at få immunkombinationsterapi, enten dobbelt immunterapi eller immunterapi + TKI i 1L. Derefter VEGFR TKI, typisk cabozantinib i 2L. Patienter, der har modtaget immunkombinationsterapi i 1L og cabozantinib i 2L, vil i 3. linje oftest tilbydes en anden VEGFR TKI, typisk axitinib, med undtagelse af de få tilfælde, hvor axitinib er givet i kombination med pembrolizumab i 1L. I disse tilfælde vil patienterne få everolimus i 3. linje. Efter 3. linje behandling vil patienter, der er progredieret på immunterapi og VEGFR-TKI-behandling, få tilbudt everolimus i 4. linje. Målpopulationen i ansøgningen er primært de patienter, som i dag ville få everolimus i dansk klinisk praksis.



Figur 1-1. Behandlingsalgoritme i dansk klinisk praksis

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

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. Ansøger har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til sammenligningen.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Oversigt over LITESPARK-005-studiet af belzutifan versus everolimus

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
LITESPARK-005 [NCT04195750]	Voksne patienter med metastatisk clear celle RCC, der havde sygdomsprogression efter behandling med både en PD-1- eller PD-L1-hæmmer og en VEGFR-TKI (modtaget enten i rækkefølge eller i kombination).	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) Samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål: Objektiv responsrate, varighed af respons, helbredsrelateret livskvalitet, uønskede hændelser (AE).	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L)



2.2.1 LITE-SPARK-005

LITESPARK-005 er et fase 3, open-label, multicenter, randomiseret studie af belzutifan (120 mg oralt dagligt) versus everolimus (10 mg oralt dagligt) som behandling til metastatisk RCC, der er progredieret efter tidligere PD-(L)1-hæmmer og VEGFR-målrettede terapier (modtaget i kombination eller sekventielt) [4]. Patienterne fortsatte med behandling indtil sygdomsprogression (medmindre fortsættelse ud over progression blev godkendt af sponsor) eller uacceptabel toksicitet. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt (inden progression eller uacceptable bivirkninger). 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, dvs. reduktion til 5 mg ved uacceptable bivirkninger.

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter ≥ 18 år eller ældre, der havde stadium IV clearcelle nyrecellekarcinom, en Karnofsky performancestatus score på mindst 70 (vurderet på en skala fra 0 til 100, hvor lavere scorer indikerer dårligere performance), og > 1 målbar læsion i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, og som havde haft sygdomsprogression efter behandling med både > 1 PD-(L)1-hæmmer og > 1 VEGFR-TKI (givet i rækkefølge eller i kombination). Det var et inklusionskriterium, at patienterne havde modtaget tre eller færre tidligere systemiske behandlinger, med radiografisk sygdomsprogression, under eller efter det seneste behandlingsregime. Der var imidlertid 4 patienter, der havde modtaget 4 tidligere behandlinger. Tidligere behandling med everolimus var ikke tilladt.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med metastatisk clear celle RCC, der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer behandling med både én PD-(L)1 hæmmer og mindst to antiangiogene-behandlinger (TKI) i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere. Ansøgningens målpopulation er desuden primært patienter, som ville få everolimus i dansk klinisk praksis i dag.	Medicinrådet vurderer, at den fulde indikation for belzutifan er potentielt relevant for dansk klinisk praksis, dvs. generel anvendelse i 3. og 4. linje – ikke primært til patienter, der i dag behandles med everolimus. Dog er datagrundlaget mest velegnet til at undersøge effekten i ansøgers målpopulation (de patienter, der i dag behandles med everolimus). Ansøgningens anvendte population (EMA-populationen) er mest velegnet til at belyse 4.-linje behandling	Voksne patienter med metastatisk clear celle RCC, der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immunchekpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to antiangiogene-behandlinger (TKI) i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere.
Intervention	Belzutifan, oralt 120 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.		Belzutifan, oralt 120 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.
Komparator	Everolimus, oralt 10 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Hvis målpopulationen regnes som velvalgt, må everolimus nødvendigvis være rette komparator.	Everolimus, oralt 10 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.
Effektmål	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, uønskede hændelser		Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, uønskede hændelser



2.3.1 Population

Ansøgningens målpopulation er voksne patienter med metastatisk clearcelle RCC, der er progredieret efter to eller flere linjer af behandling, som inkluderer immunchekpoint-hæmmere (PD-(L)1) og mindst to VEGFR-TKI'er i sekvens eller i kombination med PD-(L)1-hæmmere, og primært dem, som ville få everolimus i dansk klinisk praksis i dag.

Ansøger har anvendt en sub-population af ITT-populationen fra LITESPARK-005. ITT-populationen inkluderer patienter med metastatisk cancer, som er progredieret efter mindst én PD-(L)1-hæmmer og mindst én VEGFR-TKI. Sub-populationen inkluderer kun patienter med metastatisk cancer, som er progredieret efter to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-TKI'er i sekvens eller kombination. Sub-populationen svarer til den af EMA godkendte indikation og refereres herefter til som EMA-populationen.

Baselinekarakteristika for EMA-populationen i LITESPARK-005 ses i Tabel 3. 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 [5,6]. Der er i studiet således inkluderet en lidt større andel af mænd end i den danske population. Mænd diagnosticeres med mere fremskredne tumorer end kvinder og har dårligere prognose [7].

Tabel 3. Baselinekarakteristika for EMA-populationen i LITESPARK-005

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)
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)



LITESPARK-005 (EMA-population)			
	Belzutifan n = 187 (%)	Everolimus n = 182 (%)	Total n = 369 (%)
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)
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)



LITESPARK-005 (EMA-population)			
	Belzutifan n = 187 (%)	Everolimus n = 182 (%)	Total n = 369 (%)
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)

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at den fulde indikation for belzutifan er potentielt relevant for dansk klinisk praksis – ikke kun til patienter, der i dag behandles med everolimus. Derfor anvender Medicinrådet et estimeret patientantal for generel anvendelse i 3. og 4. linje i vurderingen. Datagrundlaget er dog mest velegnet til at undersøge effekten i ansøgers målpopulation (de patienter, der i dag behandles med everolimus). Ansøgningens anvendte population (EMA-populationen) er mest velegnet til at belyse 4.-linje behandling, eftersom 81 % er i 4. linje og 17 % er i 3. linje. I dansk klinisk praksis forventes 3/4 af kandidaterne til belzutifan at være i 4. linje (Figur 1-1).

2.3.2 Intervention

Interventionen i studiet og den sundhedsøkonomiske analyse er belzutifan, oralt 120 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Ved uacceptabel toksicitet reduceres dosis med 40 mg. I LITESPARK-005 var der 2 patienter, der ikke startede belzutifan-behandling efter randomisering til belzutifan. Ved IA2 havde 43,5 % af ITT-population behandlingspause pga. en uønsket hændelse (intet estimat tilgængeligt for EMA-populationen), og 15,6 % af patienterne i EMA-populationen fik reduceret belzutifan-dosis, hvilket i den sundhedsøkonomiske model afspejles af en relativ dosisintensitet på 92,4 %. I LITESPARK-005 stoppede 9,9 % af ITT-populationen (intet estimat tilgængeligt for EMA-populationen) med behandlingen af andre årsager end progression eller død. I EMA-populationen blev der givet efterfølgende behandling til 35,5 % i belzutifan-armen.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis. Der er en højere andel af patienterne i studiet, der modtager efterfølgende behandlinger sammenlignet med, hvad der er forventeligt i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I både LITESPARK-005 og den sundhedsøkonomiske model er komparator everolimus, oralt 10 mg dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Ved uacceptabel toksicitet reduceres dosis til 5 mg.

I LITESPARK-005 var der 12 patienter, der ikke startede everolimus-behandling efter randomisering. Ved IA2 havde 48,1 % af ITT-population behandlingspause pga. en



uønsket hændelse, og 13,6 % af patienterne i EMA-populationen fik reduceret everolimus-dosis, hvilket i den sundhedsøkonomiske model er afspejles af en relativ dosisintensitet på 82,9 %. I LITESPARK-005 stoppede 21 % af ITT-populationen med behandlingen af andre årsager end progression eller død. I EMA-populationen blev der givet efterfølgende behandling til 52,7 % i everolimus-armen (4,4 % fik belzutifan).

Medicinrådets vurdering af komparator

Everolimus er en egnet komparator, men andre komparatorer er også relevante. Det kan dog bemærkes, at everolimus er fundet sammenlignelig med axitinib i en matched indirect comparison [8]. Everolimus er primært relevant som komparator i 4. linje, og derfor er der få patienter, som får behandling efter everolimus-behandling. Der er dermed en højere andel patienter, der modtager efterfølgende behandlinger i LITESPARK, end det er tilfældet i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, objektiv responsrate og varighed af respons.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Alle effektmålene er relevante, og de anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analyser er baseret på direkte sammenligninger fra LITESPARK-005. I effektanalyserne analyseres patienterne som tilhørende den arm, som de er blevet randomiseret til. I sikkerhedsanalyserne blev patienterne analyseret i overensstemmelse med den faktisk modtagne behandling. Der er tre data cuts: IA1 (interim analyse) den 1. november 2022, IA2 den 13. juni 2023 og FA (fuld analyse) den 15. april 2024. Ved IA1 var den mediane opfølgningstid på 18,4 måneder i ITT-populationen og 13,5 måneder i EMA-populationen, ved IA2 var den 25,7 måneder i ITT-populationen og 17,8 i EMA-populationen og ved FA var den 35,8 måneder i ITT-population og ikke rapporteret for EMA-populationen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

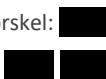
Analyserne er velegnede til at evaluere effekt og sikkerhed af belzutifan vs. everolimus.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 4 ses en oversigt over resultater i denne vurderingsrapport.



Tabel 4. Oversigt over resultater fra LITESPARK-005

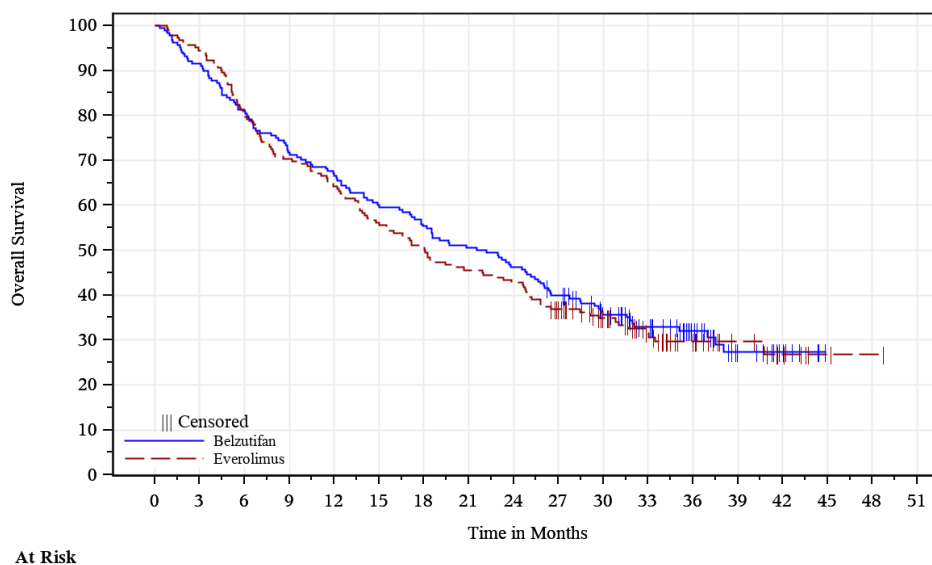
Effektmål (population)	Belzutifan	Everolimus	Forskel mellem belzutifan og everolimus
Overlevelse (EMA-population)	Median: 21,8 måneder (95 % CI: 17,4;25,8)	Median: 18,1 måneder (95 % CI: 14,2;23,9)	Forskel: 3,7 måneder HR: 0,94 (95 % CI: 0,74; 1,21)
Progressionsfri overlevelse (EMA-population)	Median: 4,6 måneder (95 % CI: 3,5;7,3)	Median: 5,4 måneder (95 % CI: 3,8;6,5)	Forskel: -0,8 måneder HR: 0,73 (95 % CI: 0,57; 0,93)
Ændring EQ-5D-5L fra baseline til uge 17 (EMA-population)			Forskel: 
Ændring fra baseline til uge 17 i EORTC QLQ-C30 GHS/QoL score (ITT-population)	0,28 point (95 % CI: -1,98; 2,53)	-6,11 point (95 % CI: -8,51; -3,70)	Forskel: 6,38 point (95 % CI: 3,21; 9,55)
Objektiv responsrate (EMA-population)	24,1 % (95 % CI: 18,1; 30,8)	3,3 % (95 % CI: 1,2; 7,0)	Forskel: 20,8 %-point (95 % CI: 14,3; 27,7)
Varighed af respons (ITT-population)	19,3 måneder	13,7 måneder	5,6 måneder
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (EMA-population)			Forskel: 

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core-C30

2.4.3 Overlevelse

Alle patienter blev forsøgt fulgt for vital status indtil død, tilbagetrækning af samtykke eller afslutningen af studiet (kun én patient er rapporteret som *lost-to-followup*). Den mediane opfølgningstid var 35,8 måneder.

Overlevelsen i EMA-populationen ses i Figur 2-1, hvor kurverne for belzutifan og everolimus krydser. I EMA-populationen var den mediane overlevelse i belzutifan- vs. everolimus-gruppen 21,8 måneder (95 % CI: 17,4; 25,8) vs. 18,1 måneder (95 % CI: 14,2; 23,9) med en hazard ratio på 0,94 (95 % CI: 0,74; 1,21).



Belzutifan	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0	0	0
Everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2	1	0

Figur 2-1. Kaplan-Meier kurve for overlevelse i EMA-populationen

Medicinrådets vurdering af overlevelse

Punktestimatet er i belzutifans favør, men konfidensintervallet inkluderer værdier, der er i everolimus' favør. Der er en usikkerhed forbundet med, at andelen med efterfølgende behandling vurderes at være højere i studiet end i dansk klinisk praksis.

Ekstrapolering af overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende belzutifan, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelseshdata, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender data fra LITESPARK-005 studiet til at estimere de kliniske parametre i modellen. Ansøger har anvendt en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS data for både belzutifan og everolimus.

Ansøger har baseret valget af funktionerne til ekstrapolering af OS-studiedata på en kombination af statistiske fit-kriterier (AIC og BIC), visuel inspektion af overlevelseshkurver og hazardfunktioner samt test for proportional hazards. Antagelsen om proportional hazards blev afvist på baggrund af både statistisk test ($p < 0,001$) og visuel inspektion af log-kumulerede hazard plots, som viste afvigelser fra parallelle linjer. På baggrund af ovenstående har ansøger valgt at modellere separate OS-kurver for belzutifan og everolimus.

Den log-logistiske fordeling blev vurderet som bedst passende for belzutifan-armen ud fra AIC og eksponentiel-fordelingen ud fra BIC. For everolimus-armen var log-normal-fordelingen bedst ud fra både AIC og BIC. Ansøger har dog valgt at anvende log-logistisk



fordeling for begge arme i base-case-analysen, med henvisning til visuel fit og konsistens i modelleringen.

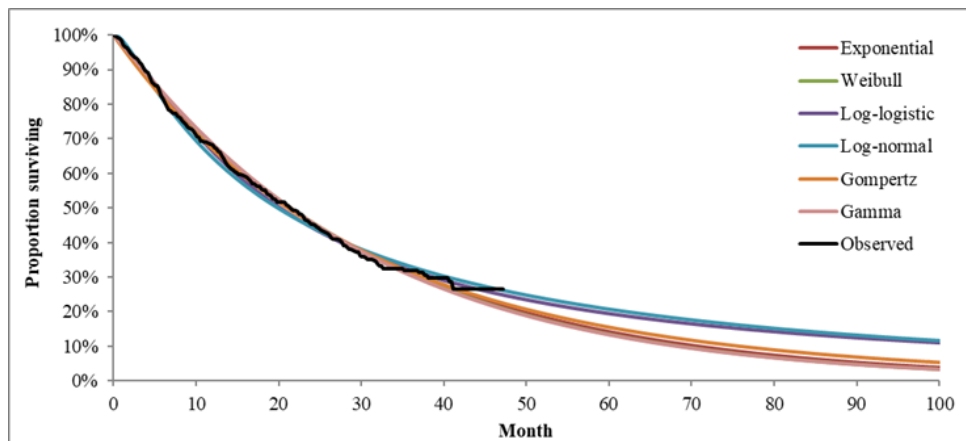
Tabel 5. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Belzutifan

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Ekspontiel	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

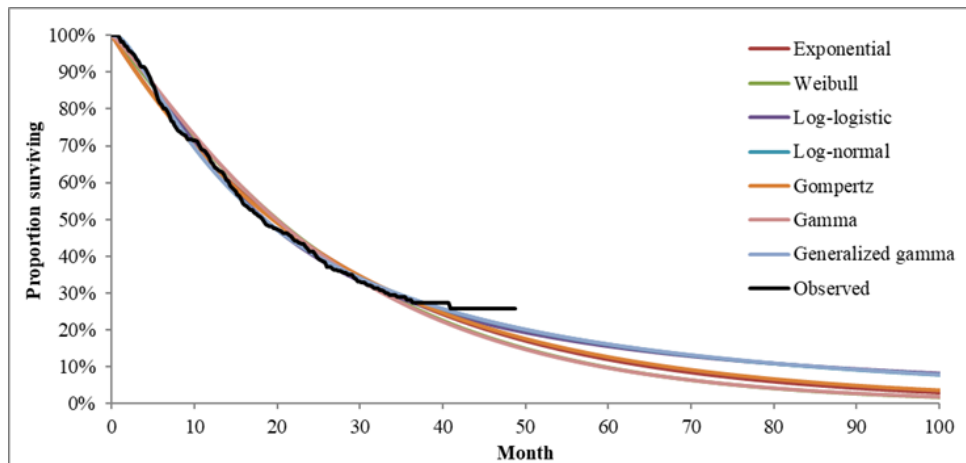
Tabel 6. Goodness-of-fit statistik for parametriske funktioner for OS: Everolimus

Functional form	AIC	BIC	Rank by AIC	Rank by BIC
Ekspontiel	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

Figur 2-2 og Figur 2-3 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.

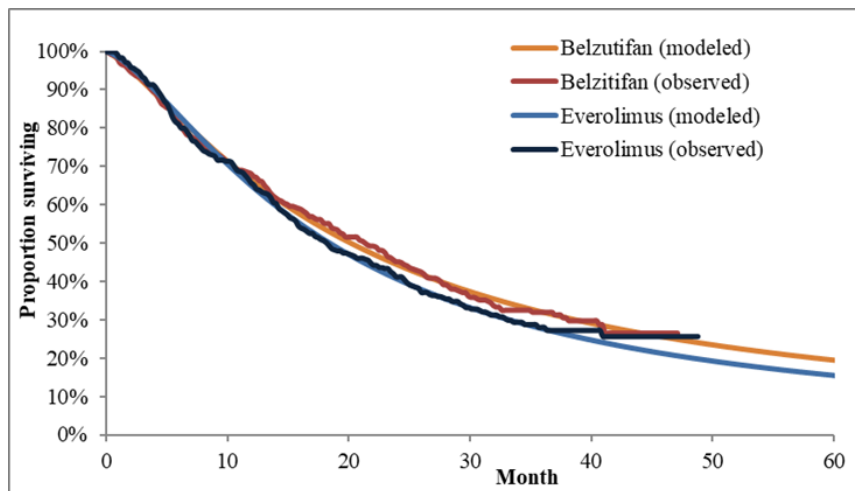


Figur 2-2. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan

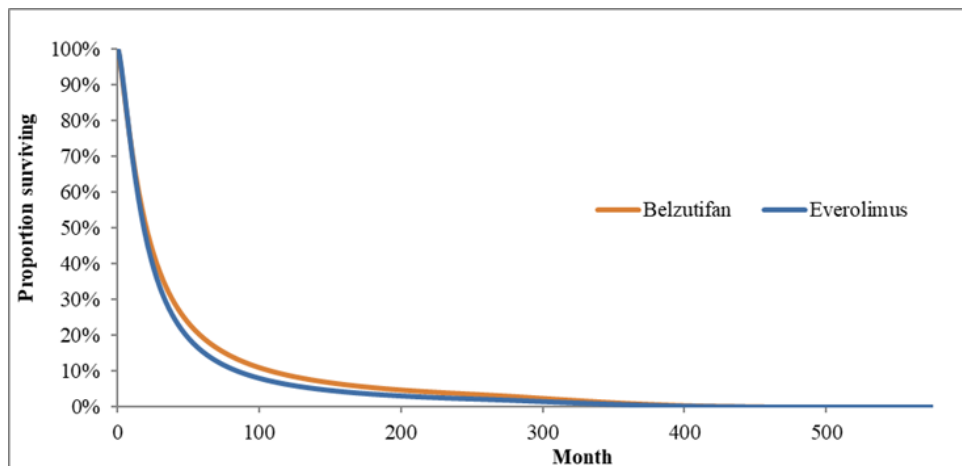


Figur 2-3. Modelleret vs. observeret OS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus

De anvendte ekstrapoleringer af OS i base-case-analysen for begge arme kan ses i Figur 2-4 og Figur 2-5. Ansøger angiver, at der ikke findes relevante eksterne data til validering af OS-ekstrapolationen, da tidligere studier ikke inkluderer patienter, der har progredieret efter både PD-(L)1- og VEGFR-hæmmer.



Figur 2-4. Modelleret vs. observeret OS i ansøgers base-case analyse



Figur 2-5. Langvarig ekstrapolering af OS for belzutifan og everolimus i ansøgers base-case analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse (OS)

Medicinrådet vurderer, at det er mere retvisende at modellere OS-kurver for belzutifan og everolimus i separate modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt. Det vurderes ydermere med baggrund i Akaike's og Bayesian informationskriterierne, at forskellige parametriske fordelinger giver det bedste fit for hver behandling. For belzutifan vurderes den log-logistiske fordeling som passende, baseret på statistisk fit, visuel inspektion og modellens antagelser om hazardfunktionen – med en stigende hazard i starten af behandlingsforløbet og en aftagende hazard over tid. Medicinrådet anvender log-logistisk fordeling for belzutifan i hovedanalysen, og tester med generaliseret gamma og eksponentiel-fordelingen i følsomhedsanalyser. For everolimus viser både AIC og BIC, at log-normal-fordelingen giver det bedste fit, og Medicinrådet anvender derfor log-normal-fordelingen i hovedanalysen.



For at teste modellens robusthed over for valg af parametrisk model til ekstrapolering af OS, gennemføres en række følsomhedsanalyser med alternative fordelinger for de to behandlinger. Det bemærkes, at ændringer i valg af fordeling medfører store udsving i ICER. Dette skyldes, at modellen viser en relativt lille inkrementel QALY-gevinst, hvorfor selv små ændringer i OS og dermed QALY-gevinsten medfører store udsving i ICER-estimatet.

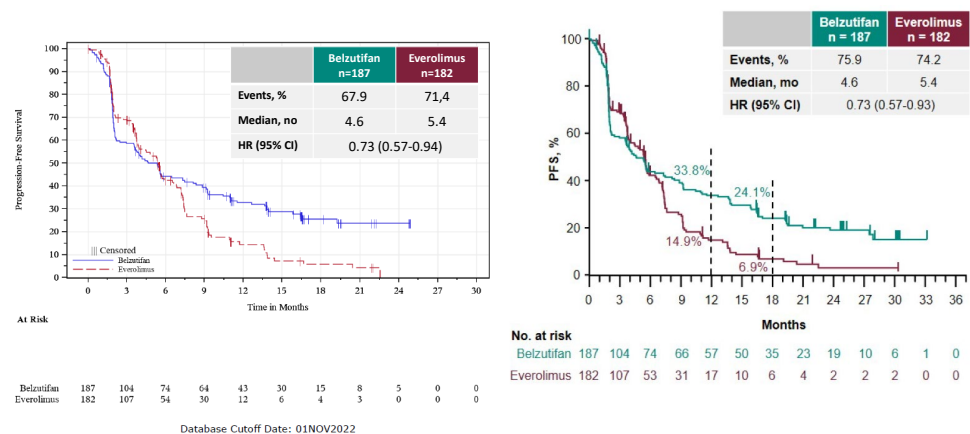
Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med den langsigtede ekstrapolering, da der ikke er anvendt eksterne data til validering af OS-kurverne. Disse forhold vil blive belyst gennem følsomhedsanalyser med alternative fordelinger og tidshorisonter.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse

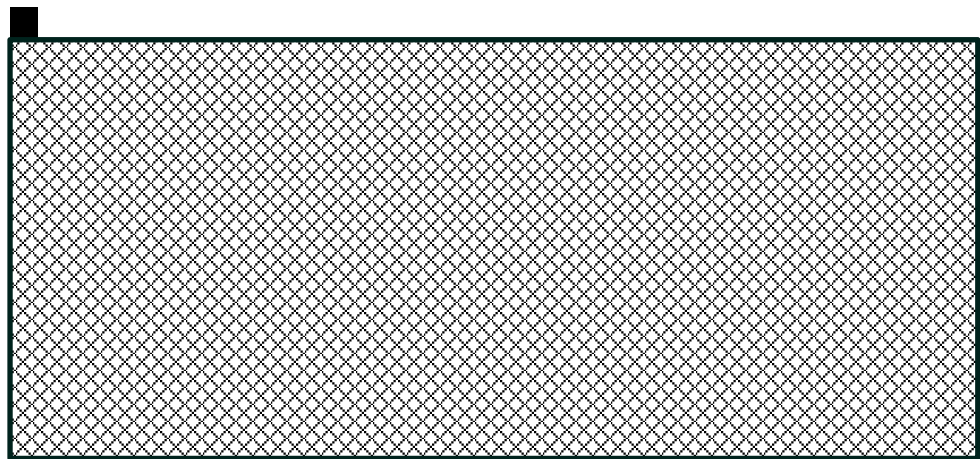
PFS defineres som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag eller til progression som defineret ved RECIST 1.1 ved blændet uafhængigt review – hvad end der kom først. Progression blev vurderet ved CT scanning eller MRI hver 8. uge indtil uge 49 og herefter hver 12. uge indtil sygdomsprogression, påbegyndelse af ny onkologisk behandling, tilbagekaldelse af samtykke eller død. Der er også udført en sensitivitetsanalyse uden censurering ved påbegyndelse af ny onkologisk behandling.

EMA-populationen: Ved IA1 havde 127 deltagere (67,9 %) i belzutifan-gruppen og 130 (71,4 %) i everolimus-gruppen haft sygdomsprogression eller var døde. Den mediane progressionsfri overlevelse var 5,4 måneder (95 % CI: 3,8; 6,5) i everolimus-gruppen og 4,6 måneder (95 % CI: 3,5; 7,3) i belzutifan-gruppen. Den estimerede procentdel af deltagere, der var i live og progressionsfrie ved 6-, 12- og 24 måneder var 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 (Figur 2-6). Forskellen i *restricted mean survival* (18 måneders opfølgning) var 1,72 måneder (95 % CI: 0,41; 3,03) i belzutifans favør. Hazardratioen var 0,73 (95 % CI: 0,57; 0,93), men der var ikke proportionale hazards. Sensitivitetsanalysen er præsenteret i Figur 2-7.

Ved IA2 var data for 25 deltagere (6,7 %) i belzutifan-gruppen og 79 deltagere (21,2 %) i everolimus-gruppen blevet censoreret inden for 6 måneder efter randomisering. Af disse censoreringer var 19 (5,1 %) i belzutifan-gruppen og 60 (16,1 %) i everolimus-gruppen censoreret, fordi deltagerne påbegyndte ny anticancerbehandling uden dokumenteret sygdomsprogression.



Figur 2-6. PFS for EMA populationen ved IA1 og IA2



Figur 2-7. Progressionsfri overlevelse for EMA-populationen baseret på fuld opfølgning (FA) med (primær analyse) og uden (sensitivitetsanalyse 1) censurering af patienter ved påbegyndelse af ny onkologisk behandling

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Der er en PFS-gevinst ved belzutifan sammenlignet med everolimus, men den indtræder først efter ca. 6 måneders behandling. Valg af censureringsstrategi (primær analyse vs. sensitivitetsanalyse 1, som følger en ITT-tilgang) synes ikke at påvirke resultaterne væsentligt.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

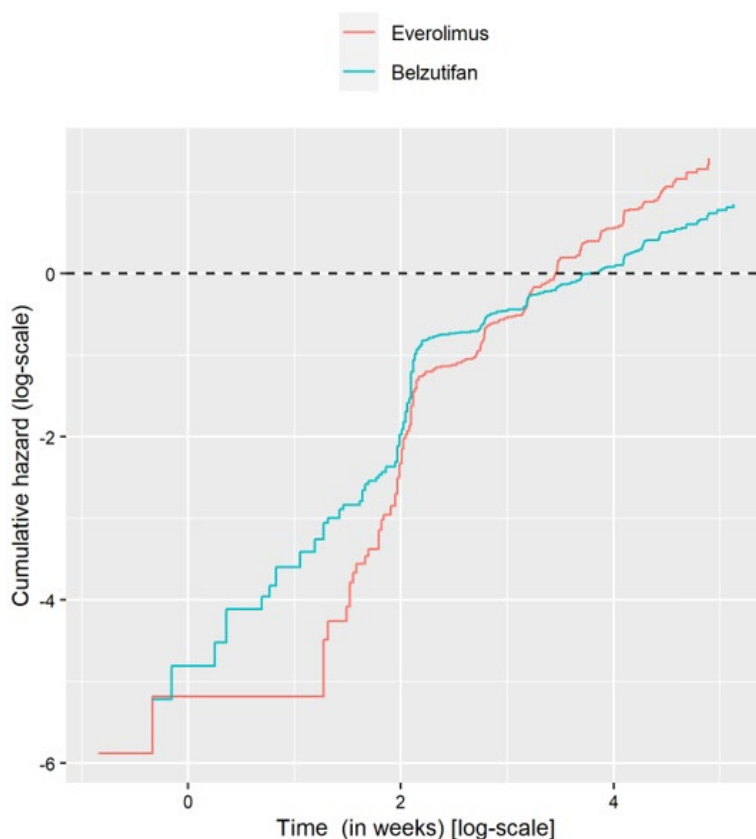
Ansøger anvender data fra LITESPARK-005 studiet til at estimere PFS i modellen. Ansøger har testet 7 forskellige fordelinger, og anvender en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PFS data for begge behandlingsarme i analysen.

Valget af funktioner er baseret på en kombination af statistiske fit-kriterier (AIC og BIC), visuel inspektion af overlevelseskurver og hazardfunktioner samt test for proportional hazards. Antagelsen om proportional hazards blev afvist på baggrund af både statistisk



test ($p < 0,001$) og visuel inspektion af log-kumulerede hazard plots, som viste afvigelser fra parallelle linjer. På den baggrund har ansøger valgt at modellere separate PFS-kurver for belzutifan og everolimus.

Ansøger angiver, at 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. På baggrund af dette anvender ansøger stykvis parametriske modeller for PFS, hvor hazard raterne for PFS fulgte de observerede PFS KM-kurver frem til uge 27 og herefter fulgte den mest passende parametriske model. Log kumulerede hazards plots for BICR-vurderet PFS fremgår af Figur 2-8.



Figur 2-8. Log kumulerede hazards plots for BICR-vurderet PFS

Den log-logistiske fordeling blev vurderet som bedst passende for belzutifan-armen ud fra både AIC og BIC. For everolimus-armen var den eksponentielle fordeling bedst ud fra BIC, mens den generaliserede gamma-fordeling var bedst ud fra AIC. Ansøger har dog valgt at anvende log-logistisk fordeling for begge arme i base-case analysen, med henvisning til visuel fit og konsistens i modelleringen. Goodness-of-fit statistik for de parametriske funktioner for PFS er angivet i Tabel 7 og Tabel 8.

Ansøger angiver, at der ikke findes relevante eksterne data til validering af PFS-ekstrapolationen, da tidligere studier ikke inkluderer patienter, der har progredieret efter både PD-(L)1- og VEGFR-hæmmer.



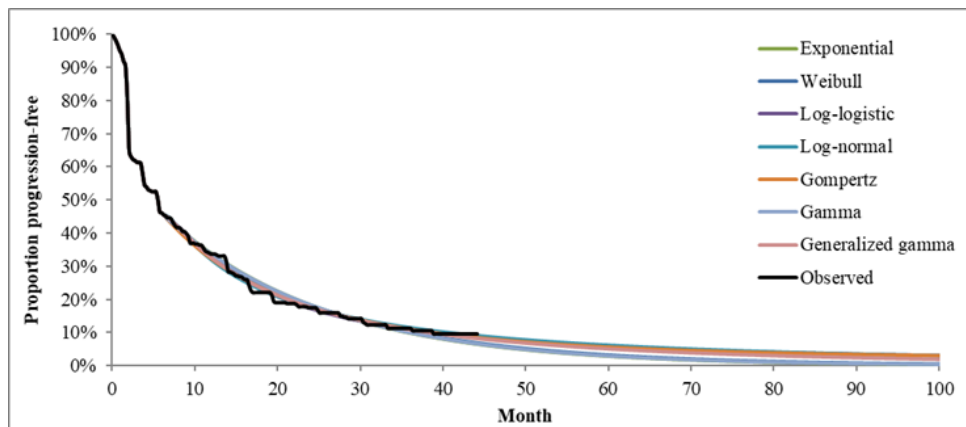
Tabel 7. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Belzutifan

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Ekspontiel	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
Generaliseret Gamma	1.230,962	1.240,073	4	7

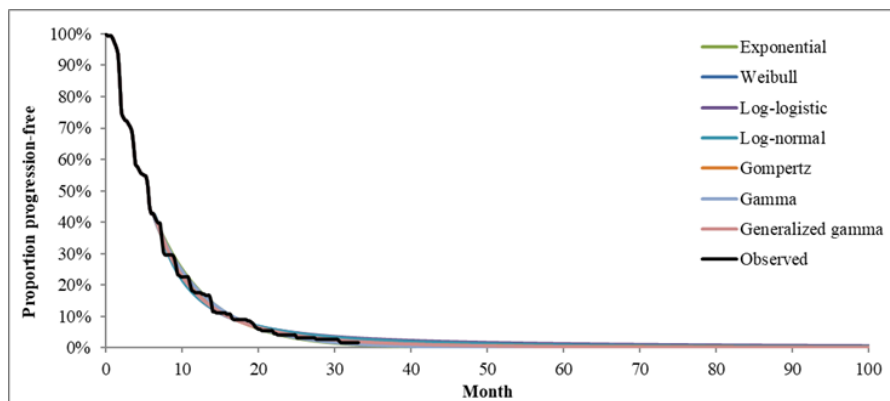
Tabel 8. Goodness-of-fit statistik for stykvis funktioner fittet til BICR-vurderet PFS: Everolimus

Funktionel form	AIC	BIC	Rank af AIC	Rank af BIC
Ekspontiel	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

Figur 2-9 og Figur 2-10 viser de observerede KM-kurver for PFS i løbet af forsøgsperioden for hver behandlingsarm sammen med prædikterede PFS-kurver baseret på syv forskellige parametriske modeller.

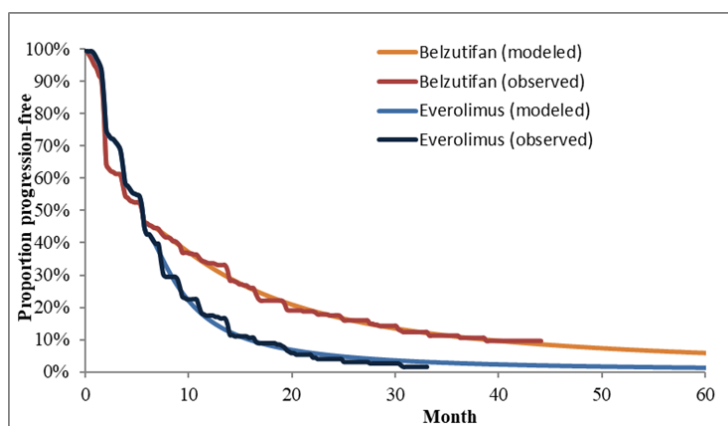


Figur 2-9. Modelleret vs. observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Belzutifan

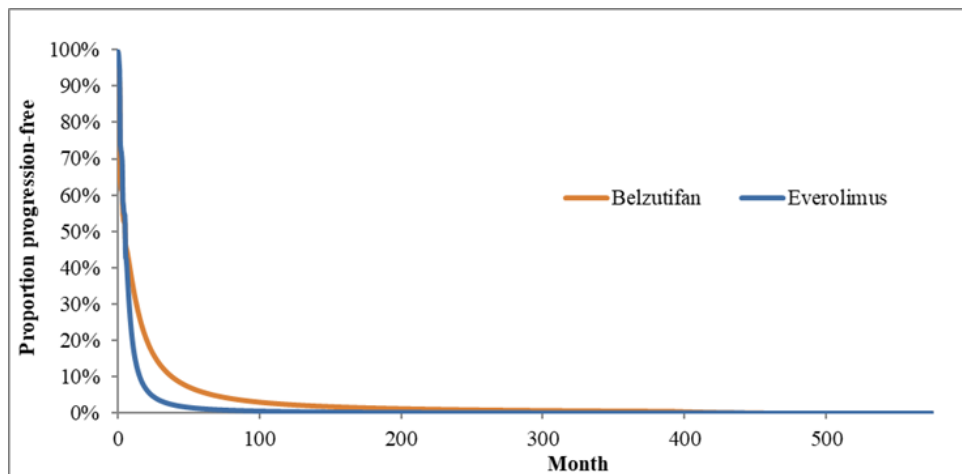


Figur 2-10. Modelleret vs. observeret BICR-vurderet PFS baseret på forskellige parametriske funktioner: Everolimus

De anvendte ekstrapoleringer af PFS i base-case analysen for begge arme er vist i Figur 2-11 og Figur 2-12.



Figur 2-11 Modelleret vs. observeret BICR-vurderet PFS i ansøgers base-case-analyse



Figur 2-12. Ekstrapolering af BICR-vurderet PFS for belzutifan og everolimus i ansøgers base-case-analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vurderer, at det er mere retvisende at modellere PFS-kurver for belzutifan og everolimus i separate modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt. Det vurderes ydermere med baggrund i Akaike's og Bayesian Informationskriterierne, at forskellige parametriske fordelinger giver det bedste fit for hver behandling. For belzutifan vurderes den log-logistiske fordelingen som passende, baseret på statistisk fit og visuel inspektion. Dog udviser den generaliserede gammafordeling et bedre visuelt fit i forhold til observeret data særligt efter uge 20, sammenlignet med den log-logistiske fordeling. Medicinrådet anvender generaliseret gamma fordeling i hovedanalysen, da denne giver et bedre visuelt fit til det observerede data. Der udføres følsomhedsanalyse med den log-logistiske fordeling for at belyse betydningen for ICER-estimatet. For everolimus viser AIC at generaliseret gamma giver det bedste fit, mens BIC viser, at eksponentiel-fordelingen giver det bedste fit. Medicinrådet anvender generaliseret gamma-fordeling for everolimus i hovedanalysen. Den eksponentielle fordeling, som BIC-statistikken peger på, samt den log-logistiske fordeling som ansøgers tilgang testes med følsomhedsanalyser.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med den langsigtede ekstrapolering, da der ikke er anvendt eksterne data til validering af PFS-kurverne, og opfølgningstiden i studiet er begrænset. Disse forhold vil blive belyst gennem følsomhedsanalyser med alternative fordelinger og tidshorisonter.

Endelig vurderer Medicinrådet, at det er mere retvisende at anvende en one-piece parametrisk funktion frem for en stykvis tilgang. Dette valg understøttes af brugen af separate modeller for de to behandlinger og muliggør, at den valgte ekstrapolering kan inkluderes i PSA'en for at belyse usikkerhed.



2.4.5 Objektivt respons

Objektivt respons 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. Opfølgningstiden er den samme som angivet for overlevelse.

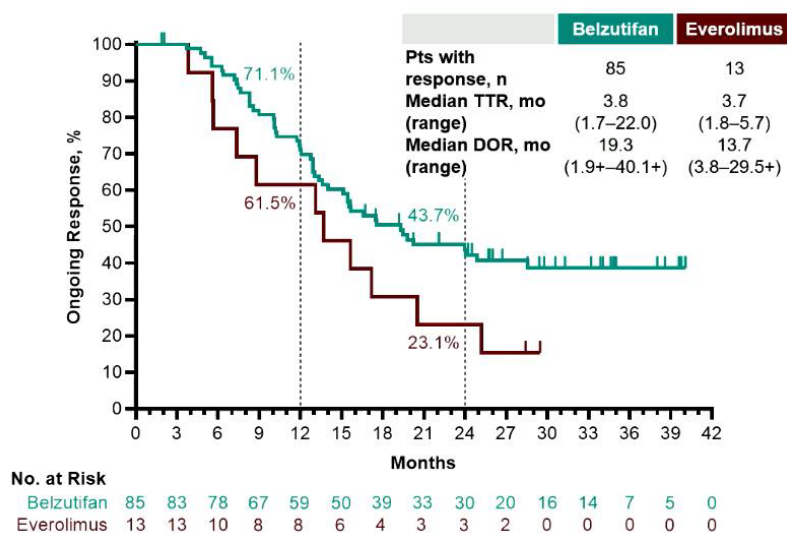
Ved IA1 var der i EMA-populationen 24,1 % med respons i belzutifan-gruppen og 3,3 % i everolimus-gruppen og en forskel på 20,8 %-point (95 % CI: 14,3; 27,8). Ved IA2 var der 25,7 % i belzutifan-gruppen og 3,3 % i everolimus-gruppen og en forskel på 22,4 %-point (intet konfidensinterval oplyst). Der er ikke afrapporteret for FA.

Medicinerådets vurdering af objektivt respons

Behandling med belzutifan resulterer i, at flere patienter opnår et objektivt respons med formentlig aftagende cancerspecifikke symptomer til følge end de patienter, der har modtaget everolimus.

2.4.6 Varighed af respons

Varigheden af respons defineres som tiden fra første dokumenterede evidens for respons indtil enten sygdomsprogression eller død, hvad end der kommer først. Den mediane opfølgningstid var 35,8 måneder. Resultaterne for ITT-populationen ses i Figur 2-13. For EMA-populationen blev medianen ikke nået for belzutifan, mens den var 17,2 måneder for everolimus (Figur 2-14).



Figur 2-13. Responsvarighed (DOR) og median tid til objektivt respons (TTR) i måneder (mo) for ITT-populationen ved fuld opfølgning (FA)



	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 2-14. Varighed af respons i EMA-populationen

Medicinerådets vurdering af varighed af respons

Behandling med belzutifan resulterer i længerevarende respons end ved behandling med everolimus.

2.4.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er blevet evalueret ved EQ-5D-5L (*EuroQoL 5-Dimension 5-Level*) og EORTC (QLQ-C30 *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core-C30*).

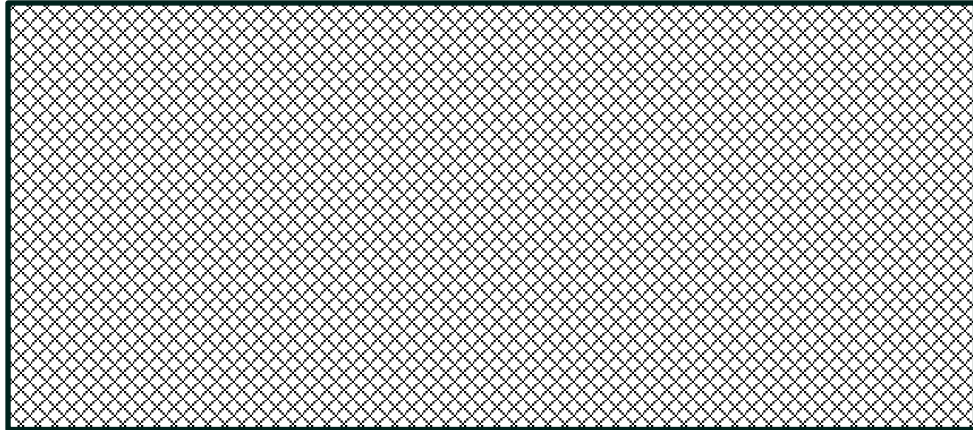
EORTC-QLQ-C30 er et generisk, vidt udbredt og anerkendt instrument til at vurdere livskvalitet for kræftpatienter. Spørgeskemaet er ligeledes selvrapporteret, og fokuserer på patientens fysiske, emotionelle og sociale funktion samt symptomer. Vurderet ved EQ-VAS, en visuel analog skala, der giver et 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). 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.

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 begge grupper blev helbredsrelaterede livskvalitets-data indsamlet på dag 1 i uge 1 (baseline), 3, 5 og 9, derefter hver 4. uge, ved afslutning af behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling baseret på EQ-5D-5L, FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30. Effektmålene er opgjort som ændring fra baseline til uge 17 i Figur 2-15 og Tabel 9, og FKSR-DRS og EORTC er også opgjort som tid til forværring (Figur 2-16). 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



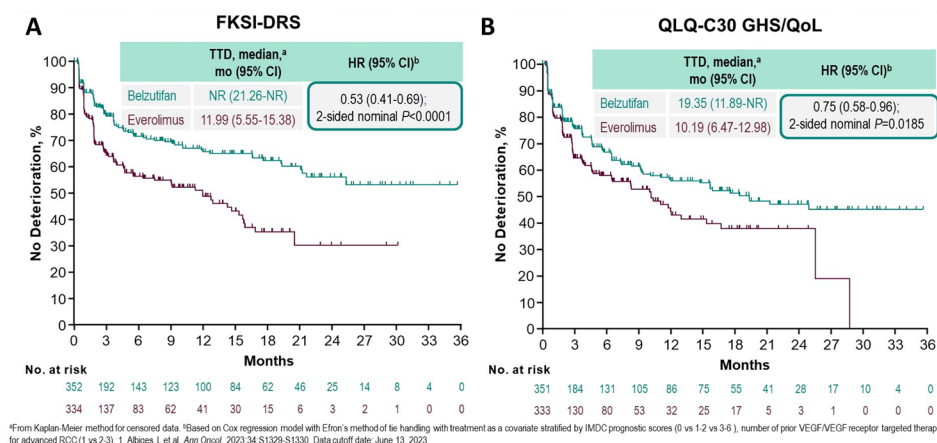
besøg for at tælle som forværring i analysen. Ansøger rapporterer, at der er 30,2 % med manglende værdier ved uge 17 i belzutifan-gruppen og 42 % i everolimus-gruppen.



Figur 2-15. Gennemsnitlige ændringer i EQ-5D scoren fra baseline til hvert opfølgningstidspunkt for belzutifan og everolimus

Tabel 9. Helbredsrelateret livskvalitet

Belzutifan			Everolimus		Belzutifan vs. everolimus
	N	Least squares mean (95 % CI)	N	Least squares mean (95 % CI)	Ændring i least squares mean (95 % CI)
EQ-5D-5L					
Ændring fra baseline til uge 17	■	■	■	■	■
EORTC-QLQ-C30 Global Health Score (GHS)/Quality of Life (QoL)					
Ændring fra baseline til uge 17	363	0,28 point (95 % CI: -1,98; 2,53)	353	-6,11 point (95 % CI: -8,51; -3,70)	6,38 point (95 % CI: 3,21; 9,55)



Figur 2-16. Tid til bekræftet forværring (TTD) af (A) sygdomsrelaterede symptomer (FKSI-DRS) samt (B) overordnet sundhedsstatus og livskvalitet målt ved 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 i analysen. Analysen blev foretaget ved IA2.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med belzutifan sammenlignet med everolimus kan være påvirket af manglende værdier. Eventuel bias kan dog ikke retningsbestemmes.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er rapporteret for patienter fra EMA-populationen, som har modtaget minimum én dosis af hhv. belzutifan eller everolimus (*as-treated*-populationen fra EMA-populationen i LITESPARK-005; belzutifan n=186 og everolimus n= 177).

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata for uønskede hændelser og uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, baseret på FA. Sikkerhedsdata blev monitoreret indtil 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser). I Tabel 10 præsenteres en oversigt over uønskede hændelser og uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, i LITESPARK-005.

Tabel 10. Oversigt over sikkerhedshændelser i LITESPARK-005, endelig analyse data cut-off 15. april 2024

	Belzutifan (n=186)	Everolimus (n=177)	Forskel %-point (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n			NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)			



	Belzutifan (n=186)	Everolimus (n=177)	Forskel %-point (95 % CI)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	■	■	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	■	■	■
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	■	■	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n (%)	■	■	■
Antal uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, n	■	■	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, n (%)	■	■	■
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	■	■	■
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	■	■	■
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	■	■	■

N/A: not applicable. * Ansøger definerer en alvorlig uønsket hændelse som 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](#)).

I Tabel 11 præsenteres alle alvorlige uønskede hændelser med en hyppighed på ≥ 5 % i enten belzutifan- eller everolimus-armen.

Tabel 11. 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
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

* 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](#)).



Forekomsten af uønskede hændelser og uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme i LITEPARK-005-studiet. Andelen af patienter med mindst én uønsket hændelse var 99,5 % i belzutifan-armen og 98,8 % i everolimus-armen, mens andelen med mindst én uønsket hændelse, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, var henholdsvis 88,2 % og 88,1 %.

Der blev observeret en højere andel af patienter med alvorlige uønskede hændelser (44,6 % vs. 39,0 %) og hændelser af CTCAE-grad ≥ 3 (66,1 % vs. 59,3 %) i belzutifan-armen sammenlignet med everolimus. Trods dette var andelen af patienter, der ophørte med behandlingen uanset årsag, lavere i belzutifan-armen (84,4 %) end i everolimus-armen (99,4 %). Ligeledes var behandlingsophør som følge af uønskede hændelser lavere i belzutifan-armen (7,0 %) sammenlignet med everolimus-armen (14,1 %).

Blandt de alvorlige uønskede hændelser forekom pneumoni og hypoxi hos ≥ 5 % af patienterne i én af grupperne. Ansøger nævner desuden, at anæmi forekom hos 4,8 % af patienterne i belzutifan-armen og 2,3 % i everolimus-armen. I *as-treated*-populationen fra ITT-populationen (N=372 for belzutifan og N=360 for everolimus) forekom pneumonitis hos 0,8 % (0,3 % alvorlige) i belzutifan-armen og 14,2 % (4,2 % alvorlige) i everolimus-armen.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at belzutifan har en bedre sikkerhedsprofil end everolimus. Medicinerådet lægger vægt på, at pneumonitter kan være meget alvorlige og svære at behandle. Derudover er andelen af patienter, der ophørte med behandling – både generelt og som følge af uønskede hændelser – lavere i belzutifan-armen. Det skal i den forbindelse bemærkes, at patienterne i belzutifan-armen er fulgt i længere tid med henblik på registrering af uønskede hændelser sammenlignet med patienterne i everolimus-armen, hvilket kan øge andelen af registrerede uønskede hændelser for belzutifan sammenlignet med everolimus.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set er datagrundlaget mere egnet til vurdering af belzutifan versus everolimus i 4. linje end 3. linje pga. følgende begrænsninger i datagrundlaget:

- 81 % af patienterne i EMA-populationen er i 4. linjebehandling. Omkostningseffektivitet er ikke undersøgt separat for de to linjer.
- Kun everolimus er anvendt som komparator. Denne er primært relevant som komparator i linje 4.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse udgør en cost utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med belzutifan sammenlignet med everolimus, for patienter med metastatisk renalcellecarcinom, der er progredieret efter > 1 immunchekpoint-hæmmer og > 2 antiangiogene behandlinger (VEGFR TKI) i sekvens eller kombination.

Analysen er baseret på LITESPARK-005-studiet. Der anvendes således OS- og PFS-data som beskrevet i afsnit 2.4.3 og afsnit 2.4.4. Som tidligere beskrevet er der ikke påvist en statistisk signifikant forskel på OS i LITESPARK-005-studiet. Den relative effekt på OS i den sundhedsøkonomiske analyse er derfor forbundet med tilsvarende usikkerheder, som er beskrevet i afsnit 2.4.3.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvender ansøger en 37,6 års tidshorisont samt en gennemsnitsalder på 62,4 år, når patienter indtræder i modellen. Modellens tager udgangspunkt i cykler af 7 dages varighed, og ansøger anvender halvcyklus korrektion (*half-cycle correction*).

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

For at sikre bedre sammenhæng mellem den kliniske og sundhedsøkonomiske vurdering ændre Medicinrådet analyseperspektivet, så den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i EMA-populationen frem for ITT-populationen. EMA-populationen afspejler den godkendte indikation for belzutifan, og er derfor mere relevant for vurderingen af omkostningseffektivitet. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedrørende analyseperspektiv uændret.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en partitioned survival-model bestående af tre helbredsstadier:

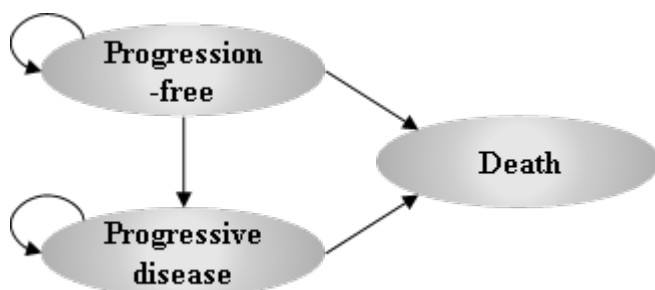
- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadium modtager behandling med enten belzutifan eller komparator.
- Progredieret sygdom (PD): Når progression er identificeret, rykkes patienterne i modellen til dette helbredsstadium, hvor de forbliver indtil død.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 3-1. I ansøgers model starter alle patienterne i det progressionsfri stadium, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapolerede OS- og PFS-data, se hhv. afsnit 2.4.3 og afsnit 2.4.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS-



og OS-kurver, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Figur 3-1. Modelstruktur i ansøgers model

3.2.1 Behandlingsvarighed

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 12.

Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne behandling, PFS, OS, PD og død

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]	Død [måneder]
Belzutifan	17,71	17,79	28,51	405,85
Everolimus	7,23	7,92	31,46	412,76

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret (PD).

Medicinrådets vurdering af model og behandlingsvarighed

Medicinrådet vurderer, at den anvendte modelstruktur – en partitioned survival-model med tre helbredsstadier (progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død) – er velegnet til at estimere omkostningseffektiviteten af belzutifan sammenlignet med everolimus. Modellen afspejler den kliniske virkelighed, hvor patienter starter i det progressionsfri stadiet og bevæger sig gennem sygdomsforløbet baseret på observerede og ekstrapolerede data for PFS og OS.

Modellen inkluderer behandlingsvarighed baseret på tid til behandlingsophør i LITESPARK-005, og estimerer patienternes tid i hvert stadiet ud fra de modellerede overlevelseskurver. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed, PFS og OS er længere for belzutifan end for everolimus.

Medicinrådet vurderer, at modellen er egnet til formålet, men at der er usikkerheder knyttet til ekstrapoleringen af OS og PFS, herunder manglende ekstern validering. Disse usikkerheder vil blive belyst gennem følsomhedsanalyser.



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Der er indsamlet data om helbredsrelateret livskvalitet i LITESPARK-005 studiet ved brug af EQ-5D-5L og EORT QLQ-C30. I begge grupper blev helbredsrelaterede livskvalitets-data indsamlet på dag 1 i uge 1 (baseline), 3, 5 og 9, derefter hver 4. uge, ved afslutning af behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling. Ændring fra baseline blev målt i uge 17, da dette var det seneste måletidspunkt der opfyldte det prædefinerede krav om mindst 60% deltagere tilbage i PRO FAS populationen og > 80 % af disse, havde udfyldt livskvalitetsmålingerne.

Antal besvarelser til de forskellige opsamlingstidspunkter er opsummeret i Tabel 13.

Tabel 13. 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 %)
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 %)

Tabel 14. Behandlingsspecifikke nytteværdier

HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Belzutifan			
PFS	0,850	EQ-5D-5L	Danske vægte
PD	0,800	EQ-5D-5L	Danske vægte
Komparator			
PFS	0,855	EQ-5D-5L	Danske vægte
PD	0,789	EQ-5D-5L	Danske vægte



HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Disutility	-0,037	EQ-5D-5L	Danske vægte

For ITT-populationen indikerer data, at behandling med belzutifan medfører en positiv effekt på helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med everolimus. Dette ses blandt andet i forskelle i nytteværdier og tid til forværring målt ved validerede instrumenter jf. 2.4.7. Denne tendens genfindes dog ikke i EMA-populationen, hvor de gennemsnitlige nytteværdier for stadierne progressionsfri sygdom (PFS) og progredieret sygdom (PD) ligger tæt op ad hinanden for de to behandlinger. Forskellen i livskvalitet mellem belzutifan og everolimus er således mindre udtalt i EMA populationen.

Der anvendes et engangs-QALY-tab for alvorlige bivirkninger (grad ≥ 3) på -0,037. Disutility værdier er estimeret ud fra EQ-5D-5L-data. Ansøger anvender aldersjusterede disutility værdier baseret på danske præferencevægte til beregning.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet anvender i hovedanalysen stadiespecifikke nytteværdier baseret på EMA-populationen. For at belyse usikkerheden og vurdere robustheden af resultaterne gennemføres følsomhedsanalyser med behandlingsspecifikke nytteværdier.

Tabel 15. Stadiespecifikke nytteværdier

HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,852	EQ-5D-5L	Danske vægte
PD	0,796	EQ-5D-5L	Danske vægte
Disutility	-0,037	EQ-5D-5L	Danske vægte

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger medtaget lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling samt patientrelaterede omkostninger. Derudover er omkostninger til palliativ pleje inkluderet.

Det er primært forskelle i lægemiddelomkostninger, der har betydning for analysens resultat. De øvrige omkostningskategorier bidrager kun i begrænset omfang til forskellen mellem de to lægemidler.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Lægemiddelomkostninger pr. cyklus for hver behandlingsarm er beregnet i modellen som en funktion af listepriisen pr. enhed, samt dosis for hvert behandling.



Ansøger har anvendt doser for belzutifan og komparator som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af belzutifan og komparator. Ansøger uddyber ikke begrundelsen heraf yderligere i ansøgningen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Ansøger har ikke medtaget lægemiddelspild, da behandlingerne administreres oralt. Medicinrådet finder denne antagelse rimelig.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.

Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([måned, år])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Belzutifan	40 mg	30 stk.	■	Amgros
Komparator	10 mg	30 stk.	■	Amgros
	5 mg	30 stk.	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med administration af belzutifan og komparator, da begge behandlinger administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter på behandling går til regelmæssig opfølgning hver 4. uge. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på en klinisk ekspertvurdering. Monitoreringen består af ambulante besøg, CT-scanning og blodprøver. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant konsultation	Hver 4. uge	1.543,00	DRG: 11MA98
CT-scanning	Hver 3. måned	2.021	DRG: 30PRO6
Blodprøve	Hver 4. uge	332,50	Medicinrådet (2024): Medicinrådets omkostningsanalyse vedr. lægemidler til CLL, vers. 1.2



Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at blodprøver er inkluderet i den anvendte DRG-takst relateret til ambulante besøg. For at undgå dobbelttælling ekskluderer Medicinrådet derfor blodprøver fra hovedanalysen.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med belzutifan. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 og fra LITESPARK-005. Kun bivirkninger med en forekomst på mindst 5 % i én eller begge behandlingsarme er medtaget i analysen. Ansøger medtager omkostninger og disutilities for anæmi, hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, hypoxi og pneumoni. Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Tabel 18. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Belzutifan [%]	Everolimus [%]	Kilde	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	33,3 %	18,6 %	LITESPARK-005	2.208,00	16MA98
Hyperglykæmi	0,8 %	5,6 %	LITESPARK-005	1.992,00	10MA98
Hypertriglyceridæmi	0,0 %	5,0 %	LITESPARK-005	1.543,00	11MA98
Hypoxi	10,8 %	1,1 %	LITESPARK-005	5.271,00	23MA03
Pneumoni	5,1 %	4,4 %	LITESPARK-005	1.330,00	04MA98

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Medicinrådet ændrer frekvenserne på bivirkninger så det svarer til EMA populationen. Eftersom hverken anæmi, hyperglykæmi eller hypertriglyceridæmi forekommer blandt 5 % af patienterne i en af behandlingsarmene, ekskluderes disse fra analysen.

Tabel 19. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Belzutifan [%]	Everolimus [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Pneumoni	4,3 %	6,2 %	1.330,00	04MA98
Hypoxi	10,2 %	0 %	5.271,00	23MA03



3.4.5 Efterfølgende behandlinger

I modellen vil patienterne, der progredierer til helbredstilstanden progredieret sygdom, generere omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Efter progression tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje. Modellen indeholder følgende efterfølgende behandlinger: sunitinib, tivozanib og pazopanib for patienter i begge grupper samt everolimus for patienter i interventionsgruppen. Ansøger antager, at 50 % af patienterne i interventionsgruppen vil blive behandlet med everolimus, og 50 % med sunitinib som efterfølgende behandling. 100 % af patienterne i komparatorarmen 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.

Den relative dosisintensitet samt gennemsnitlig behandlingsvarighed for den efterfølgende behandling er baseret på rapporterede resultater fra LITESPARK-005 studiet. Tabel 20 opsummerer informationerne om de inkluderede lægemidler til efterfølgende behandling.

Tabel 20. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	% efter belzutifan	% efter everolimus	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Everolimus	50 %	0 %	26,7 uger	82,9 %
Sunitinib	50 %	100 %	30,8 uger	61,2 %
Tivozanib	5 %	5 %	32,1 uger	94 %
Pazopanib	5 %	5 %	29,1 uger	86 %

Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer, hvilket svarer til 50 mg Sunitinib dagligt i 4 uger, dernæst pause i to uger, 1,34 mg tivozanib dagligt i 3 uger, dernæst 1 uges pause, og 800 mg pazopanib dagligt.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Medicinrådet ændrer procenterne for efterfølgende behandling så det afspejler dansk klinisk praksis.



Tabel 21. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	% efter belzutifan	% efter everolimus	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Everolimus	5 %	0 %	26,7 uger	82,9 %
Sunitinib	5 %	5 %	30,8 uger	61,2 %
Tivozanib	5 %	5 %	32,1 uger	94 %
Pazopanib	5 %	5 %	29,1 uger	86 %

Tabel 22. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Sunitinib	12,5	28	■	Amgros
Tivozanib	1,34	21	■	Amgros
Pazopanib	400	90	■	Amgros

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 205,79 DKK pr. time og transportomkostninger på 141,92 DKK pr. besøg, svarende til Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.2 fremskrevet til 2025 prisniveau. Patient- og transporttid i modellen stadier er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Patienters tidsforbrug i forbindelse med konsultationer, blodprøver og CT-scanninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

Tidsforbrug [timer]	
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

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinrådet ændrer enhedsomkostningerne til satserne angivet i Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8, med enhedsomkostninger for patienttid på 188 DKK/timen, og transportomkostninger på 140 DKK.



3.4.7 Palliativ pleje

Ansøger har inkluderet omkostninger til palliativ indsats i deres analyse. For patienter, som transiterede til død, blev en engangsomkostning på 97.194,60 DKK for palliativ pleje inkluderet i modellen. Engangsomkostningen er baseret på et estimat fra Region Hovedstaden i 2021-prisniveau og fremskrevet til 2025 prisniveau.

Medicinrådets vurdering af palliativ pleje

Medicinrådet vurderer, at omkostninger til palliativ pleje vil være ens for de to behandlinger. Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats i hovedanalysen, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer, og om det er dansk praksis, at alle danske patienter vil modtage denne indsats, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 24.

Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemiddelomkostninger	AIP-priser	Udskifter AIP med SAIP-priser	3.4.1
Monitoreringsomkostninger	Blodprøver	Ekskluderet for at undgå dobbelttælling.	3.4.3
Bivirkningsomkostninger	ITT-population	Ændrer frekvenser så det afspejler EMA population	3.4.4
Efterfølgende behandling	Frekvenser baseret på faglig ekspert	Ændrer frekvenser baseret på input fra FU og udskifter AIP med SAIP-priser	3.4.5
Patientomkostninger	Baseret på 2024 priser	Ændrer enheder til Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8	3.4.6
Palliativ pleje	Inkluderet	Ekskluderet	3.4.7
Ekstrapolering	Log-logistisk fordeling for begge behandlinger i både OS og PFS	OS: Belzutifan: log-logistisk Everolimus: log-normal PFS: Belzutifan: Generaliseret gamma Everolimus: Generaliseret gamma	2.4.5 og 2.4.6



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at belzutifan til patienter med metastatisk nyrekræft medfører en begrænset forbedring af livskvalitet. I base-case-analysen er der anvendt behandlingsspecifikke nytteværdier, som afspejler forskelle i helbredsrelateret livskvalitet mellem belzutifan og everolimus. Den gennemsnitlige QALY for belzutifan er estimeret til 2,6, mens den for everolimus er 2,2, hvilket giver en inkrementel QALY-gevinst på 0,4. Den samlede omkostning for belzutifan er estimeret til 504.261 DKK, og for everolimus 13.190 DKK, hvilket resulterer i en inkrementel omkostning på 0,5 mio. DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger 1,3 mio. DKK pr. vundet QALY (ICER)

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	███ DKK	███	███
Monitoreringsomkostninger	99.761 DKK	85.447 DKK	14.314 DKK
Bivirkningsomkostninger	538 DKK	82 DKK	456 DKK
Efterfølgende behandling	███	███	███
Patientomkostninger	12.818 DKK	10.982 DKK	1.837 DKK
Totale omkostninger	███	███	███
Totale leveår	3,2	2,7	0,5
Totale QALY	2,6	2,2	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 3.572.909 DKK Beregnet med SAIP: ███	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 4.073.294 DKK Beregnet med SAIP: ███	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført en række deterministiske følsomhedsanalyser af betydning for tiltroen til den estimerede ICER og modellens troværdighed. Disse er præsenteret i Tabel 26.



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (mio. DKK)	ICER mio. DKK (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,40		
Tidshorisont				
	10 år	0,21		
Fordeling brugt til at ekstrapolere OS	Belzutifan: generaliseret gamma	0,05		
	Belzutifan: eksponentiel	-0,24		
Fordeling brugt til at ekstrapolere PFS	Everolimus: Generaliseret gamma	0,29		
	Belzutifan: Log-logistisk	0,39		
Nytteværdier	Everolimus: Eksponentiel	0,40		
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke nytteværdier	0,42		
Ligestilling af OS	OS for belzutifan sættes lig everolimus	0,05		

Følsomhedsanalyser vedrørende valg af parametrisk model til ekstrapolering

Resultaterne af følsomhedsanalyserne viser, at modellens resultater er markant påvirket af valget af parametrisk model til ekstrapolering af langtidseffekten af de to behandlinger. Dette skyldes, at hovedanalysen estimerer en inkrementel QALY-gevinst på ca. 0,4, hvilket betyder, at selv små ændringer i OS og PFS og dermed QALY-gevinsten, medfører store udsving i ICER-estimatet.



Eksempelvis reduceres den inkrementelle QALY-gevinst fra 0,4 til 0,05, når den generaliserede gamma-fordeling anvendes for belzutifan i stedet for den log-logistiske fordeling. Den generaliserede gamma udviser både statistisk og visuelt godt fit til det observerede data. Da QALY-gevinsten fra behandlingen næsten bortfalder, stiger ICER-estimatet til [REDACTED].

Når den eksponentielle fordeling anvendes – som ifølge BIC giver det bedste fit reduceres den inkrementelle QALY-gevinst til -0,16, hvilket betyder, at everolimus dominerer belzutifan.

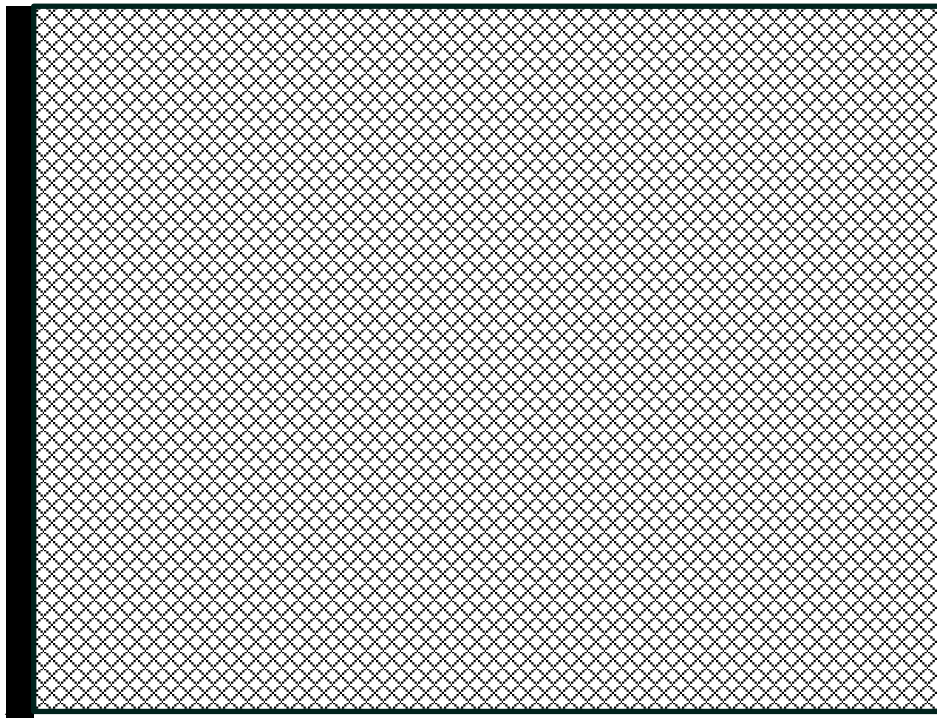
Disse analyser viser, at modellens resultater er meget følsomme over for valg af fordeling til ekstrapolering, og at der derfor er betydelig usikkerhed forbundet med vurderingen af en eventuel langsigtet gevinst ved behandling med belzutifan.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

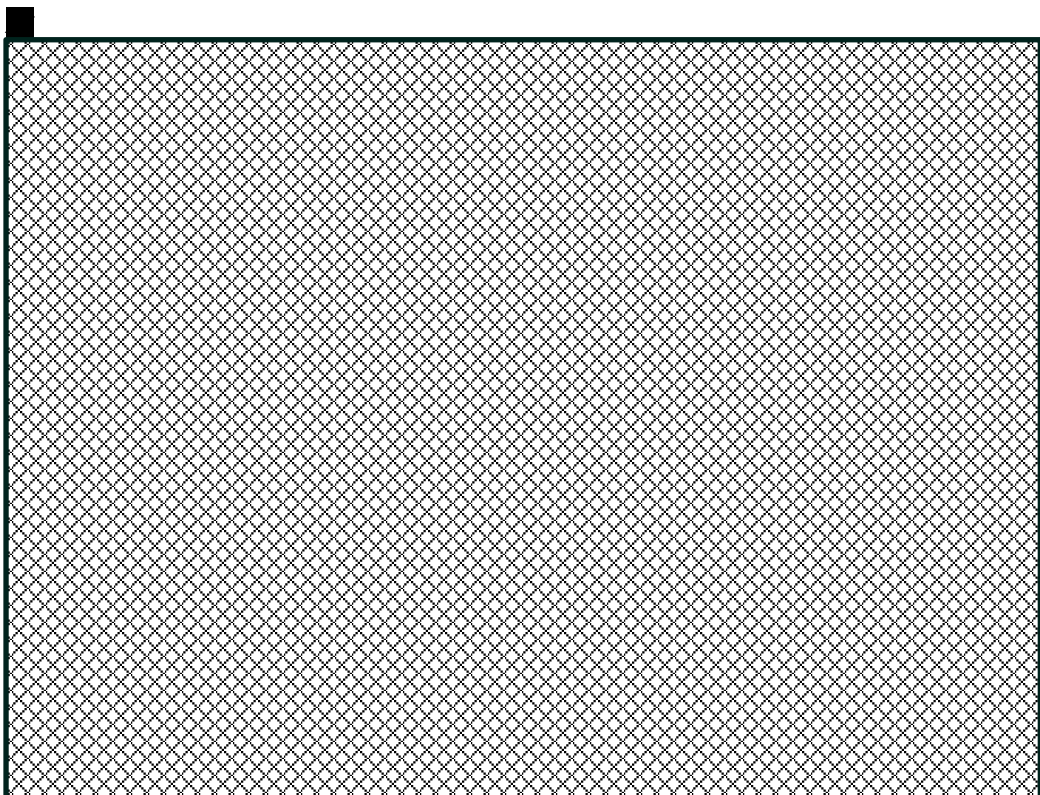
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. 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.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som f.eks. effektestimater og behandlingslængde for belzutifan og everolimus, nytteværdier samt dosisintensitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 1.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 3-2. Figur 3-3 præsenterer sandsynligheden for at belzutifan vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 3-2.



Figur 3-2. Spredningen af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske analyse, hvor belzutifan sammenlignes mod SoC, baseret på 1.000 iterationer



Figur 3-3. CEA-kurve fra den probabilistiske analyse, hvor belzutifan sammenlignes mod SoC, baseret på 1.000 iterationer



Alternativ prisaftale

Ansøger har foreslået en alternativ prisaftale, hvor der kun betales for patienter, der modtager [REDACTED]. En pakke indeholder 90 tabletter (3 pakninger af 30 tabletter) – dvs. en pakke svarer til 30 dages behandling. For patienter der modtager [REDACTED] som følge af behandlingsstop eller progression, refunderes udgifter til belzutifan. Aftalen bygger på en antagelse om, at klinikere vil stoppe behandlingen af patienter, når behandlingen ikke længere vurderes at have klinisk effekt.

Aftalen er baseret på data for PFS som indikerer, at PFS-kurverne begynder at skille efter [REDACTED] jf. afsnit 2.4.4. Fagudvalget er enige i, at det er meningsfuldt at vurdere patientens respons [REDACTED] i dansk klinisk praksis gennemføres første standardscanning ved måned tre. For patienter, hvor der er usikkerhed om progression eller respons, foretages en ekstra scanning efter [REDACTED]

Den alternative aftalemodel indeholder de samme antagelser som base case modellen. Den eneste forskel 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.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med alternativ prisaftale

	Belzutifan	Everolimus	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	99.761 DKK	85.447 DKK	14.314 DKK
Bivirkningsomkostninger	538 DKK	82 DKK	456 DKK
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	12.818 DKK	10.982 DKK	1.837 DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,2	2,7	0,5
Totale QALY	2,6	2,2	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 3.134.576 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.573.572 DKK	



Belzutifan	Everolimus	Forskel
Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 30 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med belzutifan. Antagelsen er baseret på ekspertudsagn. Ansøger forventer en gradvis implementering med en markedsandel på 75 % i år 1, 90 % i år 2 og 100 % fra år 3 og frem.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 40 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med belzutifan til den pågældende indikation. Medicinerådet anvender ansøgers antagelse om gradvis implementering.

Tabel 28. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Belzutifan	30	36	40	40	40
Everolimus	10	4	0	0	0
Anbefales ikke					
Belzutifan	0	0	0	0	0
Everolimus	40	40	40	40	40

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret estimatet for antal patienter i budgetkonsekvensanalysen, men anvender samme antagelse vedrørende markedsandel. Dette resulterer i [REDACTED] patienter vil modtage belzutifan i år 5, under forudsætning af, at belzutifan anbefales.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af belzutifan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 48,1 mio. DKK i år 5.



Tabel 29. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Anbefales ikke					
Totale budgetkonsekvenser					



5. Referencer

1. Pucó K, Notland CS, Szulkin R, Jonasson C, Beisland C, Johannesen TB, et al. Overall Survival of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Following the Introduction of Targeted and Immunotherapies: A Norwegian Retrospective, Real-World Registry Data Study (RECON3). *Cancer Manag Res.* 2025;17:103–12.
2. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17009.
3. European Medicines Agency (EMA). Annex I: Summary of product characteristics Welireg [internet]. European Medicines Agency (EMA); [citeret 15. juli 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/welireg-epar-product-information_en.pdf
4. 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.
5. 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 Oxf Engl 1990.* 2014;50(3):553–62.
6. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Dansk Renal Cancer database (DaRenCaData). Årsrapport 2024. 2025.
7. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of Gender in Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the SEER Database. *Eur Urol.* 2008;54(1):133–42.
8. 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;37(11):2552–9.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand

Anne Kirstine Møller Darras
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af
Region Hovedstaden

Medlemmer

Har ikke specialet

Ane Iversen
Afdelingslæge

Niels Viggo Jensen (næstforperson)
Overlæge

Har ikke specialet

Jakob Henriksen
Afdelingslæge

Hilde Omestad
Farmaceut

Lars Lund
Professor, overlæge

Deltager ikke

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Renal Cancer Gruppe

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

Tabel 1 angiver, hvilke data/antagelser (punkttestimat samt nedre og øvre grænse) der danner grundlag for de valgte sandsynlighedsfordelinger, som anvendes i den probabilistiske analyse.

Tabel 1. Oversigt over parametre i PSA

	Punkttestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
HSUV				
Nytteværdi i progressionsfri stadie (Belzutifan)	0,87	0,86	0,88	Beta
Nytteværdi i progressionsfri 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



	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
Disutility relateret til uønskede hændelser (Belzutifan)	-0,02	-	-	Normal
Disutility relateret til uønskede hændelser (Everolimus)	-0,01	-	-	Normal
Omkostninger				
Medicinske omkostninger i progressionsfri stadie (per cyklus)	684,96	616,46	753,45	Gamma
Medicinske omkostninger i progressions-fri stadie (første cyklus)	2.227,96	2.005,16	2.450,75	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 progressionsfri stadie (per cyklus)	206,51	95,86	117,16	Gamma
Patientomkostninger i progressionsfri stadie (første cyklus)	351,33	316,20	386,46	Gamma
Patientomkostninger i progredieret sygdomsstadie (per cyklus)	106,51	95,86	117,16	Gamma
Lægemedielomkostning for efterfølgende behandling (belzutifan)	65.355,55	-	-	Gamma
Omkostning for administration af	0,00	0,00	0,00	Gamma



	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
efterfølgende behandling (belzutifan)				
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



	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk