

Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib i kom- bination med pembrolizumab til 1. linjebehandling af meta- statisk nyrecellekarcinom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. november 2022

Ikrafttrædelsesdato 23. november 2022

Dokumentnummer 200735

Versionsnummer 1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel Lenvatinib (Kisplyx®) i kombination med pembrolizumab (Keytruda®)

Indikation 1. linjebehandling til voksne patienter med avanceret nyrecellekarcinom

Lægemiddelfirma Eisai

ATC-kode L01EX08 (lenvatinib), L01FF02 (pembrolizumab)

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. september 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 8. april 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 14. oktober 2022

Rådets anbefaling 23. november 2022

Sagsbehandlingstid 32 uger og 5 dage (229 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyrekræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** lenvatinib i kombination med pembrolizumab til behandling af voksne patienter med metastatisk nyrekræft.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab kan bremse sygdomsudviklingen i en periode, men Medicinrådet finder det ikke dokumenteret, at behandlingen forlænger patienternes levetid sammenlignet med den behandling, patienterne får i dag (sunitinib til patienter i god prognosegruppe og nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe).

Omkostningerne til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab er væsentligt højere end de nuværende standardbehandlinger. Medicinrådet vurderer således samlet set, at omkostningerne er for høje i forhold til den behandling, patienterne får i dag.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge lenvatinib i kombination med pembrolizumab til behandling af patienter med hhv. god og intermediær/dårlig prognosegruppe. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eisai AB. For patienter i god prognosegruppe har ansøger valgt trække deres ansøgning tilbage. Medicinrådet lader sagsbehandlingen fortsætte som en sag af egen drift.

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

Renalcellekarcinom (RCC) opdeles overordnet i to histologiske subgrupper: clearcelle (udgør 70-85 %) og non-clearcelle. Denne vurdering omhandler clearcelle metastatisk RCC (mRCC).

Patienter med mRCC risikostratificeres i god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Det samlede patientantal, der forventes at være kandidater til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, forventes at være ca. 300 patienter årligt.

Median overlevelse ved nuværende standardbehandling er mere end 5 år for patienter i god prognosegruppe og ca. 4 år for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Median progressionsfri overlevelse (PFS) er ca. 24 måneder for patienter i god prognosegruppe og ca. 12 måneder for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved nuværende standardbehandling.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Lenvatinib er en tyrosinkinasehæmmer. Lenvatinib gives oralt i en dosis på 20 mg (to 10 mg kapsler) én gang dagligt.

Pembrolizumab er en immun-checkpoint-hæmmer. Ifølge dansk klinisk praksis forventes pembrolizumab at blive givet vægtbaseret med 4 mg/kg hver 6. uge.

Lenvatinib kan dosisreduceres og fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet. Dosisreduktion af pembrolizumab anbefales ikke og gives indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet, dog maks. 24 måneder. Ved behandlingsophør med enten lenvatinib eller pembrolizumab grundet bivirkninger kan patienter fortsætte med det andet lægemiddel.

Nuværende behandling i Danmark

Relevant komparator afhænger af prognosegruppe.

Sunitinib er en tyrosinkinasehæmmer. Sunitinib er nuværende standardbehandling for patienter med mRCC i god prognosegruppe. Sunitinib administreres oralt i en dosis på 50 mg dagligt i 2 uger efterfulgt af 1 uges pause. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet. Sunitinib kan dosisreduceres.



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

Effekt og sikkerhed

God prognosegruppe

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning fra CLEAR-studiet. I CLEAR-studiet sammenlignes lenvatinib i kombination med pembrolizumab med sunitinib, og resultaterne opgøres for patienter i god prognosegruppe (n = 234). Median opfølgningstid var i studiet ca. 33 måneder for OS og ca. 26 måneder for PFS. Opfølgningstiden er derved kort patienternes prognose taget i betragtning.

For patienter med mRCC i god prognosegruppe var median OS ikke nået for hverken interventions- eller komparatorarm. Resultatet af den direkte sammenligning viser en HR på 1,22 (95 % CI: 0,66; 2,26). Der er således ikke dokumenteret forskel i effekten på OS for lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for sunitinib. Resultatet er behæftet med usikkerhed pga. umodne data, hvilket det brede konfidensinterval også afspejler.

PFS-data viser, at den mediane tid til progression blev forlænget med 15,2 måneder ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib med en HR på 0,41 (95 % CI: 0,28; 0,62).

Hvad angår sikkerhedsprofilen, er vurderingen baseret på en direkte sammenligning med udgangspunkt i den samlede *safety*-population (god, intermediær og dårlig prognosegruppe samlet). Sammenligningen vanskeliggøres af, at behandlingens længden er væsentlig forskellig mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib. Samlet set vurderer Medicinrådet, at forekomsten af bivirkninger ligger på samme niveau for begge behandlinger. Behandlingsophør grundet bivirkninger er hyppigere for lenvatinib og/eller pembrolizumab (37 %) end for sunitinib (14 %).

Intermediær/dårlig prognosegruppe

Vurderingen er baseret på en netværksmetaanalyse (NMA) med udgangspunkt i CLEAR-studiet og CheckMate 214. Populationerne af patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe i de to studier er sammenlignelige og repræsentative for danske patienter. Opfølgningstiden er dog forskellig i de to studier, hvor CLEAR havde en median opfølgningstid på 33 og 26 måneder for hhv. OS og PFS, mens den var 55 måneder i CheckMate 214.

For patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe var median OS for lenvatinib i kombination med pembrolizumab 43 måneder, mens median OS var 48 måneder for nivolumab i kombination med ipilimumab over for sunitinib. Resultaterne fra NMA'en viser en HR på [REDACTED]. Der er således ikke



dokumenteret forskel i effekten på OS for lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for nivolumab i kombination med ipilimumab.

Median PFS var 22 måneder for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 11,2 måneder for nivolumab i kombination med ipilimumab. NMA'en viser en HR på [REDACTED] og viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab forlænger tiden til progression sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Hvad angår sikkerhedsprofilen er vurderingen baseret på en sammenligning af grade ≥ 3 uønskede hændelser (*adverse events* AEs) i NMA'en, hvor resultatet viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er forbundet med en højere forekomst af bivirkninger sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Forekomsten af behandlingsophør grundet bivirkning var 37 % ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 23 % ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt cost-utility-analyser, der estimerer omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med hhv. sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC. Begge modeller er *partitioned survival*-modeller.

God prognosegruppe

Den sundhedsøkonomiske model tager udgangspunkt i ekstrapolerede PFS- og OS-data fra patienter i god prognosegruppe i CLEAR-studiet. Helbredsrelateret livskvalitet er modelleret på baggrund af EQ-5D-3L-besvarelser fra CLEAR-studiet, der efterfølgende er konverteret til EQ-5D-5L og koblet til danske populationsbaserede præferencevægte.

Medicinrådet har foretaget en række ændringer i ansøgers analyse. Den ændring, som har størst betydning for analysens resultater, er Medicinrådets antagelse om, at effekten på OS er ens mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib. Dette er modsat ansøgers analyse, hvor der estimeres en sundhedsgevinst på ca. 0,05 leveår for lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib.

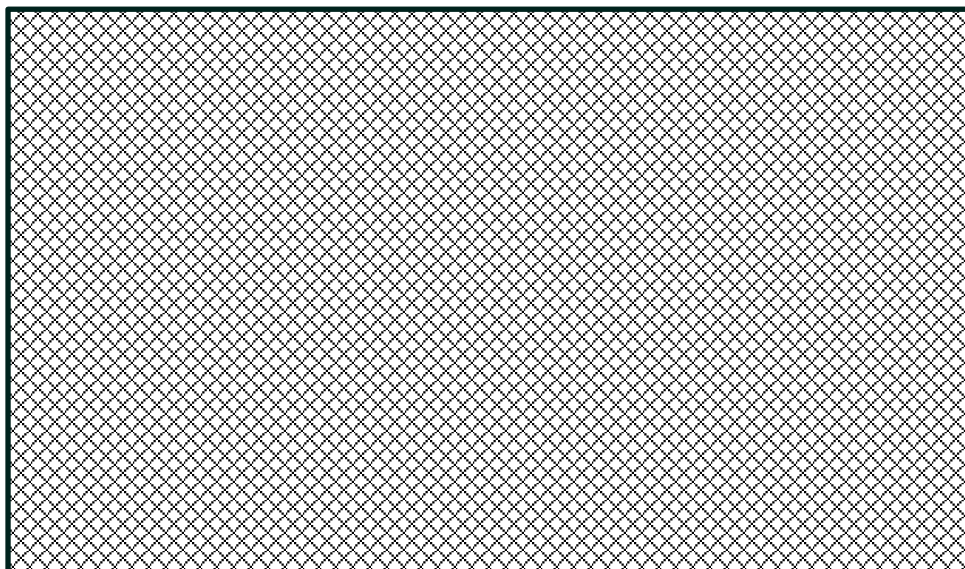
Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af lenvatinib i kombination med pembrolizumab er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib, mens den gennemsnitlige sundhedsgevinst vurderes at være ca. 0,015 vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 1. Den meget beskedne QALY-gevinst, som genereres i analysen, er drevet af, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab ikke forbedrer OS, men alene har en effekt på PFS. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib og pembrolizumab.



Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, god prognosegruppe, diskonterede tal

| | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Sunitinib | Forskel |
|--|--|-------------------------------------|---------|
| Totale omkostninger (beregnet med SAIP) | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 6,01 | 6,01 | 0,000 |
| Totale QALY | 4,85 | 4,84 | 0,015 |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | | Beregnet med AIP: 75.303.251 | |
| | | Beregnet med SAIP: ■ | |

Der er væsentlige usikkerheder forbundet med at estimere omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab grundet det meget umodne datagrundlag for særligt OS. Medicinrådet har udarbejdet en probabilistisk følsomhedsanalyse, hvor tilfældige udtræk af værdier inden for parametrenes sandsynlighedsfordelinger anvendes som input i modellen fremfor at benytte parametrenes punktestimater. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Figur 1, hvori det ses, at der er stor usikkerhed om effekten (QALY-gevinst/tab) ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib. Analysen viser, at ca. ■ af simulationerne befinder sig i området, hvor lenvatinib i kombination med pembrolizumab har en bedre effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end sunitinib.



Figur 1. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib (god prognosegruppe). Ca. ■ af simulationerne viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab har bedre effekt (målt som QALYs) end sunitinib.



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lenvatinib i kombination med pembrolizumab som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i god prognosegruppe vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med sunitinib. Dette estimat er baseret på et patientantal på 51 patienter om året. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 55,0 mio. DKK.

Intermediær/dårlig prognosegruppe

Til at estimere omkostningerne og sundhedseffekten tages der udgangspunkt i ekstrapolerede PFS- og OS-data fra patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CLEAR-studiet for lenvatinib i kombination med pembrolizumab. HR for PFS og OS fra NMA'en anvendes til at estimere omkostningerne og sundhedseffekten forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab. Helbredsrelateret livskvalitet er modelleret på baggrund af EQ-5D-3L-besvarelser fra CLEAR-studiet, der efterfølgende er konverteret til EQ-5D-5L og koblet til danske populationsbaserede præferencevægte. Idet ansøger ikke har EQ-5D-data tilgængeligt for nivolumab i kombination med ipilimumab, antages det i analysen, at estimaterne for den helbredsrelaterede livskvalitet for nivolumab i kombination med ipilimumab er ækvivalent med lenvatinib i kombination med pembrolizumab.

Medicinerådet har foretaget en række ændringer i ansøgers analyse. Den ændring, som har størst betydning for analysens resultater, er Medicinerådets antagelse om, at effekten på OS er ens mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab. I ansøgers analyse anvendes en HR for OS mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib på [REDACTED] jf. resultatet af netværksmetaanalysen.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af lenvatinib i kombination med pembrolizumab er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab, mens den gennemsnitlige sundhedsgevinst vurderes at være ca. 0,12 QALY. Det er svarende til en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 2.

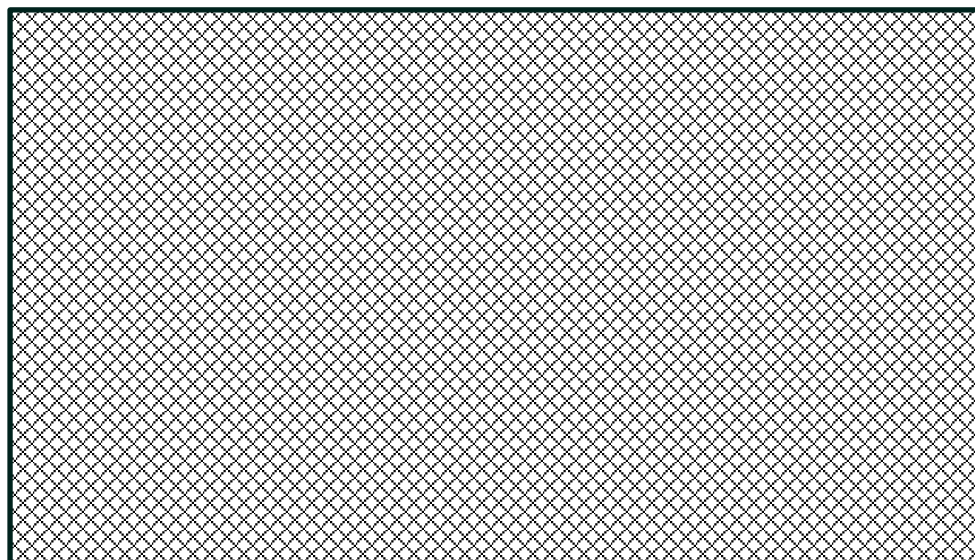


Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, intermediær/dårlig prognosegruppe, diskonterede tal

| | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Nivolumab i kombination med ipilimumab | Forskel |
|---|--|--|---------|
| Totale omkostninger (beregnet med SAIP) | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 4,35 | 4,35 | 0 |
| Totale QALY | 3,28 | 3,17 | 0,12 |

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) **Beregnet med AIP: 5.756.359**
Beregnet med SAIP: ■

Der er væsentlige usikkerheder forbundet med at estimere omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab grundet det umodne datagrundlag, og at der antages en konstant HR for PFS og OS over tid i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet har udarbejdet en probabilistisk følsomhedsanalyse, hvor sandsynlighedsfordelinger benyttes som input i modellen fremfor at benytte punktestimater. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Figur 2, hvori det ses, at der er stor usikkerhed om effekten (QALY-gevinst/tab) ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Analysen viser, at ca. ■ af simulationerne befinder sig i området, hvor lenvatinib i kombination med pembrolizumab har en bedre effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end nivolumab i kombination med ipilimumab.



Figur 2. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab (intermediær/dårlig prognosegruppe). Ca. ■ af simulationerne viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab har bedre effekt (målt som QALYs) end nivolumab i kombination med pembrolizumab.



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lenvatinib i kombination med pembrolizumab som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 204 patienter om året. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 134,7 mio. DKK.



Indholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Anbefaling | 2 |
| Opsummering | 3 |
| Begreber og forkortelser | 12 |
| 1. Baggrund | 13 |
| 1.1 Om vurderingen | 13 |
| 1.2 Metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC) | 13 |
| 1.3 Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | 15 |
| 1.4 Nuværende behandling | 16 |
| 1.5 Opbygning af vurderingsrapport | 16 |
| 2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed vedr. patienter i god prognosegruppe | 17 |
| 2.1 Litteratursøgning | 17 |
| 2.2 Kliniske studier | 17 |
| 2.3 Vurdering af population, intervention og komparator | 19 |
| 2.4 Population | 19 |
| 2.5 Intervention | 21 |
| 2.6 Komparator | 21 |
| 2.7 Effektmål | 22 |
| 2.8 Sammenligning af effekt | 22 |
| 2.9 Sammenligning af sikkerhed | 31 |
| 2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 34 |
| 3. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed vedr. patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe | 34 |
| 3.1 Litteratursøgning | 34 |
| 3.2 Kliniske studier | 35 |
| 3.3 Vurdering af population, intervention og komparator | 36 |
| 3.4 Population | 37 |
| 3.5 Intervention | 38 |
| 3.6 Komparator | 38 |
| 3.7 Effektmål | 38 |
| 3.8 Sammenligning af effekt | 39 |
| 3.9 Sammenligning af sikkerhed | 50 |
| 3.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 53 |
| 4. Sundhedsøkonomisk analyse | 53 |
| 4.1 Indsendte sundhedsøkonomiske analyser | 53 |
| 4.2 Analyseperspektiv | 53 |
| 4.3 Metode, model og antagelser | 54 |



| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4 | Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet..... | 57 |
| 4.5 | Omkostninger | 59 |
| 4.6 | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse | 62 |
| 4.7 | Resultater..... | 64 |
| 5. | Budgetkonsekvenser | 72 |
| 5.1 | Estimat af patientantal og markedsandel | 72 |
| 5.2 | Resultat af budgetkonsekvensanalysen..... | 74 |
| 6. | Diskussion..... | 75 |
| 7. | Referencer | 77 |
| 8. | Sammensætning af fagudvalg..... | 78 |
| 9. | Versionslog | 79 |
| 10. | Bilag..... | 80 |
| 10.1 | Ekstrapolerede kurver..... | 80 |
| 10.2 | Vurdering af antagelse om proportionale hazards | 81 |
| 10.3 | EQ-5D-data..... | 83 |
| 10.4 | Probabilistisk følsomhedsanalyse | 84 |

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 78.



Begreber og forkortelser

| | |
|---------------|---|
| CR: | <i>Complete response</i> (komplet respons) |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| HRQoL: | <i>Health-related quality of life</i> (helbredsrelateret livskvalitet) |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| mRCC: | <i>Metastatic renal cell carcinoma</i> (Metastatisk renalcellekarcinom) |
| NMA: | Netværksmetaanalyse |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| ORR: | Objektiv responsrate |
| OS: | Samlet overlevelse |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>) |
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| RCT: | Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>) |
| RR: | Relativ risiko |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| TEAE: | <i>Treatment-emergent adverse event</i> |
| TRAE: | <i>Treatment-related adverse event</i> |
| SAE: | <i>Serious adverse event</i> |



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af lenvatinib i kombination med pembrolizumab til behandling af voksne patienter med avanceret nyrecellekarcinom. EMA gav den 14. oktober 2021 *positive opinion* for indikationen af 1. linjebehandling til voksne patienter med metastatisk nyrecellekarcinom.

Vurderingen er baseret på ansøgningen fra Eisai AB. For patienter i god prognosegruppe har ansøger valgt trække deres ansøgning tilbage. Jf. Medicinrådets procesvejledning kan Medicinrådet tage sager op af egen drift og vælge at lade sagsbehandlingen af den tilbagetrukne ansøgning fortsætte. Medicinrådet kan lade allerede indsendte dokumenter fra virksomhedens side indgå i den videre sagsbehandling. Da Medicinrådet fortsat vurderer, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er et relevant behandlingsalternativ til patienter i god prognosegruppe, har Medicinrådet besluttet at fortsætte vurderingen ved at tage sagen op af egen drift.

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.

Lenvatinib markedsføres under lægemiddelnavnene Kisplyx og Lenvima i pakninger, der har samme ATC-kode, størrelse (30 stk. kapsler) og styrke (4 mg og 10 mg). I ansøgers ansøgning anvendes studiedata for Kisplyx (jf. EMA-indikationen) samt lægemiddelpriisen for Kisplyx.

1.2 Metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC)

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

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

Omkring 20 %, svarende til ca. 200 patienter, har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Derudover vil omkring 15-20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, få tilbagefald med metastaser (mRCC) [3].



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

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

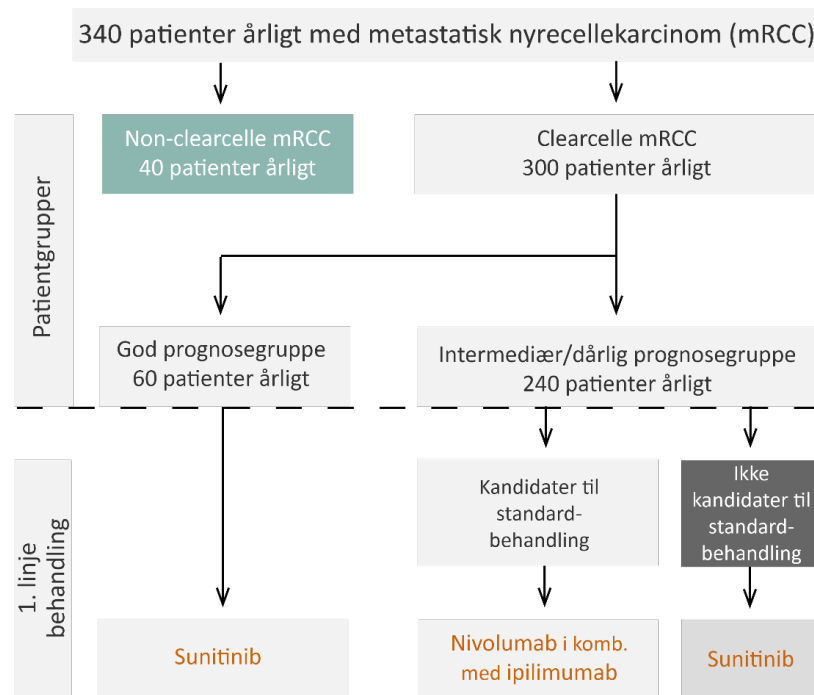
- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hypercalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Antal neutrofile granulocytter > øverste normalgrænse
-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

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

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

Af de ca. 300 patienter, som får diagnosen clearcelle mRCC årligt, vurderes ca. 240 af patienterne at være i den intermediære eller dårlige prognosegruppe, og ca. 60 patienter at være i god prognosegruppe (Figur 3). Det samlede patientantal, der forventes at være kandidater til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, forventes derfor at være ca. 300 patienter årligt.

Med afsæt i dansk klinisk praksis estimerer Medicinrådet, at median progressionsfri overlevelse blandt patienter med mRCC er hhv. ca. 24 måneder for patienter i god prognosegruppe og ca. 12 måneder for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved nuværende standardbehandling. Medianoverlevelsen ved nuværende standardbehandling er mere end 5 år for patienter i god prognosegruppe og ca. 4 år for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.



Figur 3. Forventet årligt patientantal med mRCC og nuværende standardbehandling i Danmark

1.3 Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Det aktive stof i Kisplyx, lenvatinib, er en tyrosinkinasehæmmer, der blokerer aktiviteten af visse enzymer (f.eks. VEGF-, FGFR-, PDGF-, KIT- og RET-receptorer). Ved at blokere disse enzymer kan lenvatinib hæmme dannelsen af nye blodkar og derved afskære blodforsyningen til kræftcellerne, så de ikke kan dele sig. Dette bremser kræftens udvikling. Lenvatinib kan også ændre immunforsvarets aktivitet.

Det aktive stof i Keytruda, pembrolizumab, er en immun-checkpoint-hæmmer, som binder sig til og blokerer receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved at blokere PD-1 forhindrer pembrolizumab kræften i at afbryde disse immuncellers aktivitet, og derved øges immunforsvarets evne til at dræbe kræftcellerne [3].

Lenvatinib gives oralt i en dosis på 20 mg (to 10 mg kapsler) én gang dagligt.

Ifølge EMAs produktresumé administreres pembrolizumab som intravenøs infusion på enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret over 30 minutter.

Den daglige dosis af lenvatinib modificeres efter behov i henhold til dosis/toksicitetsbehandlingsplanen. Behandlingen med lenvatinib skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Pembrolizumab fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller den maksimale varighed på 2 år [4]. Pembrolizumab dosisreduceres ikke.



EMA har også givet *positive opinion* til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter med avanceret livmoderkræft, som er progredieret efter tidligere systemisk behandling, og som ikke er kandidater til kurativ operation eller stråleterapi.

1.4 Nuværende behandling

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC er med livsforlængende sigte og sker i henhold til patientens prognosegruppe. Som beskrevet i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) anbefales nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens sunitinib anbefales til patienter i god prognosegruppe. I dansk klinisk praksis er tivozanib, pazopanib og sunitinib klinisk ligestillede, og som følge af patentudløb er sunitinib førstevalg pr. 1. september 2022 ([Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. metastatisk nyrekræft version 1.1](#)).

Sunitinib administreres oralt i en dosis på 50 mg én gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 1 uges pause. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet.

Nivolumab (3 mg/kg) gives i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Nivolumab (3 mg/kg) gives i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter. Behandling med nivolumab fortsættes til progression, uacceptabel toksicitet eller i maks. 2 år.

1.5 Opbygning af vurderingsrapport

Denne rapport er opdelt i vurderingen af patienter med mRCC i god og intermediær/dårlig prognosegruppe, hvor ansøger har indsendt en analyse af effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for hhv. sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Ansøger har også indsendt en analyse af effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for sunitinib i den samlede ITT-population. Medicinrådet har valgt at se bort fra denne analyse, da der foreligger en direkte sammenligning med sunitinib hos patienter i god prognosegruppe, hvilket svarer til dansk klinisk praksis.

| | PICO for patienter i god prognosegruppe | PICO for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe |
|---------------------|--|--|
| Population | Patienter i god prognosegruppe (CLEAR) | Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe |
| Intervention | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab |



| | PICO for patienter i god prognosegruppe | PICO for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe |
|-------------------|---|---|
| Komparator | Sunitinib | Nivolumab i kombination med ipilimumab |
| Effekt mål | Direkte sammenligning af OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed | Netværksmetaanalyse af OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed |

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed vedr. patienter i god prognosegruppe

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke udført nogen systematisk litteratursøgning, da der findes et studie, som direkte sammenligner lenvatinib i kombination med pembrolizumab med sunitinib til patienter med mRCC i god prognosegruppe. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Table 3. Indsendte studier vedr. patienter i god prognosegruppe

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention og komparator | Primære effekt mål | Sekundære effekt mål | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse |
|--------------------------|--|---|--------------------|---------------------------------------|---|
| CLEAR [2] NCT02811861 | Behandlings-naive patienter med clear-celle mRCC | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for sunitinib | PFS | OS ORR CR Sikkerhed HRQoL | OS og PFS og fremskrivning heraf Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D) Bivirkningsfrekvenser (grad 3+) |



2.2.1 CLEAR-studiet

CLEAR-studiet er et fase 3, multicenter, open-label randomiseret studie bestående af tre arme (ratio 1:1:1). I studiet undersøges virkningen af de to interventionsarme med lenvatinib i kombination med pembrolizumab og lenvatinib i kombination med everolimus over for sunitinib til patienter med clearcelle mRCC i 1. linje. I denne rapport vil fokus være på interventionsarmen lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for komparatorarmen sunitinib.

Studiet inkluderede patienter (18 år eller ældre) med mRCC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Patienterne kunne inkluderes uafhængigt af PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom (på nær psoriasis) eller en sygdom, som krævede immunsuppression, kunne ikke inkluderes, ligesom patienterne skulle have Karnofsky performance status ≥ 70 .

I alt indgik 1.069 patienter. 355 patienter blev randomiseret til lenvatinib (20 mg oralt dagligt) i kombination med pembrolizumab (200 mg IV hver 3. uge), mens 357 patienter blev allokeret til behandling med sunitinib (50 mg oralt dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause)¹. Pembrolizumab blev givet indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet, dog højst 24 måneder, hvorimod lenvatinib kunne forsættes ud over de 24 måneder og indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianvarigheden af behandling for lenvatinib plus pembrolizumab var 17,0 måneder, mens den var 7,8 måneder for sunitinib.

Blandt de i alt 712 patienter tilhørte 234 patienter IMDC god prognosegruppe, hvor 110 patienter modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og 124 patienter modtog sunitinib. De resterende 472 patienter var i IMDC-intermediær eller dårlig prognosegruppe, hvor 243 patienter modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og 229 patienter modtog sunitinib.

Randomiseringen blev stratificeret efter geografisk region (Nordamerika og Vesteuropa vs. "resten af verden" og prognosegrupper ifølge MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (god, intermediær og dårlig prognose). Definitionen af prognosegrupper vha. af IMDC eller MSKCC vurderes at være sammenlignelig, og de to stratificeringsredskaber vurderes ikke at allokere patienterne væsentligt forskelligt.

De primære effektmål i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST, version 1.1. Vigtige sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review, bivirkninger og livskvalitet (HRQoL (*health-related quality of life*)).

Patienterne blev fulgt frem til august 2020. Median opfølgningstid for den samlede population var 26,7 måneder (25,9-27,4) for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 26,3 måneder (25,4; 27,2) for sunitinib. På forespørgsel fra EMA blev opfølgningstiden opdateret frem til marts 2021 for effektmålet OS, hvor opfølgningstiden var 33 måneder.



2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse for patienter i god prognosegruppe

| | Anvendt i ansøgningen | Medicinrådets vurdering | Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse |
|---------------------|--|---|--|
| Population | Behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe | Populationen af patienter i god prognosegruppe i CLEAR svarer til de patienter i god prognosegruppe, man ville behandle i dansk klinisk praksis. | Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på populationen fra CLEAR (behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe). |
| Intervention | Lenvatinib (20 mg oralt dagligt) i kombination med pembrolizumab (fast dosis på 200 mg IV hver 3. uge). Dosisreduktion for lenvatinib sker for ca. 70 % baseret på CLEAR. | Dosering af lenvatinib vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Pembrolizumab forventes at gives som vægtbaseret dosis med 4 mg/kg hver 6. uge i dansk klinisk praksis. Dosisreduktion for lenvatinib vurderes at være på samme niveau i dansk klinisk praksis. | I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes der samme dosis for lenvatinib som i CLEAR, mens pembrolizumab anvendes vægtbaseret jf. dansk klinisk praksis. |
| Komparator | Sunitinib (50 mg oralt dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause) | Komparator svarer til dansk klinisk praksis fra efteråret 2022. | I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i CLEAR. |
| Effekt mål | PFS OS ORR CR Sikkerhed Livskvalitet | Direkte sammenligning for alle de nævnte effekt mål. | OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. |

PFS: progressionsfri overlevelse. OS: samlet overlevelse. ORR: objektiv responsrate. CR: komplet respons.

2.4 Population

Ansøger anvender populationen af patienter med mRCC i god prognosegruppe fra CLEAR-studiet, som indgår i interventionsarmen lenvatinib i kombination med pembrolizumab (n = 114) og komparatorarmen med sunitinib (n = 124).



I den samlede population var metastatisk sygdom til stede hos 99 % af patienterne, og lokalt avanceret sygdom var til stede hos 1 %. 2 ud af 3 patienter havde ≥ 2 metastaser, hvor de mest almindelige steder med metastaser var lunger, lymfeknuder, knogler og lever [4].

Baselinekarakteristika for patienter med mRCC i god prognosegruppe er beskrevet **Fejl!**
Et bogmærke kan ikke henvise til sig selv..

Tabel 5. Baselinekarakteristika for patienter i god prognosegruppe

| | Lenvatinib + pembrolizumab (n = 114) N (%) | Sunitinib (n = 124) N (%) |
|---|---|---------------------------------|
| Alder | | |
| Gennemsnitlig alder | 63,2 | 61,9 |
| + 65 år | 50 (45,5) | 46 (37,1) |
| Køn | | |
| Mand | 74 (67,3) | 97 (78,2) |
| Karnofsky performance status score | | |
| 100-90 | 101 (91,8) | 113 (91,1) |
| 80-70 | 9 (8,2) | 11 (8,9) |
| Etnicitet | | |
| Asiatisk | 28 (25,5) | 25 (20,2) |
| Kaukasisk | 75 (68,2) | 94 (75,8) |
| Andet | 4 (3,6) | 2 (1,6) |
| Ukendt | 3 (2,7) | 3 (2,4) |
| Geografisk region | | |
| Vesteuropa og Nordamerika | 57 (51,8) | 71 (57,3) |
| Øvrige | 53 (48,2) | 53 (42,7) |

Medicinrådets vurdering

Studiearmene i CLEAR vurderes at være velbalancerede, og Medicinrådet vurderer, at populationen af patienter i god prognosegruppe i CLEAR svarer til de patienter i god prognosegruppe, man ville behandle i dansk klinisk praksis.



2.5 Intervention

Interventionen, der ansøges om, er den intervention, som er anvendt i CLEAR.

Lenvatinib: 20 mg gives oralt én gang dagligt.

Pembrolizumab: 200 mg gives IV hver 3. uge.

Dosisintensiteten i CLEAR-studiet var 68 % for lenvatinib og 95 % for pembrolizumab.

Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet, dog højst 24 måneder for pembrolizumab. Behandling med lenvatinib kan fortsættes ud over de 24 måneder.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet bemærker, at pembrolizumab i dansk klinisk praksis gives vægtbaseret inden for andre sygdomsområder (f.eks. malignt melanom, kolorektalkræft, hoved- og halskræft samt ikke-småcellet lungekræft). Det skyldes, at farmakologiske data har vist, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.

Det vurderes, at den vægtbaserede dosis med 4 mg/kg hver 6. uge formentlig vil blive praksis for denne indikation. Medicinerådet anvender derfor i den sundhedsøkonomiske hovedanalyse lenvatinib (20 mg én gang dagligt) i kombination med pembrolizumab (4 mg/kg hver 6. uge).

I forhold til dosisintensiteten vurderer Medicinerådet, at den forventede dosisintensitet i dansk klinisk praksis for lenvatinib er 68 %. For pembrolizumab vurderer Medicinerådet, at dosisintensiteten er 100 %.

Medicinerådet bemærker, at en betydelig andel af de patienter, hvor behandling med enten lenvatinib eller pembrolizumab stoppes grundet bivirkninger, fortsætter med det andet lægemiddel.

2.6 Komparator

Sunitinib: 50 mg gives oralt én gang dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. I CLEAR-studiet er den relative dosisintensitet vurderet til at være 79 %.

Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet har tidligere vurderet, at tivozanib, sunitinib og pazopanib er klinisk ligestillede [3]. Da sunitinib går af patent den 1. september 2022, bliver sunitinib det fremtidige førstevalg.

Medicinerådet vurderer, at sunitinib er den relevante komparator for patienter i god prognosegruppe, og vurderer, at en dosisintensitet på 79 % er, hvad man vil forvente i



dansk klinisk praksis. Hvor sunitinib gives i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause i studiet, gives det i dansk klinisk praksis i 2 uger efterfulgt af 1 uges pause.

2.7 Effektmål

Ansøger har indsendt data for samlet overlevelse (OS, progressionsfri overlevelse (PFS), objektive responsrate (ORR) og komplet respons (CR) hos patienter med mRCC god prognosegruppe. Yderligere er der indsendt data for livskvalitet opgjort for patienter i god prognosegruppe og sikkerhedsdata opgjort for ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effektmål.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er væsentlig forskel på bivirkninger mellem prognosegrupperne, og vurderer derfor, at sikkerhedsdata for ITT-populationen er repræsentativ for patienter i god prognosegruppe.

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

2.8 Sammenligning af effekt

2.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgningen er baseret på et enkelt studie med en direkte sammenligning mellem interventionen lenvatinib i kombination med pembrolizumab og komparatorarmen med sunitinib fra studiet CLEAR. Ansøger anvender populationen af patienter i god prognosegruppe til sammenligning af den kliniske effekt og til ekstrapolering af denne. Sikkerhed blev vurderet ud fra hele ITT-populationen blandt patienter, som har fået ≥ 1 dosis af enten interventionen eller komparator.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analysemetode for patienter med mRCC i god prognosegruppe, da komparator stemmer overens med dansk klinisk praksis.

2.8.2 Samlet overlevelse

Median opfølgningstid for patienter i god prognosegruppe var 33,8 (95 % CI: 30,9; 35,3) måneder for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 32,7 måneder (95 % CI: 31,1; 34,3) for sunitinib (data cut-off (DCO): marts 2021). Median OS var ikke nået i hverken armen med lenvatinib i kombination med pembrolizumab eller sunitinib-armen. Den relative effektforskel var en hazard ratio (HR) på 1,22 (95 % CI: 0,66; 2,26) (Tabel 6).

OS-raten ved 12 måneder var 97,2 % for patienter, som modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og var 93,1 % for patienter, som modtog sunitinib (



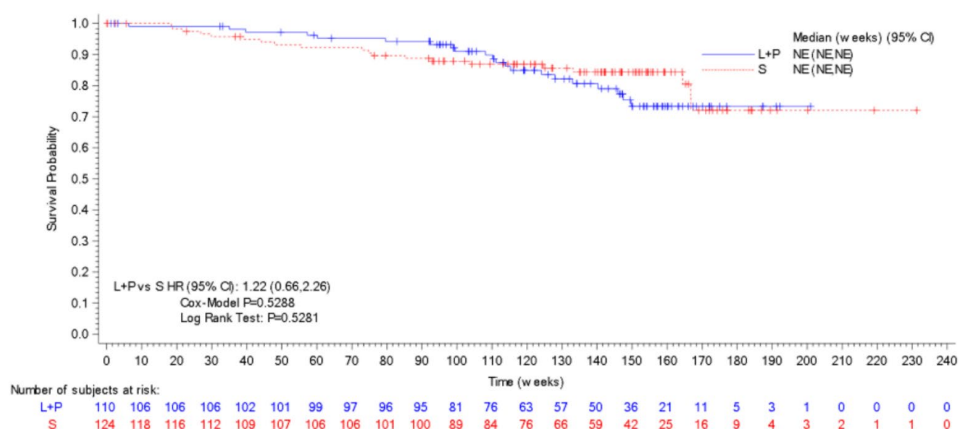
Tabel 7).

Tabel 6. Median OS i CLEAR for patienter med mRCC i god prognosegruppe

| | Median OS (95 % CI) | Forskel i median OS | HR for OS (95 % CI) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110) | Ikke nået | - | 1,22 (0,66; 2,26) |
| Sunitinib (n = 124) | Ikke nået | | |

Tabel 7. Overlevelsesrater i CLEAR for patienter med mRCC i god prognosegruppe

| | OS-rate vedr. 12 mdr. (95 % CI) | OS-rate vedr. 24 mdr. (95 % CI) |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110) | 97,2 (91,5; 99,1) | 91,0 (83,4; 95,2) |
| Sunitinib (n = 124) | 93,1 (86,7; 96,5) | 86,9 (79,2; 91,9) |



Abbreviations: DCO, Data cut-off; IIR, independent imaging review, LEN+PEM, lenvatinib plus pembrolizumab; L+P, lenvatinib plus pembrolizumab; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; S, sunitinib

Figur 4. OS-overlevelseskurver fra CLEAR for patienter i god prognosegruppe [2]

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Data er usikre, da opfølgningstiden er kort patienternes prognose taget i betragtning. Medicinerådet har efterspurgt data fra et senere data cut-off fra ansøger. Dette har ansøger ikke kunnet levere.

Medicinerådet vurderer, at sunitinib-armen for OS ikke er væsentlig forskellig fra, hvad man har set i andre studier og i dansk klinisk praksis.

På baggrund af de eksisterende data vurderer Medicinerådet, at der ikke er dokumenteret forskel på effektmålet OS mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib for patienter i god prognosegruppe, men data er umodne og derfor usikre.



Medicinrådet bemærker, at overlevelseskurverne krydser omkring uge 108, hvor OS-kurven for lenvatinib i kombination med pembrolizumab indikerer en lavere overlevelse end for sunitinib. Medicinrådet vurderer, at krydsningen kan skyldes de mange censureringer pga. umodne data.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Til at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib har ansøger ekstrapoleret de observerede OS-data, da opfølgningen i CLEAR-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. På baggrund af usikkerhed om antagelse af proportional hazards, vurderet ved Schoenfeld residual plot og test samt log-kumulative hazard plots (se afsnit 10.2.1), har ansøger modelleret OS-kurverne separat for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib.

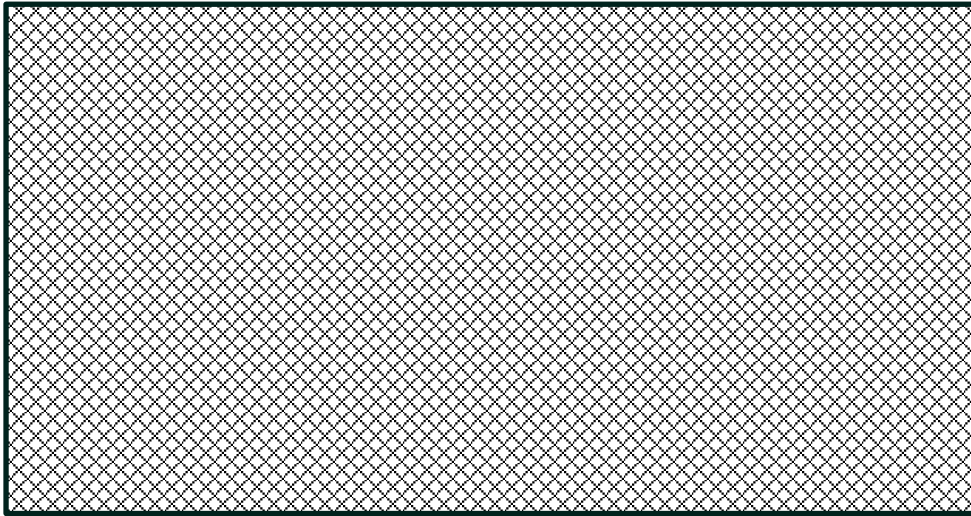
I udvælgelsen af parametriske fordeling til ekstrapolering af OS-data har ansøger vurderet statistisk fit jf. *Akaike's Information Criterion* (AIC) og *Bayesian Information Criterion* (BIC) tests, visuelt fit og rater for langtidsoverlevelse.

Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af samlet overlevelse (se Figur 29. Langtidsestimering af OS baseret på data fra CLEAR-studiet, lenvatinib i kombination med pembrolizumab Figur 29 og Figur 30 i bilag 10.1). Ansøger pointerer, at ingen af de ekstrapolerede kurver, som de parametriske fordelinger genererer, synes klinisk plausible, idet OS-kurverne for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib krydser ved ca. uge 108 (se Figur 4). Ansøger har derfor modelleret kurverne for hver behandlingsarm separat frem til uge 108, hvorefter hazardraten pr. cyklus fra sunitinib-armen anvendes på OS-kurven for lenvatinib i kombination med pembrolizumab. Ved anvendelse af denne modelleringstilgang ligger OS-kurverne dermed parallelt efter uge 108, hvor lenvatinib i kombination med pembrolizumab til at være marginalt superior sammenlignet med sunitinib i resten af modellens tidshorisont. Ansøger ekstrapolerer data ved anvendelse af en Weibull-funktion.

Estimaterne for OS, som genereres i ansøgers hovedanalyse for god prognosegruppe, fremgår af Tabel 8, mens de modellerede kurver for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib fremgår af Figur 5 **Fejl! Henvissningskilde ikke fundet.**

Tabel 8. Estimater for gennemsnitlig og median OS i ansøgers hovedanalyse (god prognosegruppe)

| Lægemiddel | Modelleret gennemsnitlig OS | Modelleret median OS | Median OS CLEAR-studiet (god prognosegruppe) |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------|--|
| Lenvatinib + pembrolizumab | 9,91 år | 7,94 år | Ikke nået |
| Sunitinib | 9,85 år | 7,90 år | Ikke nået |



Figur 5. Modellerede OS-kurver for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i ansøgers analyse. De fulde ekstrapolerede kurver fremgår af Figur 31 i bilag 10.1.

Medicinerådets vurdering af data for samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet vurderer, at der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig dokumentation for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab forlænger overlevelsen hos patienter i god prognosegruppe sammenlignet med sunitinib. Derfor anvendes en OS HR på 1 mellem behandlingsarmene i Medicinerådets hovedanalyse, mens der udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor resultatet af netværksmetaanalysen anvendes (HR: 1,22). Desuden udarbejdes der følsomhedsanalyser, hvor punktestimatet for OS HR justeres pba. 95 % konfidensintervaller (HR: 0,66, HR: 2,26). I analyserne anvendes lenvatinib i kombination med pembrolizumab som referencekurve. Medicinerådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med at antage en konstant HR over analysens tidshorisont.

I Medicinerådets analyse ekstrapoleres OS-data med en log-logistisk fordeling, idet denne fordeling genererer en median og 5-årsoverlevelse, der er sammenlignelig med sunitinib-armen i CheckMate 214-studiet (god prognosegruppe)¹. Medicinerådet anvender data fra CheckMate 214-studiet som ekstern validering, idet dette studie synes sammenligneligt med dansk klinisk praksis mht. OS forbundet med behandling med sunitinib.

Estimaterne for OS, som genereres i Medicinerådets hovedanalyse for god prognosegruppe, fremgår af

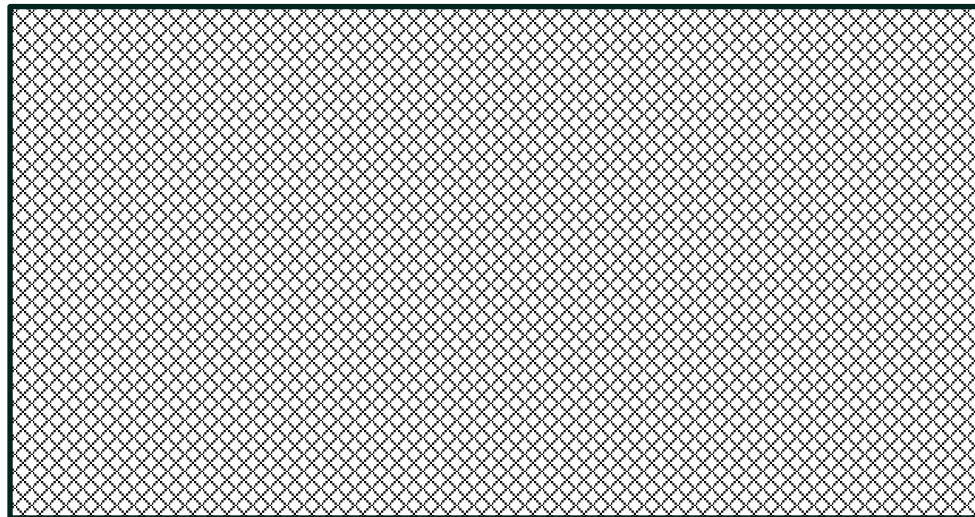
¹ CheckMate 214-studiet, sunitinib, god prognosegruppe. OS median: ca. 5,6 år. 5 års OS-rate: ca. 55 %.



Tabel 9, mens de modellerede kurver fremgår af Figur 6.

Tabel 9. Estimerer for gennemsnitlig og median OS i Medicinrådets hovedanalyse (god prognosegruppe), hvor effekten på OS antages at være sammenlignelig mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib

| Lægemiddel | Modelleret gennemsnitlig OS | Modelleret median OS | Median OS CLEAR-studiet (god prognosegruppe) |
|---|-----------------------------|----------------------|--|
| Lenvatinib + pembrolizumab og sunitinib | 7,3 år | 5,3 år | Ikke nået |



Figur 6. Modelleret OS-kurve for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i Medicinrådets analyse

2.8.3 Progressionsfri overlevelse

PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 eller død. Data for PFS blev opgjort ved data cut-off i august 2020, hvor den mediane opfølgningstid for patienter i god prognosegruppe var 26,8 måneder (95 % CI: 24,7; 28,2) for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 25,7 måneder (95 % CI: 24,4;27,2) for sunitinib.

Data for PFS viser en median PFS på 28,1 måneder for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 12,9 måneder for sunitinib, hvilket giver en forskel i median tid til progression på 15,2 måneder (Tabel 10). Efter 12 måneder var PFS-raten 79,9 % blandt patienter, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, mens dette var tilfældet for 53,8 % af de patienter, som modtog sunitinib (Tabel 11). Den relative forskel viste en HR på 0,41 (95 % CI: 0,28; 0,62).

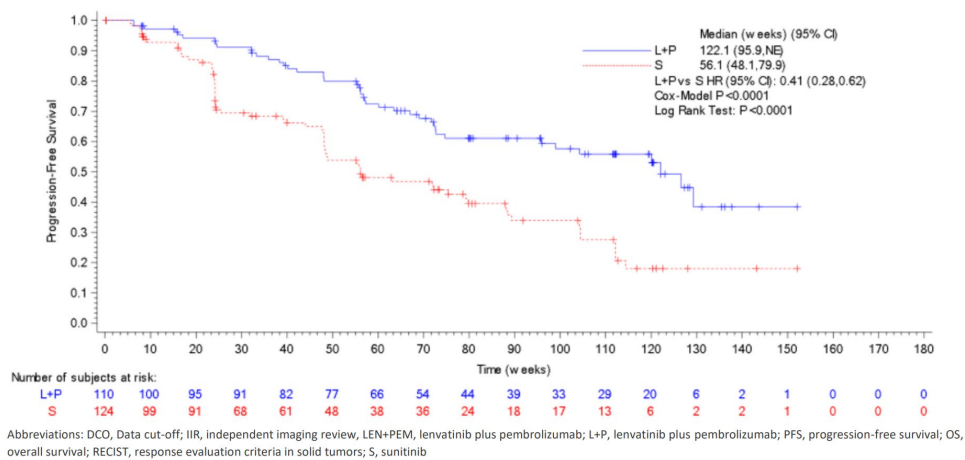


Tabel 10. Median PFS i CLEAR for patienter med mRCC i god prognosegruppe

| | Median PFS (95 % CI) | Forskel i median PFS | HR for PFS (95 % CI) |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110) | 28,1 (22,0; NR) | 15,2 mdr. | 0,41 (0,28; 0,62) |
| Sunitinib (n = 124) | 12,9 (11;1-18;4) | | |

Tabel 11. 12- og 24 måneders-rater i CLEAR for patienter med mRCC i god prognosegruppe

| | PFS-rate vedr. 12 mdr. (95 % CI) | PFS-rate vedr. 24 mdr. (95 % CI) |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110) | 79,9 % (70,6; 86,5) | 55,8 % (44,3; 65,9) |
| Sunitinib (n = 124) | 53,8 % (43,4; 63,2) | 31,7 % (21,3; 42,6) |



Figur 7. PFS-kurver fra CLEAR for patienter i god prognosegruppe [2]

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at sunitinib-armen for PFS ikke er væsentlig forskellig fra, hvad man har set i andre studier og i dansk klinisk praksis.

Forliggende data viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab forlænger PFS sammenlignet med sunitinib. Det bemærkes, at den relative effekt af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for sunitinib på PFS er større end i andre sammenlignelige studier [4,5].

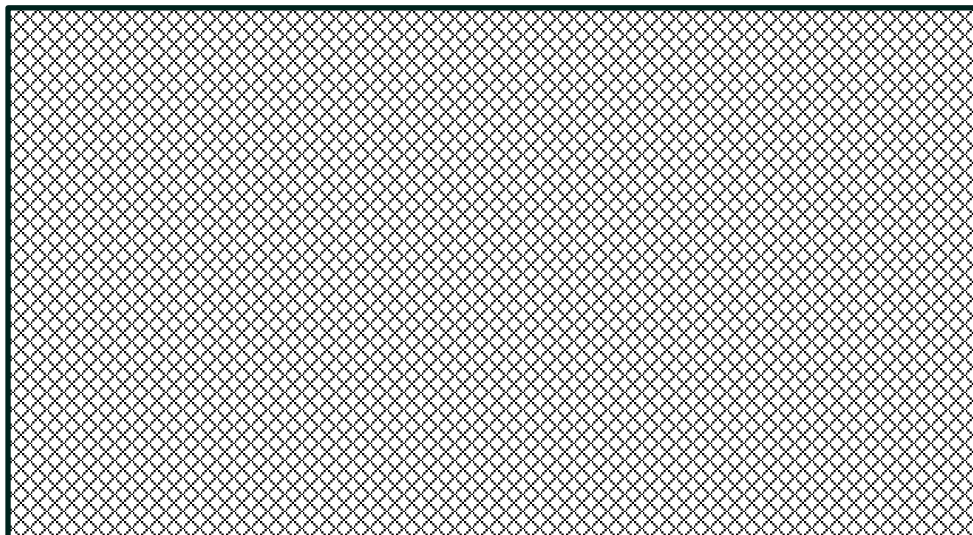


I hvilket omfang de positive resultater vil afspejle sig i den samlede overlevelse, er usikkert grundet umodne data.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme vis som for OS-data ekstrapoleres PFS-data, se afsnit 2.8.2. På baggrund af Schoenfeld residual test og plot samt log-kumulative hazard plots (se afsnit 10.2.1) har ansøger vurderet, at antagelsen om proportional hazards mellem behandlingsarmene er opfyldt. På den baggrund har ansøger anvendt et *joint fit* til at modellere PFS-kurverne for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib.

Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af samlet overlevelse. Ansøger har ekstrapoleret PFS-data med en log-normal funktion, idet denne funktion har det bedste statistiske fit jf. AIC- og BIC-tests. Samtidig vurderer ansøger, at log-normal fordelingen producerer estimer for den progressionsfri overlevelse, der er sammenlignelige med, hvad der, ifølge ansøger, er observeret i dansk klinisk praksis efter 2 år ved behandling med sunitinib (svarende til ca. 50 %). PFS-kurverne, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Figur 8.



Figur 8. Modellerede PFS-kurver for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

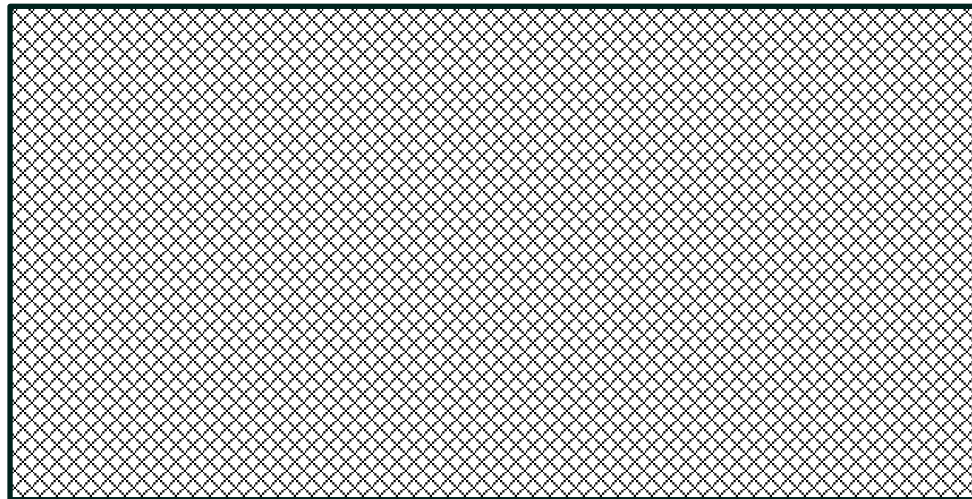
Medicinrådet bemærker, at den log-logistiske og log-normale funktion genererer PFS-kurver, der er sammenlignelige med både den observerede median samt 1- og 2-års PFS-rater i CLEAR-studiet. Idet den log-normale funktion samtidig har det bedste statistiske fit, anvendes denne funktion i Medicinrådets hovedanalyse, mens der udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor den log-logistiske funktion anvendes. I denne følsomhedsanalyse reduceres den gennemsnitlige gevinst på PFS mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib med ca. 1 måned.



PFS-estimerne og PFS-kurverne, som genereres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af hhv. Tabel 12 og Figur 9.

Tabel 12. Estimer for gennemsnitlig og median PFS i Medicinrådets hovedanalyse (god prognosegruppe), ikke-diskonterede estimer

| Lægemiddel | Modelleret gennemsnitlig PFS | Modelleret median PFS | Median PFS CLEAR-studiet (god prognosegruppe) |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------|---|
| Lenvatinib + pembrolizumab | 46,3 mdr. | 26,8 mdr. | 28,1 mdr. |
| Sunitinib | 23,6 mdr. | 13,4 mdr. | 12,9 mdr. |



Figur 9. Modellerede PFS-kurver for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i Medicinrådets analyse

2.8.4 Objektiv responsrate og komplet respons

Ved data cut-off i august 2020 (median opfølgningstid ca. 26 måneder) var ORR 68,2 % (95 % CI: 59,5; 76,9) for patienter, som modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og 50,8 % (95 % CI: 42,0; 59,6) for patienter, som modtog sunitinib. Den relative effektforskel viser en odds ratio (OR) på 2,00 (95 % CI: 1,17; 3,42). Komplet respons blev nået for 20,9 % blandt patienter, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og 4,8 % blandt patienter, som modtog sunitinib. Den relative effektforskel viste en OR på 4,79 (95 % CI: 1,93; 11,9).

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab på ORR og CR er betydelig sammenlignet med sunitinib. Medicinrådet vurderer, at den positive effekt af behandlingen kan have betydning for både PFS og OS.



2.8.5 Livskvalitet

Ansøger sammenligner data vedr. livskvalitet for lenvatinib i kombination med pembrolizumab samt sunitinib ud fra data fra CLEAR. Ansøger beskriver både data for den samlede ITT-population og blandt patienter i god prognosegruppe.

I CLEAR blev data om livskvalitet indsamlet fra baseline, på dag 1 i hver cyklus og 30 dage efter behandlingsophør. Følgende måleinstrumenter blev anvendt:

- FKSI-DRS (functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease related Symptoms): 19 spørgsmål med 5 forskellige svarkategorier.
- EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire): 30 spørgsmål med 4 forskellige svarkategorier. Rapporteres i en samlet score samt opgjort på 5 funktionskalaer og 9 symptomskalaer.
- EQ-VAS: et overordnet spørgsmål, hvor svarmuligheden er en skala nummereret fra 0 til 100. Rapporteres i en overordnet score (VAS) .

Populationen var baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling (*safety*-populationen, n = 691). Svarprocenten var over [redacted] ved baseline og i de første målinger, men lavere i de senere cyklusser og efter behandlingsophør. Efter behandlingsophør var svarprocenten [redacted] i lenvatinib i kombination med pembrolizumab-armen og [redacted] i sunitinib-armen. På tværs af målingerne var svarprocenten [redacted] for patienter, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og [redacted] for patienter, som modtog sunitinib. Antallet af patienter inkluderet i opgørelsen ved uge 46 (gennemsnitlig varighed af behandlingsforløb) var 247 for lenvatinib i kombination med pembrolizumab (96,5 %) og 147 for sunitinib (98,0 %).

I Tabel 13 beskrives forskellen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib for livskvalitetsmålene for patienter i god prognosegruppe. Opgørelserne i dette afsnit er udelukkende deskriptive PRO-data for patienter i behandling uafhængigt af helbredsstadie.

Tabel 13. Opgørelse af forskel i livskvalitet fra CLEAR for patienter i god prognosegruppe

| | Forskel mellem armene (LS Mean Change) ved uge 46 (cyklus 15) |
|---------------------------------|---|
| FKSI-DRS* total score | [redacted] |
| EORTC QLQ-C30 functional scales | |
| QoL | [redacted] |
| Fysisk funktion | [redacted] |
| Rollefunktion | [redacted] |
| Emotionel funktion | [redacted] |
| Kognitiv funktion | [redacted] |



| | Forskel mellem armene (LS Mean Change) ved uge 46 (cyklus 15) |
|-------------------------------------|--|
| Social funktion | ■ |
| EORTC QLQ-C30 symptom scales | |
| Fatigue/træthed | ■ |
| Kvalme/opkast | ■ |
| Smerte | ■ |
| Åndenød | ■ |
| Søvnbesvær | ■ |
| Appetitløshed | ■ |
| Forstoppelse | ■ |
| Diarré | ■ |
| Økonomi | ■ |
| EQ-5D-3L* | |
| VAS | ■ |

*FKSI-DRS og EQ-5D-3L blev transformeret til en skala med værdierne 0-100.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at livskvaliteten er på samme niveau ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib. Det vurderes, at den gennemsnitlige forandring over tid for alle skalaerne er lille og dermed ikke har væsentlig betydning for patienternes samlede oplevelse af deres livskvalitet.

2.9 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator. Sammenligning af sikkerhed bygger på den samlede population i CLEAR blandt alle patienter, som har modtaget minimum 1 dosis af interventions- eller komparatorbehandlingen (*safety population*). Ansøger vurderer, at resultaterne fra *safety*-populationen er repræsentative for patienter i god prognosegruppe.

Ansøger har lavet en direkte sammenligning mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib. Da der er stor spredning i behandlingslængden for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab (17,0 måneder) og sunitinib (7,8 måneder), har ansøger lavet en analyse, hvor der justeres for denne spredning (*adjusted by subject-year of exposure*).



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at *safety*-populationen kan bruges til den direkte sammenligning, da bivirkningsprofilen i denne population ikke er væsentlig forskellig fra patienter i god prognosegruppe.

Medicinerådet har valgt at søge yderligere oplysninger om sikkerhedsprofilen fra EMAs produktresumé som supplement til ansøgers gennemgang [6].

Tabel 14. Opsummering af bivirkninger i CLEAR

| | Direkte sammenligning | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| | Lenvatinib + pembrolizumab n (%) | Sunitinib n (%) |
| Alle TEAE, n (%) | 351 (99,7) | 335 (98,5) |
| Grade \geq 3 TEAEs, n (%) | 290 (82,4) | 244 (71,8) |
| Grade \geq 3 TRAE, n (%) | 252 (71,6) | 200 (58,8) |
| SAEs, n (%) | 178 (50,6) | 113 (33,2) |
| Fatale TEAEs | 15 (4,3) | 11 (3,2) |
| Patienter med behandlingsstop | 210 (59,2) | 273 (76,5) |
| TEAEs, der medfører behandlingsstop | 131 (37,2) | 49 (14,4) |
| - pga. lenvatinib | 90 (25,6) | Ikke relevant |
| - pga. pembrolizumab | 101 (28,7) | Ikke relevant |
| - pga. lenvatinib og pembrolizumab | 47 (13,4) | Ikke relevant |

TEAE: *Treatment-emergent adverse event*, TRAE: *Treatment-related adverse events*, SAE: *Serious adverse events*.

Tabel 15. Bivirkninger i analysen, justeret for 'subject-year of exposure'

| | Justeret for 'Subjects-Year of Exposure' | |
|--|--|--------------------|
| | Lenvatinib + pembrolizumab n (%) | Sunitinib n (%) |
| Alle TEAEs pr. SY, n (AE rate) | ■ | ■ |
| Grade \geq 3 TEAEs pr. SY, n (AE rate) | ■ | ■ |
| SAEs pr. SY, n (AE rate) | ■ | ■ |
| TEAEs, der førte til død pr. SY, n (AE rate) | ■ | ■ |

AE: *adverse event*. TEAE: *Treatment-emergent adverse event*. SAE: *Serious adverse events*. SY: *subject-year*



Tabel 16. Grade ≥ 3 TRAEs (≥ 5 %)

| | Lenvatinib + pembrolizumab n (%) | Sunitinib n (%) |
|---------------------------|--|--------------------|
| Diarré | 29 (8,2) | 15 (4,4) |
| Forhøjet amylase | 26 (7,4) | 9 (2,6) |
| Forhøjet lipase | 34 (9,7) | 24 (7,1) |
| Vægttab | 21 (6,0) | 0 (0,0) |
| Hypertension | 89 (25,3) | 61 (17,9) |
| Proteinuri | 26 (7,4) | 10 (2,9) |
| Nedsat antal trombocytter | 18 (5,3) | 18 (5,3) |
| Nedsat antal neutrofiler | 39 (11,5) | 19 (5,6) |
| Neutropeni | 1 (0,3) | 18 (5,3) |
| Trombocytopeni | 1 (0,3) | 18 (5,3) |

Grad ≥ 3 TEAEs forekommer blandt 82,4 % af patienterne, som modtager lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og blandt 71,8 %, som modtager sunitinib (Tabel 14). Resultaterne fra analysen, hvor der justeres for behandlingstidslængden, viser, at forekomsten af grad ≥ 3 TEAE og SAE er på samme niveau i begge arme (Tabel 15).

TEAEs, der medførte behandlingsstop, blev registreret hos 37,2 % af patienterne, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, og blandt 14,4 %, som modtog sunitinib. En stor andel af de patienter, som oplever en TEAEs, der medfører behandlingsstop, stopper kun på enten lenvatinib eller pembrolizumab og fortsætter med behandling af det andet lægemiddel.

De hyppigste bivirkninger ved lenvatinib i kombination med pembrolizumab er diarré, højt blodtryk, træthed, hypothyreose (nedsat skjoldbruskkirtelfunktion), appetitløshed, kvalme, stomatitis (betændelse i mundslimhinden), proteinuri (protein i urinen, tegn på nyreproblemer), dysfoni (hæshed) og artralgi (ledsmerter) [6].

De mest almindelige svære (grad ≥ 3) bivirkninger (≥ 5 %) er højt blodtryk, forhøjede niveauer af enzymerne lipase og amylase (tegn på problemer med bugspytkirtlen), diarré, proteinuri, vægttab og træthed [6].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib, og forekomsten af bivirkninger i *safety*-populationen vurderes at være på samme niveau, som man ville forvente blandt patienter i god prognosegruppe.

Medicinerådet bemærker, at forekomsten af fatale TEAEs er højere i sunitinib-armen end forventet. Ligeledes bemærkes det, at patienter, som oplever TEAEs, der medfører



behandlingsstop, fortsætter typisk med det andet lægemiddel. Andelen af TEAEs, der medfører behandlingsstop i CLEAR, forventes at være det samme i dansk klinisk praksis.

2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største usikkerhed ved vurderingen af lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter med mRCC i god prognosegruppe er, at studiets opfølgningstid på ca. 33 måneder er kort i betragtning af patienternes prognose. Dette har betydning for præcisionen af effektestimaterne for OS, hvor der ses brede konfidensintervaller. Yderligere er vurderingen baseret på ét enkelt studie, som er open-label og ikke er designet til at opdele populationen i god og intermediær/dårlig prognosegruppe.

Styrker i datamaterialet er, at der kan foretages en direkte sammenligning af effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for sunitinib blandt patienter med mRCC i god prognosegruppe. Yderligere vurderes sunitinib-armen i CLEAR at være sammenlignelig med sunitinib-armen i andre studier, som inkluderer patienter med mRCC.

3. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed vedr. patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning ad flere omgange, hvor den seneste opdatering blev foretaget den 4. juni 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af 1. linjebehandling til patienter med mRCC. Relevant for denne vurdering var studier, der undersøgte effekt og sikkerheden for behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, nivolumab i kombination med ipilimumab eller sunitinib. Der blev ikke fundet direkte sammenlignende studier, hvor lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignes med nivolumab i kombination med ipilimumab. Litteratursøgningen endte med 24 studier, hvor CLEAR-studiet og CheckMate 214 er de to primære studier i den indirekte sammenligning. De øvrige studier omhandler sunitinib.

Medicinerådet accepterer litteratursøgningen.



3.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 17. Indsendte studier vedr. patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention og komparator | Primære effektmål | Sekundære effektmål | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse |
|--------------------------|---|---|-------------------|---------------------------------------|---|
| CLEAR [2] NCT02811861 | Behandlings-naive patienter med clearcelle mRCC | Lenvatinib + pembrolizumab over for sunitinib | PFS | OS ORR CR Sikkerhed HRQoL | OS og PFS og fremskrivning heraf Livskvalitet Bivirkningsfrekvenser |
| CheckMate 214 [4] | | Nivolumab + ipilimumab over for sunitinib | OS ORR | PFS CR Sikkerhed HRQoL | OS og PFS og fremskrivning heraf Livskvalitet Bivirkningsfrekvenser |

3.2.1 CLEAR

Se afsnit 2.2.1.

For patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe inkluderet i CLEAR-studiet var der 243 patienter i interventionsarmen og 229 patienter i komparatorarmen.

3.2.2 CheckMate 214

Effekt og bivirkninger af nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg til behandling af mRCC er undersøgt i et randomiseret, open-label fase 3-studie, CheckMate 214 [13,15]. Studiet inkluderede patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation omfattede patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

I alt blev 1.096 patienter randomiseret i studiet. 847 patienter tilhørte intermediær eller dårlig prognosegruppe, som enten blev randomiseret til behandling med nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge (n = 425) eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause.

De primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST, version 1.1. De sekundære endepunkter var bivirkninger, ORR, PFS og OS hos *intention-to-treat* (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter



omfattede effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt selvrapporert livskvalitet (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19, FACT-G og EQ-5D-3L)). Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS ca. 25 måneder, og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS ca. 55 måneder.

3.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 18. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

| | Anvendt i ansøgningen | Medicinrådets vurdering | Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse |
|---------------------|---|--|--|
| Population | Behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe. | Populationen af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CLEAR og CheckMate 214 svarer til de patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, man ville behandle i dansk klinisk praksis. | Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på populationen fra CLEAR og CheckMate 214 (behandlingsnaive patienter med clearcelle mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe). |
| Intervention | Lenvatinib (20 mg oralt dagligt) i kombination med pembrolizumab (200 mg IV hver 3. uge). Dosisreduktion sker for ca. 70 % | Dosering af lenvatinib vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Pembrolizumab forventes at gives som vægtbaseret dosis med 4 mg/kg hver 6. uge i dansk klinisk praksis. Dosisreduktion vurderes at være på samme niveau i dansk klinisk praksis. | I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes vægtbaseret pembrolizumab jf. dansk klinisk praksis. |
| Komparator | Nivolumab (3 mg/kg) i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof som 3 mg/kg hver 2. uge. | Komparator svarer til dansk klinisk praksis. Dog gives enkeltstofbehandling med nivolumab som 6 mg/kg hver 4. uge. | I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i CheckMate 214 ved kombinationsbehandlingen og 6 mg/kg hver 4. uge ved enkeltstofbehandling. |
| Effekt mål | PFS OS ORR CR Sikkerhed Livskvalitet | Indirekte sammenligning vha. NMA-analyse for PFS, OS ORR, CR og sikkerhed. | OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. |

PFS: progressionsfri overlevelse. OS: samlet overlevelse. ORR: objektiv responsrate. CR: komplet respons.



3.4 Population

Baselinekarakteristika for patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe i CLEAR og CheckMate 214 er beskrevet i Tabel 19.

Tabel 19. Baselinekarakteristika for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CLEAR og CheckMate 214

| | Lenvatinib + pembrolizumab (n = 243) N (%) | Sunitinib (n = 229) N (%) | Nivolumab + ipilimumab (n = 425) N (%) | Sunitinib (n = 422) N (%) |
|--|--|---------------------------------|---|---------------------------------|
| Alder | | | | |
| Gennemsnitlig alder | 63 (34-86) | 60 (30-82) | 62 (26-85) | 61 (21-85) |
| Køn | | | | |
| Mand | 180 (74,1) | 176 (76,9) | 314 (74%) | 301 (71) |
| Karnofsky performance status score† | | | | |
| 100-90 | 193 (79,4) | 180 (78,6) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| 80-70 | 50 (20,6) | 49 (21,4) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Etnicitet | | | | |
| Asiatisk | 52 (21,4) | 42 (18,3) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Kaukasisk | 187 (77,0) | 173 (75,5) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Andet | 2 (0,8) | 7 (3,1) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Ukendt | 2 (0,8) | 7 (3,1) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Geografisk region | | | | |
| Vesteuropa og Nordamerika | 140 (57,6) | 124 (54,1) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Øvrige | 103 (42,4) | 105 (45,9) | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| USA | | | 112 (26) | 111 (26) |
| Canada og Europa | | | 148 (35) | 146 (35) |
| Øvrige | | | 165 (39) | 165 (39) |
| Antal metastatiske områder | | | | |
| 1 | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 90 (21) | 84 (20) |
| ≥ 2 | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 335 (79) | 337 (80) |
| Metastaser | | | | |
| Lunge | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 294 (69) | 296 (70) |
| Lymfeknuder | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 190 (45) | 216 (51) |
| Knogle | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 95 (22) | 97 (23) |
| Lever | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 88 (21) | 89 (21) |



Medicinrådets vurdering

Der er mangelfuld information om baselinekarakteristika. Vurderingen tager udgangspunkt i, at populationerne i CLEAR og CheckMate 214 overordnet set er sammenlignelige og velbalancerede (Tabel 19). Opfølgningstiden er ret forskellig i de to studier, hvor CheckMate 214 har en median opfølgningstid på 55 måneder, mens den var 26 (PFS) og 33 (OS) måneder i CLEAR.

CLEAR og CheckMate 214 vurderes at være repræsentative for patienterne med mRCC og svarer overordnet set til de patienter, man ville behandle i dansk klinisk praksis.

3.5 Intervention

Se afsnit 2.5.

3.6 Komparator

Nivolumab (3 mg/kg) gives i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 3 mg/kg hver 2. uge som intravenøs infusion over 30 minutter. Behandling med nivolumab fortsættes til progression, uacceptabel toksicitet eller efter maks. 2 år.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at komparatoren er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, dog gives enkeltstofbehandlingen med nivolumab som 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg).

3.7 Effektmål

Ansøger har indsendt data for samlet overlevelse (OS, progressionsfri overlevelse (PFS), objektive responsrate (ORR) og komplet respons (CR) for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe fra CLEAR og CheckMate 214.

I forhold til sikkerhedsdata har ansøger indsendt data for *treatment-emergent adverse events* (TEAEs) fra CLEAR og *treatment-related adverse events* (TRAEs) fra CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. For de øvrige sikkerhedsdata anvendes den samlede *safety*-population.

Ligesom for god prognosegruppe er der indsendt data for livskvalitet opgjort for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effektmål.

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



populationerne i CLEAR og CheckMate 214. Her vurderes det, at CLEAR og CheckMate 214 er sammenlignelige og repræsentative for danske patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe. Derfor vurderer Medicinrådet, at NMA'en kan ligge til grund for vurderingen af lenvatinib i kombination med pembrolizumab oven for nivolumab i kombination med ipilimumab.

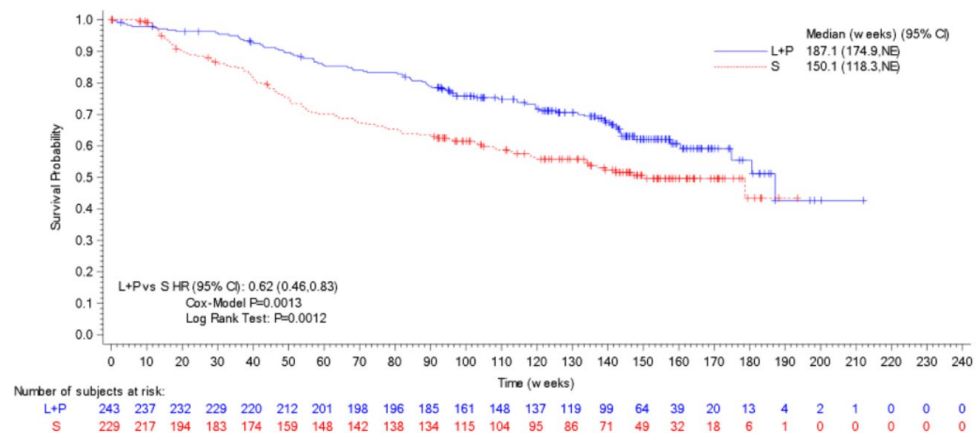
Tabel 20. Resultaterne for NMA, hvor lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignes med nivolumab i kombination med ipilimumab

| | Relativ effektforskel HR/OR (95 % CI) |
|-----------------|---------------------------------------|
| OS | ■ |
| PFS | ■ |
| ORR | ■ |
| CR | ■ |
| Grade ≥ 3 TRAEs | ■ |

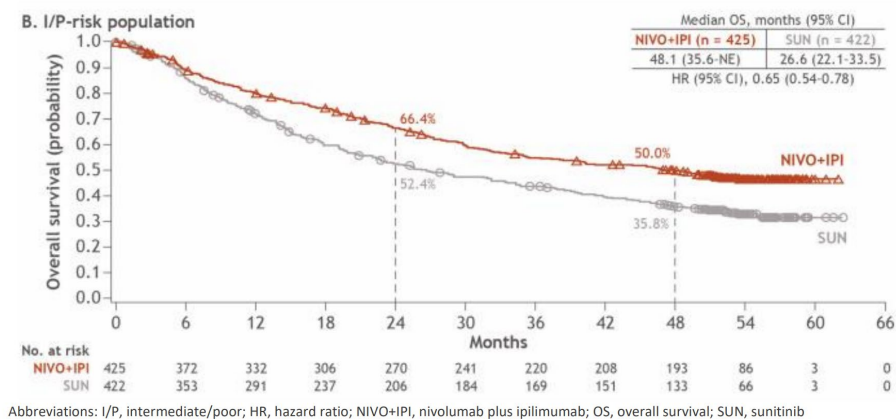
3.8.2 Samlet overlevelse

Resultaterne fra NMA'en viser en HR for samlet overlevelse på ■ (Tabel 20).

Resultaterne fra CLEAR viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab fører til en median OS på 43 måneder over for sunitinib (HR: 0,62, 95 % CI: 0,46; 0,83) (Figur 11**Fejl! Hensivningskilde ikke fundet.**), mens CheckMate 214 viser, at nivolumab i kombination med ipilimumab fører til en median OS på 48 måneder over for sunitinib (HR: 0,65, 95 % CI: 0,54; 0,78) (Figur 12.). Median OS er i CLEAR 34,5 måneder for sunitinib blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, mens den er 26,6 måneder i CheckMate 214.



Figur 11. OS-kurver for CLEAR for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [2]



Figur 12. OS-kurver for CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [4]

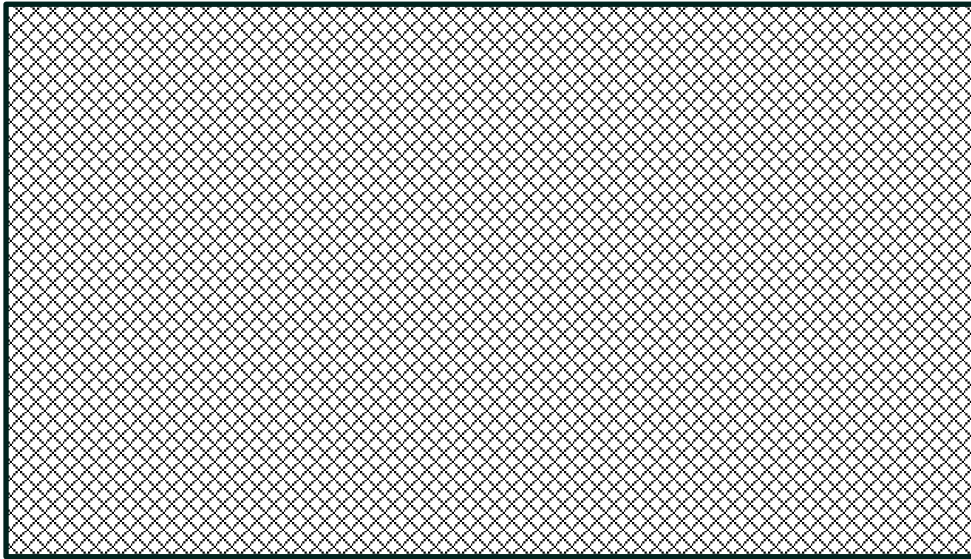
Medicinerådets vurdering

På baggrund af en HR for OS på [REDACTED] vurderer Medicinerådet, at der ikke er dokumenteret forskel på effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for nivolumab i kombination med ipilimumab (Tabel 20) hos patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Medicinerådet understreger, at dette resultat er forbundet med usikkerhed på grund af umodne data fra CLEAR-studiet samt forskellen i opfølgningstiden mellem CLEAR og CheckMate 214. Forskellen i median OS for sunitinib i CLEAR og CheckMate 214 forventes også at være forklaret af umodne data i CLEAR.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Til at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lenvatinib i kombination med pembrolizumab har ansøger ekstrapoleret de observerede OS-data, da opfølgningen i CLEAR-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont. Ansøger har ekstrapoleret data med en eksponentiel funktion, idet denne funktion synes at have et godt visuelt fit til det observerede data fra CLEAR-studiet og et acceptabelt statistisk fit. Ansøger har anvendt resultatet af netværksmetaanalysen (OS HR: [REDACTED]) til at estimere OS-kurven for nivolumab i kombination med ipilimumab.

OS-kurverne, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Figur 13.



Figur 13. Modellerede OS-kurver i ansøgers analyse for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab, intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinerådets vurdering af data for samlet overlevelse (OS) i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet vurderer, at der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig dokumentation for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab forlænger overlevelsen hos patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Derfor anvendes en OS HR på 1 mellem behandlingsarmene i Medicinerådets hovedanalyse, mens der udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor resultatet af netværksmetaanalysen anvendes [REDACTED]. Desuden udarbejdes der følsomhedsanalyser, hvor punkttestimatet for OS HR justeres pba. 95 % konfidensintervaller [REDACTED]. Medicinerådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med at antage en konstant HR over analysens tidshorisont.

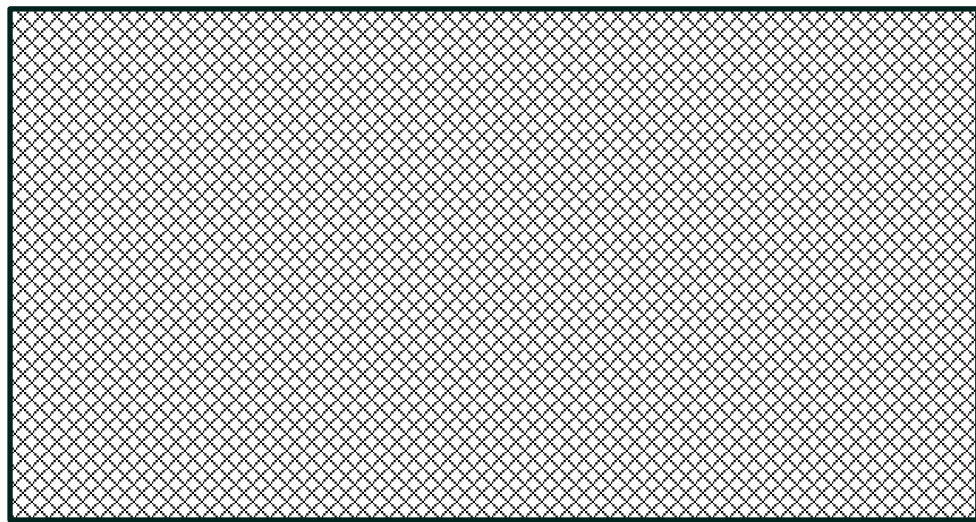
Medicinerådet vurderer, at den anvendte OS-kurve bør afspejle CheckMate 214-studiet (intermediær/dårlig prognosegruppe) mht. median og overlevelseshastigheder for nivolumab i kombination med ipilimumab. Årsagen til dette er, at data for OS forbundet med nivolumab i kombination med ipilimumab synes at afspejle dansk klinisk praksis. I CheckMate 214-studiet var 1-, 2- og 4-års overlevelseshastigheden for patienter, der modtog nivolumab i kombination med ipilimumab, hhv. ca. 80 %, 66 % og 50 %, mens median OS for kombinationsbehandlingen var 48,1 mdr. Funktionen, der genererer en OS-kurve, som er mest sammenlignelig med data fra CheckMate 214-studiet, er en Weibull-funktion, hvorfor denne anvendes i Medicinerådets analyse.

Estimerne for OS, som genereres i Medicinerådets hovedanalyse for intermediær/dårlig prognosegruppe, fremgår af Tabel 21, mens de modellerede kurver fremgår af Figur 14.



Tabel 21. Estimer for gennemsnitlig og median OS i Medicinrådets hovedanalyse (intermediær/dårlig prognosegruppe), hvor effekten på OS antages at være sammenlignelig mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab

| Lægemiddel | Modelleret gennemsnitlig OS | Modelleret median OS | Median OS CLEAR-studiet (nivolumab i kombination med ipilimumab) |
|--|-----------------------------|----------------------|--|
| Lenvatinib + pembrolizumab og nivolumab + ipilimumab | 4,9 år | 4,0 år | 3,9 år |

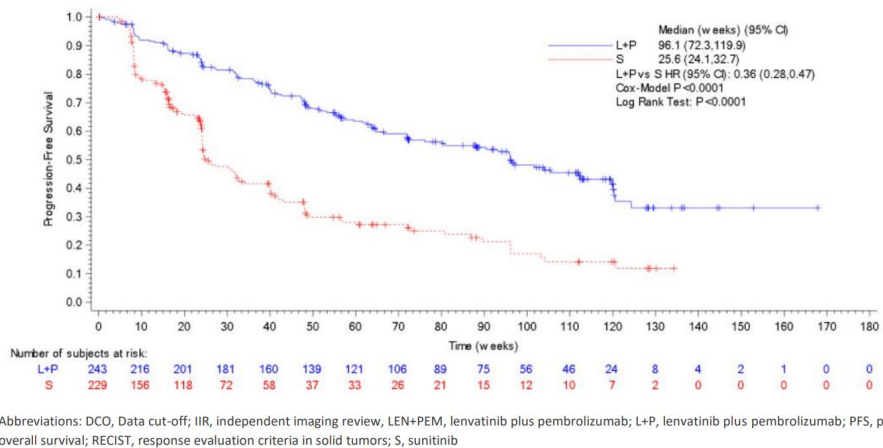


Figur 14. Modelleret OS-kurve i Medicinrådets analyse for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab, intermediær/dårlig prognosegruppe

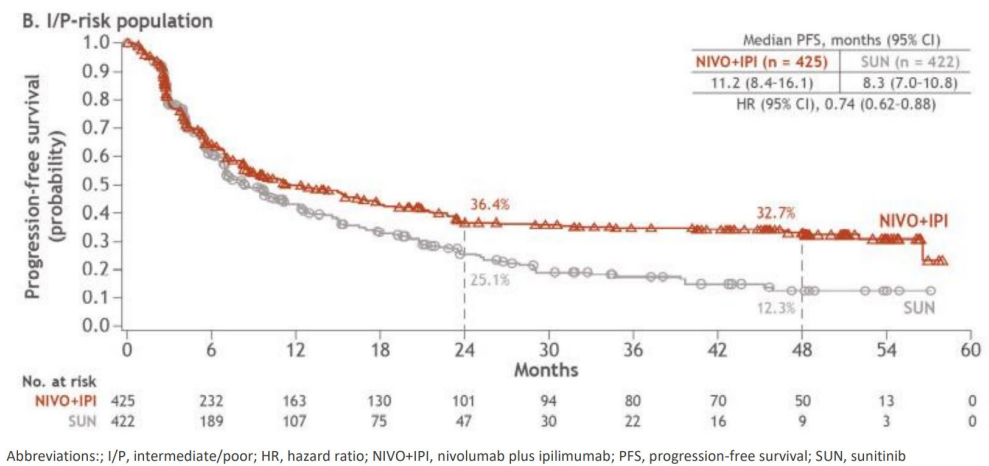
3.8.3 PFS

Resultaterne fra NMA'en viser en HR for PFS på [redacted], når tid til progression for lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignes med nivolumab i kombination med ipilimumab (Tabel 20).

Resultaterne fra CLEAR viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab fører til en median PFS på 22 måneder (HR: 0,36, 95 % CI: 0,28; 0,47) (Figur 15), mens median PFS i CheckMate 214 er 11,2 måneder for nivolumab i kombination med ipilimumab (HR: 0,74, 95 % CI: 0,62; 0,88), når der sammenlignes med sunitinib (Figur 16). Median PFS lå på 5,9 måneder og 8,3 måneder for sunitinib i hhv. CLEAR-studiet og CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe (Figur 15 og Figur 16).



Figur 15. PFS-kurver fra CLEAR for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [2]



Figur 16. PFS-kurver fra CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [4]

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at for patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe medfører behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, at patienterne progredierer langsommere end med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, om end begge behandlinger har en positiv effekt på PFS. Resultatet vurderes at være et både statistisk og klinisk relevant estimat

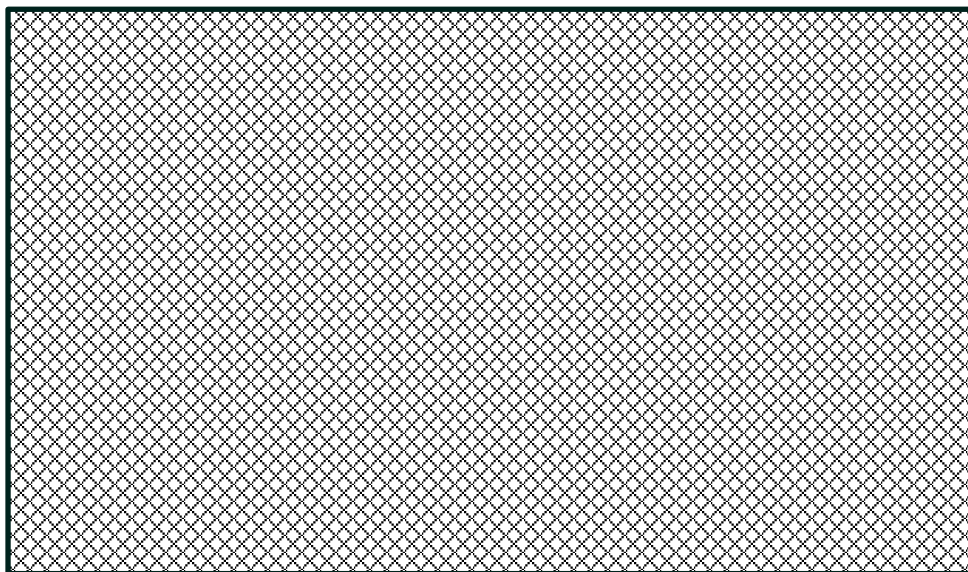
[REDACTED], men resultatet er også forbundet med stor usikkerhed, da det er en indirekte sammenligning.

Data for progressionsfri overlevelse (PFS) i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme vis som for OS-data ekstrapoleres PFS-data, se afsnit 3.8.2. Ansøger har ekstrapoleret data med en eksponentiel funktion, idet denne funktion synes at have et godt statistisk og visuelt fit ift. det observerede data fra CLEAR-studiet. Ansøger har anvendt resultatet af netværksmetaanalysen ([REDACTED]) til at estimere PFS-kurven for nivolumab i kombination med ipilimumab.



Ansøgers modellerede PFS-kurver fremgår af Figur 17.



Figur 17. Modellerede PFS-kurver i ansøgers analyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

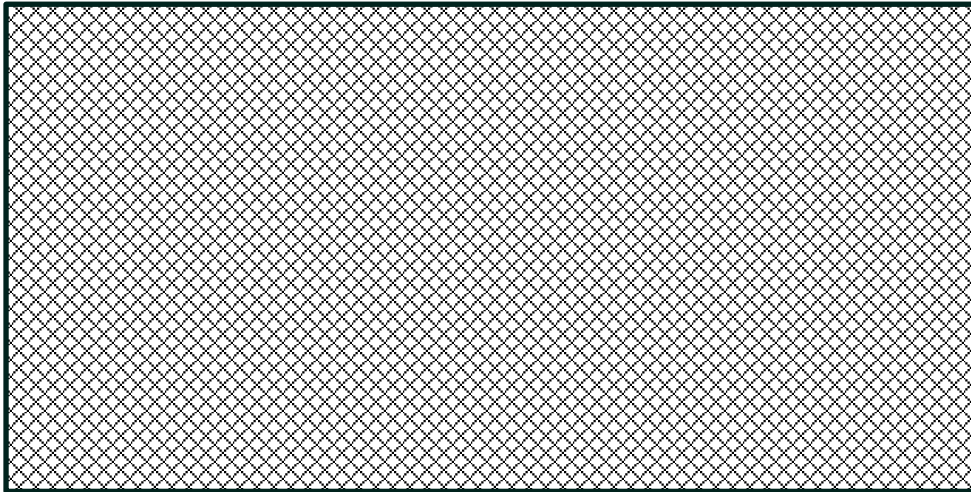
Medicinerådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse (PFS) i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet anvender en Weibull-funktion til at ekstrapolere PFS-data for lenvatinib i kombination med pembrolizumab, idet denne funktion genererer en median for nivolumab i kombination med ipilimumab, der er sammenlignelig med den observerede median i CLEAR-studiet. Medicinerådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med at antage en konstant HR til modellering af PFS-kurven for nivolumab i kombination med ipilimumab.

PFS-estimerne og PFS-kurverne, som genereres i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af hhv. Tabel 22 og Figur 18.

Tabel 22. Estimer for gennemsnitlig og median PFS i Medicinerådets hovedanalyse (intermediær/dårlig prognosegruppe), ikke-diskonterede estimer

| Lægemiddel | Modelleret gennemsnitlig PFS | Modelleret median PFS | Median PFS i hhv. CLEAR-studiet og CheckMate 214-studiet (intermediær/dårlig prognosegruppe) |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------|--|
| Lenvatinib + pembrolizumab | 29,0 mdr. | 21,4 mdr. | 22,2 mdr. |
| Nivolumab + ipilimumab | 15,0 mdr. | 11,0 mdr. | 11,2 mdr. |



Figur 18. Modellerede PFS-kurver i Medicinrådets analyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

3.8.4 Objektiv responsrate og komplet respons

Resultaterne af NMA'en viser en OR på [redacted] for effektmålet ORR (Tabel 20).

CLEAR-studiet viste, at ORR efter ca. 26 måneders opfølgning var 72,4 % blandt patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab. I CheckMate 214 var ORR efter 55 måneders opfølgning 41,9 % blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som modtog nivolumab i kombination med ipilimumab.

For effektmålet CR viste NMA'en en OR på [redacted].

For patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe viste CLEAR-studiet, at komplet respons var observeret hos 14,0 % af patienterne, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab. Til sammenligning var dette tal 10,4 % i CheckMate 214 blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab har en positiv effekt på ORR og CR sammenlignet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Medicinrådet bemærker, at procentandelen for ORR lå på et højere niveau i CLEAR-studiet end i andre sammenlignelige studier[4,7,8].

3.8.5 Livskvalitet

Ansøger argumenterer for, at en indirekte sammenligning ikke er meningsfuld på grund af forskelle i valg af livskvalitetsmål og i, hvordan data er opgjort. I stedet har ansøger lavet en deskriptiv sammenligning med data fra CLEAR og CheckMate 214.



Livskvalitet CLEAR

For information om, hvordan data er indsamlet, se afsnit 2.8.5.

I Tabel 23 beskrives forskellen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib for livskvalitetsmålene for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Opgørelserne i dette afsnit er udelukkende deskriptive PRO-data for patienter i behandling uafhængigt af helbredsstadie.

Tabel 23. Opgørelse af livskvalitet fra CLEAR for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

| | Forskel mellem armene (LS Mean Change) ved uge 46 (cyklus 15) |
|--|--|
| FKSI-DRS total score | ■ |
| EORTC QLQ-C30 functional scales | |
| QoL | ■ |
| Fysisk funktion | ■ |
| Rollefunktion | ■ |
| Emotionel funktion | ■ |
| Kognitiv funktion | ■ |
| Social funktion | ■ |
| EORTC QLQ-C30 symptom scales | |
| Fatigue/træthed | ■ |
| Kvalme/opkast | ■ |
| Smerte | ■ |
| Åndenød | ■ |
| Søvnbesvær | ■ |
| Appetitløshed | ■ |
| Forstoppelse | ■ |
| Diarré | ■ |
| Økonomi | ■ |
| EQ-5D-3L | |
| VAS | ■ |

Livskvalitet CheckMate 214

I CheckMate 214 blev data om livskvalitet indsamlet i uge 1, 4, 7, 10, 13, 17, 19, 23, 25, 31 og herefter i første uge efter opstart på ny behandlingscyklus. Efter behandlingsophør blev livskvalitet målt ved første og andet kontrolbesøg, men tidspunktet herom er ikke nærmere defineret i ansøgningen. Følgende måleinstrumenter blev anvendt:



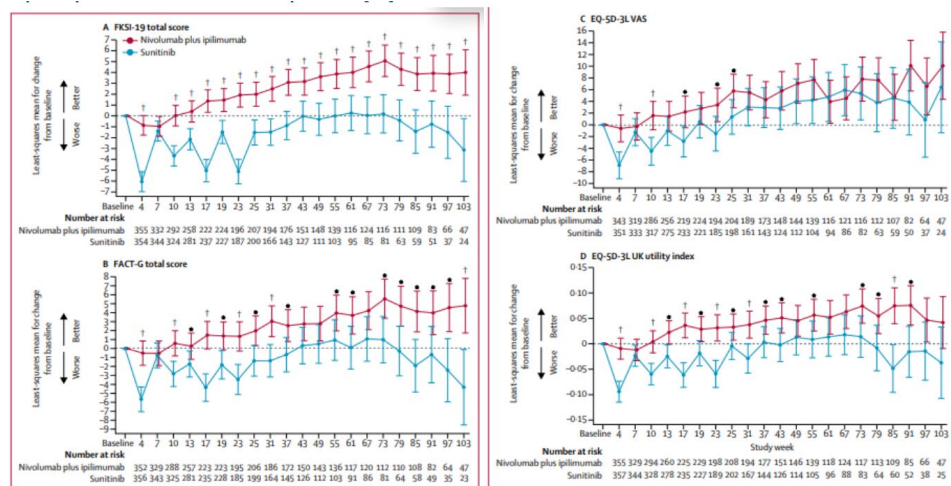
- FKSI-19 (functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index): 19 spørgsmål med 5 forskellige svarkategorier. Rapporteres i én overordnet score og 5 underordnede skalaer.
- FACT-G (The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)): cancerspecifikt måleinstrument med 27 spørgsmål designet til at måle livskvalitet og de 5 domæner fysisk velvære, funktionelt velvære, emotionelt velvære og socialt og familiemæssigt velvære.
- EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimension 3 Level Version): et overordnet spørgsmål, hvor svarmuligheden er en skala nummereret fra 0 til 100 (VAS).

Svarprocenten er ikke beskrevet af ansøger.

I Tabel 24 beskrives forskellen mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib for livskvalitetsmålene for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Opgørelserne i dette afsnit er udelukkende deskriptive PRO-data for patienter i behandling uafhængigt af helbredsstadie.

Tabel 24. Opgørelse af livskvalitet fra CheckMate 214 for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

| | Forskelle mellem armene (LS Mean Change) fra baseline til uge 103 |
|---|---|
| FKSI-19 | 4,24 (1,38-7,09) |
| Total score | 1,18 (-0,20-2,56) |
| Sygdomsrelaterede symptomer | 2,49 (0,58-4,40) |
| Sygdomsrelaterede symptomer – fysiske | 0,10 (-0,26-0,46) |
| Sygdomsrelaterede symptomer – emotionelle | 1,01 (0,36-1,65) |
| Behandlingsrelaterede bivirkninger | 0,75 (-0,22-1,72) |
| Funktionelt velvære | |
| FACT-G | |
| Total score | Se Figur 19 |
| Fysisk velvære | Ikke angivet |
| Funktionelt velvære | Ikke angivet |
| Emotionelt velvære | Ikke angivet |
| Socialt og familiemæssigt velvære | |
| EQ-5D-3L | |
| VAS | Se Figur 19 |



Figur 19. Mean change fra baseline for livskvalitetsmålene FIKSI-19 (A), FACT-G total score (B), EQ-5D-3L VAS (C) og EQ-5D-3L index (D) for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet er enig med ansøger i, at en indirekte sammenligning ikke kan foretages. Den deskriptive sammenligning er vanskelig pga. forskellige metoder og analyser, ligesom manglende viden om frafald gør datamaterialets kvalitet svær at vurdere.

For lenvatinib i kombination med pembrolizumab vurderer Medicinerådet, at målingerne af livskvaliteten er på samme niveau som ved behandling med sunitinib for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

For nivolumab i kombination med ipilimumab vurderer Medicinerådet, at data kunne tyde på, at livskvaliteten er bedre for patienter, som modtager nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med sunitinib. Med afsæt i klinisk praksis er en højere livskvalitet ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab plausibel, da færre daglige bivirkninger forventes.

Sammenlignes resultaterne fra CLEAR og CheckMate 214 ses, at værdien for EQ-VAS ligger på 0,81 for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og 0,77 for nivolumab i kombination med ipilimumab. Sunitinib-armen ligger på hhv. 0,79 og 0,78 i CLEAR og CheckMate 214. Disse data viser, at der ikke er forskel på den oplevede livskvalitet ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab. Data indikerer også, at den væsentlig større andel grad>3 bivirkninger for behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab ikke afspejles i livskvalitetsmålingerne (afsnit 3.9). Om dette er et udtryk for, at patienterne ikke får påvirket deres livskvalitet, eller om det ikke bliver afspejlet i måleinstrumenterne, vides ikke.



3.9 Sammenligning af sikkerhed

Der er forskel på, hvordan sikkerhed er registreret i CLEAR og CheckMate 214. Tabel 25 viser, hvilke sikkerhedsdata der er rapporteret i ansøgningen.

På grund af forskelligheder i måling af sikkerhed i CLEAR og CheckMate 214 har det kun været muligt at lave en indirekte sammenligning i NMA'en for grad ≥ 3 bivirkninger, som i CLEAR er rapporteret som TEAEs og i CheckMate 214 som TRAEs. Disse data er opgjort for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

For de øvrige sikkerhedsdata fra CLEAR henvises til afsnit 2.8.5. Ansøger vurderer, at resultaterne fra *safety*-populationen (ITT) er repræsentativ for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Tabel 25. Sikkerhedsdata i CLEAR og CheckMate 214

| | CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab) | | Checkmate 214 (nivolumab+ipilimumab) | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| | Safety- population ITT | Safety- population Intermediær/ dårlig prog- nosegruppe | Safety- population ITT | Safety- population Intermediær/ dårlig prog- nosegruppe |
| Alle TEAE, n (%) | 99,7 % | Ikke oplyst | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Alle TRAE, n (%) | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 94,7 % | Ikke oplyst |
| Grad ≥ 3 TEAEs, n (%) | 82,4 % | Ikke oplyst | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| Grad ≥ 3 TRAE, n (%) | 71,6 % | 73 % | 47,9 % | 44,9 % |
| SAEs, n (%) | 50,6 % | Ikke oplyst | 55,8 % | Ikke oplyst |
| Fatale TEAEs | 4,3 % | Ikke oplyst | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| TEAE, der medfører behandlingsstop | 37,2 % | Ikke oplyst | Ikke oplyst | Ikke oplyst |
| TRAE, der medfører behandlingsstop | Ikke oplyst | Ikke oplyst | 22,7 % | Ikke oplyst |

TEAE: *Treatment-emergent adverse event*. TRAE: *Treatment-related adverse event*.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang, men er opmærksom på den variation, der er mellem måling af TEAEs og TRAEs.

Medicinerådet har valgt at søge yderligere oplysninger om sikkerhedsprofilen fra EMAs produktresumé som supplement til ansøgers gennemgang [6].

3.9.1 CheckMate 214

Sikkerhedsdata fra CheckMate 214 er publiceret i Albiges et al. [4], hvor opfølgningstiden var minimum 4 år (median: 55 måneder). Populationen bygger på alle patienter, som har



modtaget minimum 1 dosis af intervention eller komparator. I Ali et al. er sikkerhedsdata rapporteret blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [9].

Tabel 26 viser, at 47,9 % af patienterne, der modtog nivolumab i kombination med ipilimumab, oplevede en grad ≥ 3 TRAE. Dette var tilfældet for 44,9 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe (Tabel 27). I

Tabel 27 er de hyppigste grad ≥ 3 TRAEs for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe beskrevet. I Tabel 26 er de hyppigst registrerede grad 3-4 bivirkninger for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib præsenteret.

Tabel 26. Opsummering af bivirkninger i CheckMate 214

| | Direkte sammenligning | |
|---|--|------------------------|
| | Nivolumab + ipilimumab (n = 547) | Sunitinib (n = 537) |
| Alle TEAEs, n (%) | 514 (94,7) | 521 (97,4) |
| Grad ≥ 3 TEAEs, n (%) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Grad ≥ 3 TRAEs, n (%) | 262 (47,9) | 343 (64,1) |
| SAEs, n (%) | 305 (55,76) | 213 (39,81) |
| TEAEs, der førte til død | Ikke angivet | Ikke angivet |
| TEAEs, der medfører behandlingsstop pga. nivolumab og ipilimumab | 124 (22,7) | 70 (13,1) |

Tabel 27. Grad ≥ 3 TRAEs blandt patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe

| | Nivolumab + ipilimumab (n = 423) N (%) | Sunitinib (n = 416) N (%) |
|----------------------------|---|---------------------------------|
| Alle grad 3-4 TRAEs | 190 (44,9) | 254 (61,1) |
| Fatigue/træthed | 16 (3,8) | 34 (8,2) |
| Asthenia | 6 (1,4) | 10 (2,4) |
| Mukosal inflammation | 0 | 11 (2,6) |
| Pruritus | 3 (0,7) | 0 |
| Udslæt | 8 (1,9) | 0 |
| Palmar-plantar | 0 | 32 (7,7) |
| Diarré | 15 (3,5) | 19 (4,6) |
| Opkast | 3 (0,7) | 9 (2,2) |
| Stomatitis | 0 | 12 (2,9) |



| | Nivolumab + ipilimumab (n = 423) N (%) | Sunitinib (n = 416) N (%) | |
|----------------------|---|---------------------------------|-----------|
| Dyspepsi | 0 | 0 | |
| Forøget lipaseniveau | 40 (9,5) | 26 (6,3) | |
| Nedsat appetit | | 4 (0,9) | 4 (1,0) |
| Hypothyroidisme | | 2 (0,5) | 1 (0,2) |
| Dysgeusi | | 0 | 1 (0,2) |
| Anæmi | | 2 (0,5) | 1 (0,2) |
| Hypertension | | 1 (0,2) | 60 (14,4) |
| Thrombocytopeni | | 0 | 19 (4,6) |

3.9.2 Sammenligning af grad ≥ 3 TRAEs

I CLEAR-studiet oplevede 73 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe en grad ≥ 3 TRAE, mens dette var tilfældet for 47,9 % af patienterne i CheckMate 214. Resultaterne fra NMA'en viser en OR på [REDACTED] for patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, når grad ≥ 3 TRAEs for behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignes med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab (Tabel 20).

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at den væsentligt højere forekomst af grad ≥ 3 bivirkninger ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab er forårsaget af, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er en tyrosinkinasehæmmer i kombination med checkpoint-immunterapi, mens nivolumab i kombination med ipilimumab er en dobbelt immunterapi.

På trods af en højere forekomst af bivirkninger vurderes det, at man har klinisk erfaring med at håndtere bivirkninger forbundet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab.

Medicinerådet bemærker yderligere, at behandlingsophør grundet bivirkninger blev registreret hos 37,2 % af patienterne, som modtog lenvatinib i kombination med pembrolizumab, mens dette blev registreret hos 22,7 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe, som modtog nivolumab i kombination med ipilimumab. I hvilken grad den højere forekomst af behandlingsophør kan påvirke effekten på OS og PFS, vides ikke.



3.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Foruden de usikkerheder, som er beskrevet i afsnit 2.10, er der en række yderligere elementer, som skaber usikkerhed om resultaterne for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe:

- At der ikke findes en direkte sammenligning af effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe.
- At resultaterne fra NMA'en for særligt OS er påvirket af, at opfølgningstiden i CLEAR er kort patienternes prognose taget i betragtning.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

4.1 Indsendte sundhedsøkonomiske analyser

Ansøger har indsendt tre cost-utility-analyser, der estimerer omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab. De tre analyser er baseret på data for hhv.:

1. ITT-populationen i CLEAR-studiet
2. patienter i god prognosegruppe i CLEAR-studiet (se afsnit 2.8)
3. patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe i CLEAR-studiet, der modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, samt resultaterne af netværksmetaanalysen (se afsnit 3.8).

Medicinerådets vurdering af indsendte analyser

Medicinerådet præsenterer cost-utility-analyserne, der er beskrevet som analyse 2) og 3) ovenfor. Cost-utility-analysen, der er baseret på ITT-populationen i CLEAR-studiet, præsenteres ikke (se afsnit 0).

Medicinerådet accepterer, at der ikke er udarbejdet separate cost-utility-analyser, der undersøger omkostningseffektiviteten af de nuværende standardbehandlinger. Det skyldes, at Medicinerådet tidligere har vurderet og anbefalet sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC i hhv. god og intermediær/dårlig prognosegruppe.

4.2 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorizont på 40 år og en cyklusvarighed på 1 uge. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.



Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

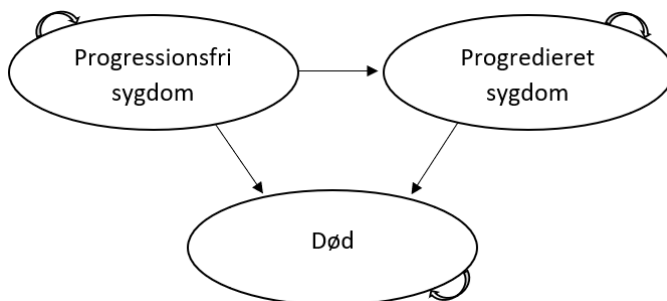
Medicinerådet ændrer tidshorisonten, så den er hhv. 35 år og 20 år i analyserne for god og intermediær/dårlig prognosegruppe, idet analysernes resultater ikke ændres væsentligt efter disse tidspunkter. Medicinerådet accepterer ansøgers øvrige valg vedr. analyseperspektivet.

4.3 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med mRCC. De tre helbredstilstande, som kohorten kan bevæge sig mellem i modellen, er:

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i denne helbredstilstand modtager 1. linjebehandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, sunitinib eller nivolumab i kombination med ipilimumab og er ikke progredieret på disse behandlinger.
- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er identificeret, rykkes patienterne i modellen til denne helbredstilstand.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 20. I modellen starter alle patienter i helbredstilstanden PF, hvor de modtager behandling med enten lenvatinib i kombination med pembrolizumab, sunitinib eller nivolumab i kombination med ipilimumab. Patientens tid i tilstanden PF bestemmes ud fra ekstrapoleret PFS-data fra CLEAR-studiet. Fra PF-stadiet kan patienten bevæge sig videre til tilstandene PD og død. Tiden til død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra CLEAR-studiet, mens tiden i PD-stadiet estimeres ud fra PFS- og OS-data som den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra PD-helbredstilstanden kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data. Medicinerådets vurdering af det ekstrapolerede OS- og PFS-data fremgår af afsnit 2.8 og 3.8.



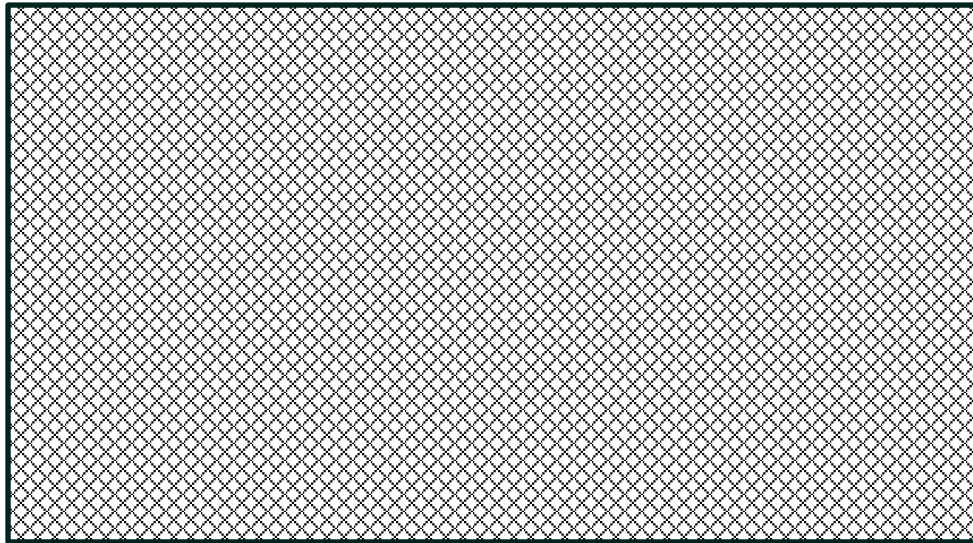
Figur 20. Modelstruktur i den sundhedsøkonomiske model



4.3.1 Behandlingslængde

God prognosegruppe

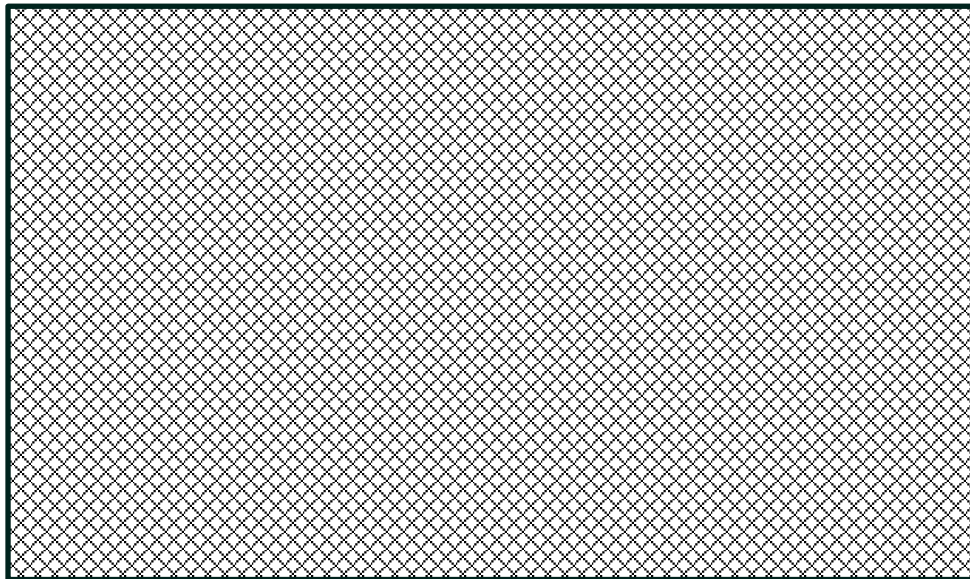
Ansøger anvender *time-to-discontinuation* (TTD)-data fra CLEAR-studiet til at estimere behandlingslængden med lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib. I ansøgers analyse ekstrapoleres TTD-data for lenvatinib og sunitinib med en eksponentiel funktion, mens TTD-data for pembrolizumab ekstrapoleres med en Weibull-funktion. Ansøger har udvalgt funktionerne på baggrund af statistisk og visuelt fit. Kurverne, som genereres i ansøgers analyse, samt KM-TTD-kurverne fra CLEAR-studiet, fremgår af Figur 21.



Figur 21. Ekstrapolerede kurver for behandlingslængde af lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i ansøgers analyse, god prognosegruppe

Intermediær/dårlig prognosegruppe

Ansøger har ekstrapoleret TTD-data for lenvatinib og pembrolizumab baseret på data fra patienter i intermediær/dårlig prognose i CLEAR-studiet med hhv. en generaliseret gamma- og Weibull-funktion. Idet ansøger ikke har TTD-data tilgængeligt for nivolumab i kombination med ipilimumab, anvendes i stedet en median behandlingslængde på 34,35 uger (7,9 mdr.), som ansøger har fremskrevet med en eksponentiel funktion. Kurverne, som genereres i ansøgers analyse, samt KM-TTD-kurverne fra CLEAR-studiet, fremgår af Figur 22.



Figur 22. Ekstrapolerede kurver for behandlingstid af lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab (i kombination med ipilimumab) i ansøgers analyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinerådets vurdering af metode, model og antagelser

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af model og struktur samt antagelser vedr. ekstrapolering af TTD-data, men vurderer, at der er usikkerheder forbundet med at estimere eksakte behandlingstider af lægemidlerne.

Estimerne for den gennemsnitlige behandlingstid, som anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 28 og Tabel 29 for hhv. god og intermediær/dårlig prognosegruppe. I tabellerne fremgår også den gennemsnitlige og mediane PFS og OS, som antages at være forbundet med behandlingstidene i Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 28. Gennemsnitlige modellerede estimater for hhv. TTD, PFS og OS i Medicinerådets hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe, ikke-diskonterede estimater

| Behandling | TTD | PFS | OS |
|---------------|--------|--------|--------|
| Lenvatinib | 2,6 år | 3,8 år | 7,3 år |
| Pembrolizumab | 1,3 år | | |
| Sunitinib | 1,7 år | 2,0 år | 7,3 år |

Note: *Time-to-discontinuation* (TTD). Progressionsfri overlevelse (PFS). Samlet overlevelse (OS).

For analysen vedr. god prognosegruppe udarbejder Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor den generaliserede gamma- og Gompertz-funktion anvendes til at estimere behandlingstiden af lenvatinib. Årsagen til, at følsomhedsanalyserne udarbejdes, skyldes usikkerheder vedr. behandlingstiden af lenvatinib. Ved anvendelse af disse funktioner opnås en gennemsnitlig behandlingstid for lenvatinib på hhv. 2,7 år og 3,3 år.



Tabel 29. Gennemsnitlige modellerede estimater for hhv. TTD, PFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, ikke-diskonterede estimater

| Behandling | TTD | PFS | OS |
|---------------|--------|--------|--------|
| Lenvatinib | 1,8 år | 2,4 år | 4,9 år |
| Pembrolizumab | 1,2 år | | |
| Nivolumab | 1 år | 1,3 år | 4,9 år |
| Ipilimumab* | | | |

Note: *Time-to-discontinuation* (TTD). Progressionsfri overlevelse (PFS). Samlet overlevelse (OS).

*Ipilimumab gives hver 3. uge i de første 4 doser af behandlingsforløbet.

For analysen vedr. intermediær/dårlig prognosegruppe udarbejder Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor Weibull-funktionen anvendes til at estimere behandlingsvarigheden af lenvatinib. Årsagen til, at følsomhedsanalysen udarbejdes, skyldes usikkerheder vedr. behandlingens længde af lenvatinib. Ved anvendelse af denne funktion opnås en gennemsnitlig (median) behandlingsvarighed for lenvatinib på 2,1 år.

4.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I de sundhedsøkonomiske analyser er helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) estimeret på baggrund af EQ-5D-3L-data fra CLEAR-studiet, der er blevet konverteret til EQ-5D-5L ved anvendelse af algoritmen *reverse cross-walk* samt danske præferencevægte [10]. Data er efterfølgende blevet aldersjusteret. I CLEAR-studiet blev EQ-5D-3L-data indsamlet ved baseline, på dag 1 i hver cyklus, ved behandlingsophør og ved et efterfølgende besøg efter sidste behandling.

For patienter i god prognosegruppe, der modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, blev der indsamlet 2.596 observationer hos progressionsfri personer og 21 observationer hos personer med progredieret sygdom. For patienter i samme prognosegruppe, der modtog behandling med sunitinib, blev der indsamlet 2.203 og 36 observationer hos personer med hhv. progressionsfri sygdom og progredieret sygdom.

For patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der modtog behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, blev der indsamlet 5.371 observationer hos progressionsfri personer og 59 observationer hos personer med progredieret sygdom. En detaljeret oversigt over besvarelser, som blev indsamlet i CLEAR-studiet, fremgår af bilag 10.3. Idet ansøger ikke har EQ-5D-data tilgængeligt for nivolumab i kombination med ipilimumab, antages det i ansøgers analyse for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, at HRQoL forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er ækvivalent med lenvatinib i kombination med pembrolizumab.



Estimaterne for HRQoL, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser, fremgår af Tabel 30. I ansøgers analyser anvendes de samme estimater mellem behandlingsarmene i hhv. PF- og PD-helbredstilstandene (se afsnit 4.3 for modellens struktur).

Tabel 30. Estimater for HRQoL anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser

| Prognosegruppe | Helbredstilstand PF [95 % CI] | Helbredstilstand PD [95 % CI] | Instrument | Præferencevægte |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| God | ■ | ■ | EQ-5D-3L mappet til EQ-5D-5L | Danske populations-baserede præference-vægte |
| Intermediær/dårlig* | ■ | ■ | EQ-5D-3L mappet til EQ-5D-5L | Danske populations-baserede præference-vægte |

PF = progressionsfri sygdom. PD = progredieret sygdom.

*HRQoL i analysen for intermediær/dårlig prognosegruppe er kun baseret på data fra CLEAR-studiet (lenvatinib i kombination med pembrolizumab).

Ansøger har ikke modelleret fald i livskvalitet, som patienterne oplever som følge af bivirkninger fra behandlingerne. Det skyldes, at ansøger forventer, at betydningen af bivirkninger for den sundhedsrelaterede livskvalitet er opfanget i data fra CLEAR-studiet.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at indsamlingen af data for patienternes helbredstilstande i CLEAR-studiet ved EQ-5D-3L-spørgeskemaet og den efterfølgende behandling af data, herunder konvertering til EQ-5D-5L samt anvendelse af præferencevægte baseret på den danske population, er i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning. Dog vurderer Medicinerådet, at der er usikkerheder forbundet med at estimere patienternes helbredsrelateret livskvalitet grundet datagrundlaget, herunder bl.a. det lave antal EQ-5D-besvarelser i løbet af studiet ved progredieret sygdom, betydningen af bivirkninger og antagelsen om helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

I Medicinerådets hovedanalyse anvendes QALY-vægtene, som fremgår af Tabel 30, mens der udarbejdes følsomhedsanalyser, hvor øvre og nedre 95 % konfidensinterval (se Tabel 30) anvendes som punktestimat for QALY-vægtene i PD-helbredstilstanden.



4.5 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

4.5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer, mens de relative dosisintensiteter er fra CLEAR-studiet. Til at estimere lægemiddelomkostningerne for lægemidler, der doseres vægtbaseret, anvender ansøger en gennemsnitlig vægt på 80 kg fra CLEAR-studiet.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.52.63.6 justerer Medicinerådet den sundhedsøkonomiske model, så pembrolizumab gives som vægtbaseret dosis med 4 mg/kg hver 6. uge uden dosisreduktion, og så vedligeholdelsesbehandling med nivolumab gives som vægtbaseret dosis med 6 mg/kg hver 4. uge. Derudover udskifter Medicinerådet priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 31.

Tabel 31. Lægemiddelpriser, apotekernes indkøbspris (AIP) og sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), oktober 2022

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | AIP [DKK] | SAIP [DKK] | Reference |
|-----------------------|--------------|-------------------|-----------|------------|-----------|
| Lenvatinib (Kispilyx) | 4 mg | 30 stk. | 12.237,92 | ■* | Amgros |
| | 10 mg | 30 stk. | 12.237,92 | ■* | Amgros |
| Pembrolizumab | 25 mg/ml | 4 ml | 22.624,49 | ■ | Amgros |
| Sunitinib | 12,5 mg | 28 stk. | 4.775,00 | ■ | Amgros |
| Nivolumab | 40 mg/4 ml | 1 stk. | 3.598,42 | ■ | Amgros |
| | 100 mg/10 ml | 1 stk. | 8.939,02 | ■ | Amgros |
| Ipilimumab | 5 mg/ml | 10 ml | 25.012,19 | ■ | Amgros |
| | 5 mg/ml | 40 ml | 99.825,91 | ■ | Amgros |

*Prisen er betinget af en anbefaling til en af de to populationer (god prognosegruppe eller intermediær/dårlig prognosegruppe) og er gældende fra d. 1. april 2023.



4.5.2 Hospitalsomkostninger

Administration og monitorering

Ansøger antager, at der er et ressourceforbrug forbundet med administration og monitorering af lægemidlerne. Administrationsomkostningerne inkluderes i analysen for hvert hospitalsbesøg, hvor patienten modtager behandling. Monitoreringsfrekvenserne, som ansøger antager er afhængige af, hvorvidt patienternes sygdom er progredieret eller ej (se Figur 20), fremgår af Tabel 32. Ressourceforbruget værdisættes med DRG-takster.

Tabel 32. Frekvenser for monitoreringsbesøg pr. modelcyklus i ansøgers analyse

| | PF-helbredstilstand | PD-helbredstilstand |
|--|---------------------|---------------------|
| Initialt ambulant besøg | 1 | 0 |
| Follow-up ambulant besøg, inkl. blodprøver | 0,25 | 0,25 |
| CT-scanning | 0,08 | 0,08 |

Medicinerådets vurdering vedr. hospitalsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. hospitalsomkostninger.

4.5.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkninger ved lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib på baggrund af sikkerhedsdata fra CLEAR-studiet (se Tabel 16) og DRG-takster svarende til enhedsomkostninger à ca. 1.500-4.000 DKK. Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsfrekvenser og associeret ressourceforbrug forbundet med bivirkningshåndtering ved nivolumab i kombination med ipilimumab i analysen.

Medicinerådets vurdering vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinerådet inkluderer omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab. Medicinerådet opdaterer derfor analysen, så den inkluderer bivirkninger præsenteret i Tabel 27 (> 5 %). Denne ændring vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultater.

4.5.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at 50 % af patienterne, der har modtaget 1. linjebehandling med enten lenvatinib i kombination med pembrolizumab, sunitinib eller nivolumab i kombination med ipilimumab, vil kandidere til efterfølgende behandling.

For patienter i god prognosegruppe, der kandiderer til efterfølgende behandling efter sunitinib, antager ansøger, at 80 % vil modtage nivolumab monoterapi, mens de resterende 20 % vil modtage axitinib i kombination med enten avelumab og



pembrolizumab. For patienter i god prognosegruppe, der kandiderer til efterfølgende behandling efter lenvatinib i kombination med pembrolizumab, antager ansøger, at 75 % vil modtage cabozantinib monoterapi, mens de resterende patienter vil modtage enten tivozanib, sunitinib, pazopanib eller axitinib.

For patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der kandiderer til efterfølgende behandling efter både lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab, antager ansøger andele, som er beskrevet ovenfor for lenvatinib i kombination med pembrolizumab til god prognosegruppe.

Ansøger har anvendt data fra CLEAR-studiet til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid af de efterfølgende behandlinger svarende til ca. 6-8 måneder.

Medicinerådets vurdering vedr. efterfølgende behandlinger

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

I Medicinerådets analyse antages det, at 75 % af patienterne vil modtage efterfølgende behandling, uanset om de er i god eller intermediær/dårlig prognosegruppe. Fordelingen af efterfølgende behandlinger efter sunitinib antages at være nivolumab (70 %) og cabozantinib (30 %), mens fordelingen af efterfølgende behandlinger efter hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab antages at være cabozantinib (75 %), axitinib (15 %) og sunitinib (10 %). Baseret på CLEAR-studiet og erfaring fra klinisk praksis anvendes følgende dosisintensiteter: cabozantinib (70 %), nivolumab (100 %), sunitinib (79 %) og axitinib (102 %), og desuden antages det, at nivolumab administreres vægtbaseret (6 mg/kg hver 4. uge). I Medicinerådets analyse anvendes et gennemsnit af behandlingstiderne baseret på data fra de pågældende studier. Lægemiddelpriserne, som er anvendt i Medicinerådets analyse, fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, apotekernes indkøbspris (AIP) og sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), oktober 2022

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | AIP [DKK] | SAIP [DKK] | Reference |
|--------------|--------------|-------------------|-----------|------------|-----------|
| Sunitinib | 12,5 mg | 28 stk. | 4.775,00 | ■ | Amgro |
| Axitinib | 1 mg | 56 stk. | 5.200,51 | ■ | Amgro |
| Cabozantinib | 60 mg | 30 stk. | 49.400,00 | ■ | Amgro |
| Nivolumab | 40 mg/4 ml | 1 stk. | 3.598,42 | ■ | Amgro |
| | 100 mg/10 ml | 1 stk. | 8.939,02 | ■ | Amgro |



4.5.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i analysen i form af værdisætning af den effektive tid, som patienterne bruger på behandling og monitorering samt transport til og fra hospitalet. Ansøger værdisætter patienternes tid med en timeomkostning på 179 kr. pr. time og en transportomkostning på 100 kr. pr. hospitalsbesøg.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet bemærker, at transportomkostningen pr. hospitalsbesøg og timeomkostningen for patienterne bør være hhv. 140 kr. og 181 kr./timen jf. Medicinerådets metodevejledning. Denne ændring vurderes dog kun at have minimal betydning for analysens resultatet, hvorfor ansøgers inkludering af patientomkostninger i analysen accepteres.

4.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget en række ændringer fra ansøgers analyser til Medicinerådets hovedanalyser, se hhv. Tabel 34 (god prognosegruppe) og



Tabel 35 (intermediær/dårlig prognosegruppe).

Tabel 34. Væsentlige forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse, god prognosegruppe

| Antagelser | Ansøger | Medicinrådet | Begrundelse |
|--|---|----------------------------------|--------------|
| Tidshorisont | 40 år | 35 år | Afsnit 4.2 |
| Modellering af effekt, OS | Uge 0-108: eks-trapoleret KM-data separat for hver behandlingsarm, herefter anvendelse af pr. cyklus HR | Ækvivalent effekt, OS HR = 1 | Afsnit 2.8.2 |
| Parametriske funktioner for OS | | | Afsnit 2.8.2 |
| Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Weibull | Log-logistisk | |
| Dosering af pembrolizumab | Fast dosis: 200 mg hver 3. uge | Vægtbaseret: 4 mg/kg hver 6. uge | Afsnit 4.5.1 |



Tabel 35. Væsentlige forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse, intermedtiær/dårlig prognosegruppe

| Antagelser | Ansøger | Medicinrådet | Begrundelse |
|--|--------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Tidshorisont | 40 år | 20 år | Afsnit 4.2 |
| Modellering af effekt, OS | HR = [REDACTED] | Ækvivalent effekt, OS HR = 1 | Afsnit 3.8.2 |
| Parametrisk funktion for OS, lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Ekspontiel | Weibull | Afsnit 3.8.2 |
| Parametrisk funktion for PFS, lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Ekspontiel | Weibull | Afsnit 3.8.3 |
| Dosering af pembrolizumab | Fast dosis: 200 mg hver 3. uge | Vægtbaseret: 4 mg/kg hver 6. uge | Afsnit 4.5.1 |

4.7 Resultater

4.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, god prognosegruppe

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til ca. 0,015 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1,1 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 75,3 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 36.



Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med sunitinib til patienter i god prognosegruppe, diskonterede tal

| | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Sunitinib | Forskel |
|--|--|-------------|--------------|
| Lægemiddelomkostninger | ■* | ■ | ■ |
| Hospitalsomkostninger og bivirkningsomkostninger | 238.246 | 215.767 | 22.479 |
| Efterfølgende behandling | ■ | ■ | ■ |
| Patientomkostninger | 53.751 | 29.260 | 24.492 |
| Totale omkostninger | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 6,01 | 6,01 | 0,000 |
| Totale QALY | 4,85 | 4,84 | 0,015 |
| Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | ■ | | |

*Lægemiddelprisen for lenvatinib (Kisplyx) er betinget af en anbefaling til en af de to populationer (god prognosegruppe eller intermediær/dårlig prognosegruppe) og er gældende fra d. 1. april 2023.

4.7.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,12 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. ■ DKK. Dermed bliver ICER'en ca. ■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 664.00 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 5,8 mio. DKK pr. QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 37.

Tabel 37. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, diskonterede tal

| | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Nivolumab i kombination med ipilimumab | Forskel |
|--|--|--|---------|
| Lægemiddelomkostninger | ■* | ■ | ■ |
| Hospitalsomkostninger og bivirkningsomkostninger | 177.205 | 185.927 | -8.722 |
| Efterfølgende behandling | ■ | ■ | ■ |
| Patientomkostninger | 39.488 | 25.105 | 14.383 |



| | Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | Nivolumab i kombination med ipilimumab | Forskel |
|---|--|--|---------|
| Totale omkostninger | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 4,35 | 4,35 | 0 |
| Totale QALY | 3,28 | 3,17 | 0,12 |
| Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | | ■ | |

*Lægemeddelprisen for lenvatinib (Kisplyx) er betinget af en anbefaling til en af de to populationer (god prognosegruppe eller intermediær/dårlig prognosegruppe) og er gældende fra d. 1. april 2023.

4.7.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådets præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som vurderes at være relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser, hvor HR fra analyserne anvendes, hvor andre parametriske funktioner til ekstrapolering af forløbsdata anvendes, og hvor estimerne for helbredsrelateret livskvalitet justeres.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 38 (god prognosegruppe) og Tabel 39 (intermediær/dårlig prognosegruppe).



Table 38. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen (god prognosegruppe), DKK

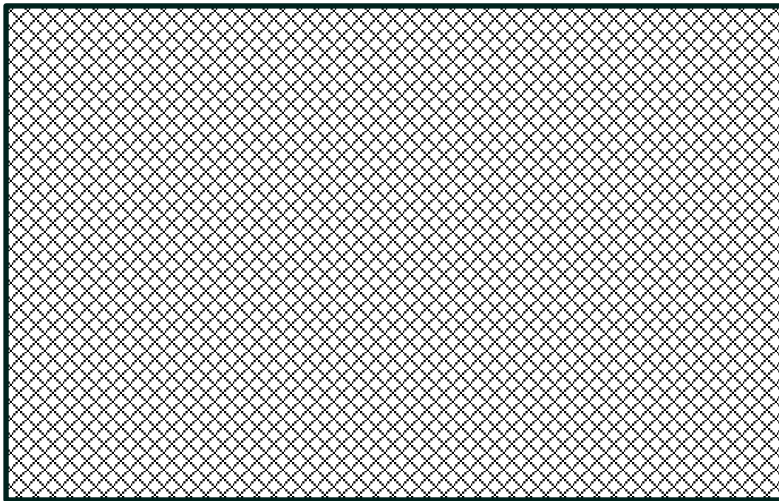
| Parameter | Følsomhedsanalyse | Rationale | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|-----------------------------|---|---|--------------------|----------------------------------|--|
| Resultatet af hovedanalysen | - | - | 0,015 | ■ | ■ |
| Punktestimat for HR OS | HR: ■ | HR OS i CLEAR-studiet | -0,654 | ■ | ■ |
| | HR: ■ | Nedre CI 95 % estimat, CLEAR-studiet | 1,184 | ■ | ■ |
| | HR: ■ | Øvre CI 95 % estimat, CLEAR-studiet | -2,917 | ■ | ■ |
| Ekstrapolering af PFS | PFS-data for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib ekstrapoleres med en log-logistisk funktion. ■ | Usikkerhed vedr. PFS-kurve | 0,014 | ■ | ■ |
| HRQoL, PD-helbredstilstand | Øvre 95 % CI | Usikkerhed vedr. HRQoL i PD-helbredstilstand | -0,090 | ■ | ■ |
| | Nedre 95 % CI | | 0,120 | ■ | ■ |
| Ekstrapolering af TTD | Generaliseret gamma-funktion | Usikkerhed vedr. behandlingsvarighed med lenvatinib | 0,015 | ■ | ■ |
| | Gompertz-funktion | | 0,015 | ■ | ■ |



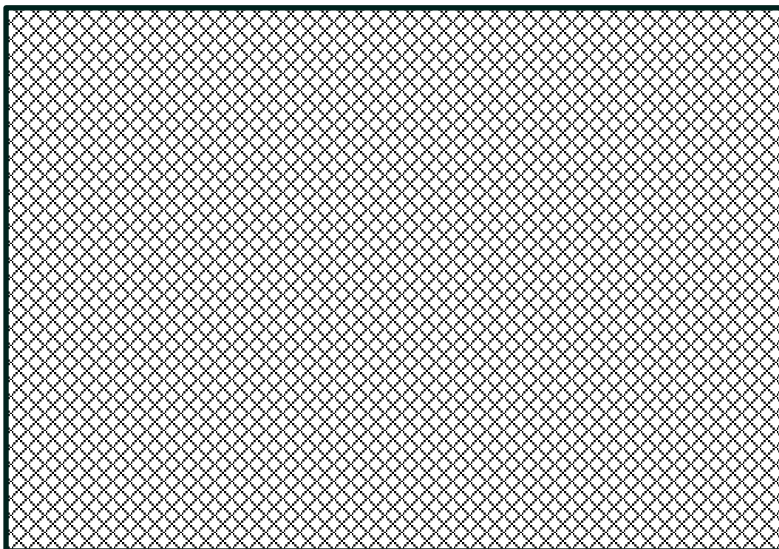
Table 39. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen (intermediær/dårlig prognosegruppe), DKK

| Parameter | Følsomhedsanalyse | Rationale | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|-----------------------------|-------------------|--|--------------------|----------------------------------|--|
| Resultatet af hovedanalysen | - | - | 0,12 | ■ | ■ |
| Punktestimat for HR OS | HR: ■ | Resultat af netværksmeta-analyse | 0,22 | ■ | ■ |
| | HR: ■ | Nedre CI 95 % estimat, resultat af netværksmetaanalyse | 0,83 | ■ | ■ |
| | HR: ■ | Øvre CI 95 % estimat, resultat af netværksmetaanalyse | -0,53 | ■ | ■ |
| HRQoL, PD-helbredstilstand | Øvre 95 % CI | Usikkerhed vedr. HRQoL i PD-helbredstilstand | 0,04 | ■ | ■ |
| | Nedre 95 % CI | | 0,18 | ■ | ■ |
| Ekstrapolering af TTD | Weibull-funktion | Usikkerhed vedr. behandlingsvarighed med lenvatinib | 0,12 | ■ | ■ |

Da lægemiddelprisen på lenvatinib er afgørende for resultaterne af analysen, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for lenvatinib, se Figur 23 for god prognosegruppe og Figur 24 for intermediær/dårlig prognosegruppe. Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for lenvatinib i kombination med pembrolizumab beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris.



Figur 23. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på lenvatinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe



Figur 24. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på lenvatinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

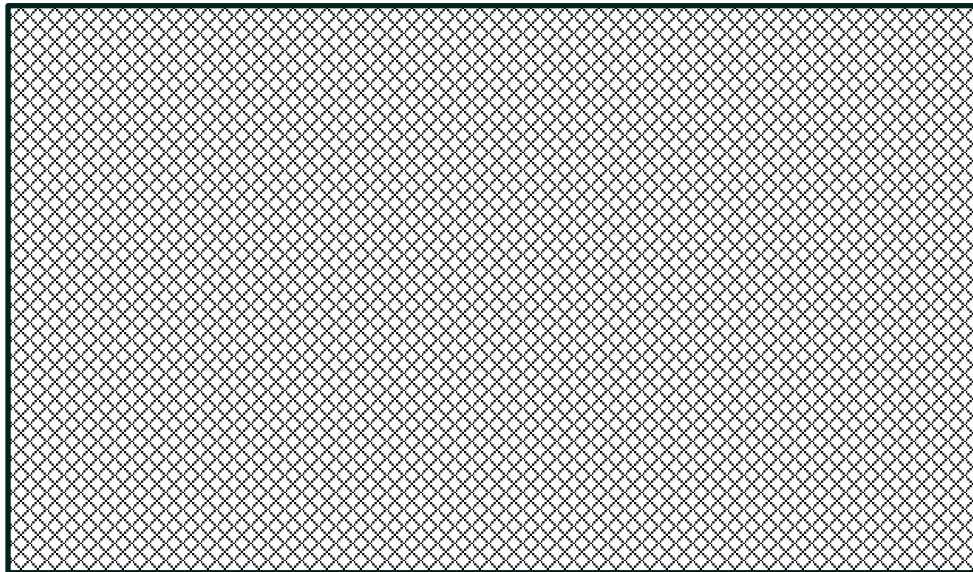
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet effekt, livskvalitet og omkostningsestimater. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 10.4.

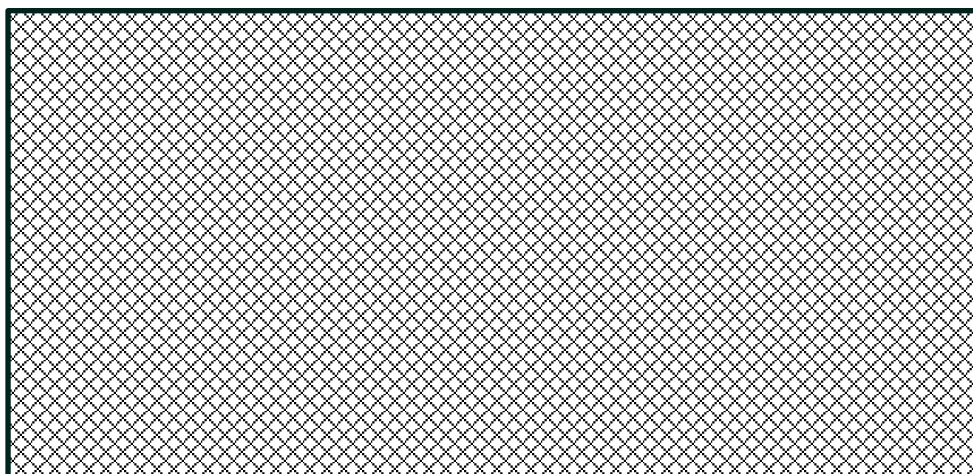
En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i hhv. Figur 25 (god prognosegruppe) og Figur 27 **Fejl! Hensvisningskilde ikke fundet.**



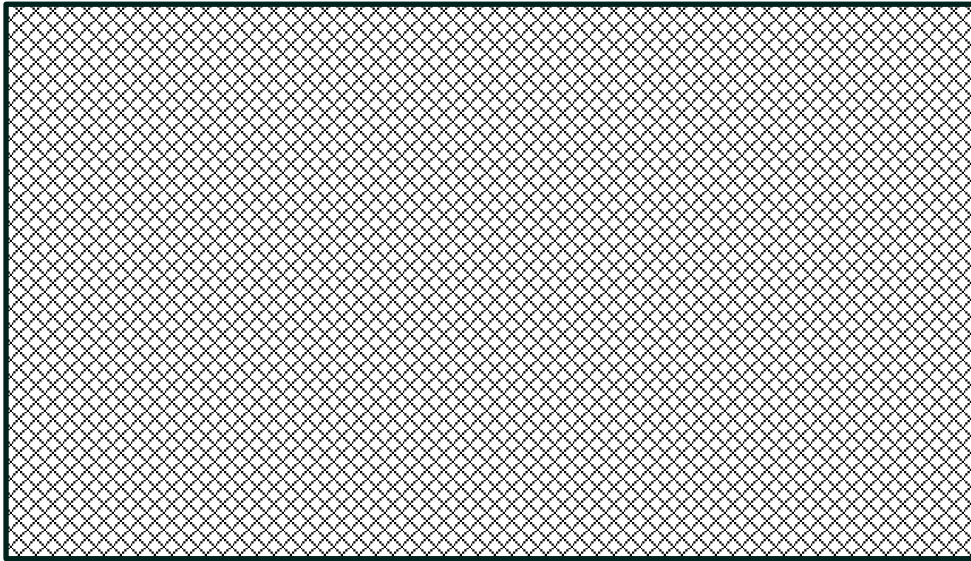
(intermediær/dårlig prognosegruppe). For patienter i god prognosegruppe viste ca. [redacted] af simuleringerne en bedre effekt med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib. For patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe viste ca. [redacted] af simuleringerne en bedre effekt med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Figur 26 og Figur 28 præsenterer sandsynligheden for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 25 og Figur 27.



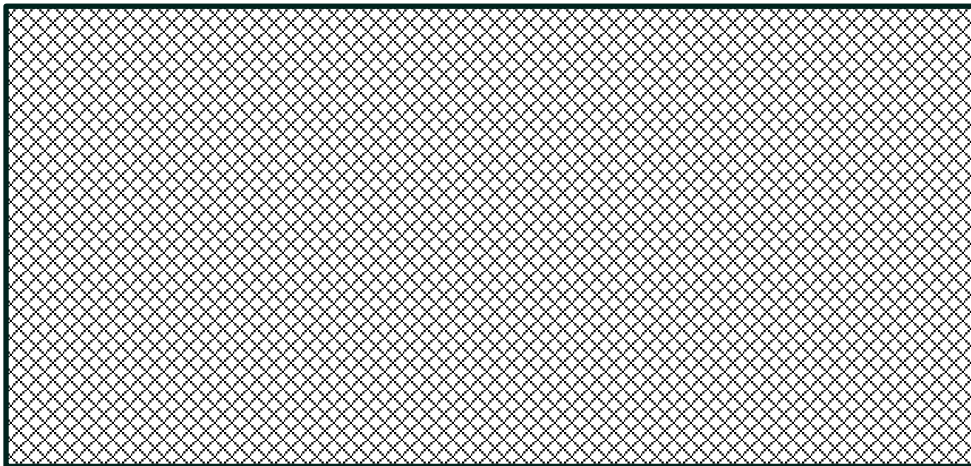
Figur 25. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib (god prognosegruppe). Ca. [redacted] af simulationerne viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab har bedre effekt (målt som QALYs) end sunitinib.



Figur 26. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er omkostningseffektiv (god prognosegruppe).



Figur 27. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og nivolumab i kombination med ipilimumab (intermediær/dårlig prognosegruppe). Ca. [redacted] af simulationerne viser, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab har bedre effekt (målt som QALYs) end nivolumab i kombination med ipilimumab.



Figur 28. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er omkostningseffektiv (intermediær/dårlig prognosegruppe)

Medicinrådets vurdering

De probabilistiske følsomhedsanalyser viser, at der – ved ændring af centrale parameterestimer – er stor usikkerhed om omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab for patienter i begge prognosegrupper.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer således ikke f.eks. de metodiske usikkerheder, der er forbundet med analysens datagrundlag. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den



sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med usikkerhederne i datagrundlaget.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 240 patienter om året kandiderer til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, heraf antages 60 patienter at være i god prognosegruppe, mens de øvrige 180 patienter er i intermediær/dårlig prognosegruppe. Vedrørende markedsoptag antager ansøger, at 40 % af patienterne i hver prognosegruppe vil blive behandlet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, hvis den nye kombinationsbehandling anbefales af Medicinrådet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1.2 vurderer Medicinrådet, at ca. 300 patienter om året kandiderer til behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, herunder ca. 60 patienter i god prognosegruppe og 240 patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Medicinrådet antager, at markedsoptaget af lenvatinib i kombination med lenvatinib vil være ca. 85 %, hvis kombinationsbehandlingen anbefales, se hhv. Tabel 40 (god prognosegruppe) og



Tabel 41 (intermediær/dårlig prognosegruppe).

Tabel 40. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år, god prognosegruppe

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|------|------|------|------|------|
| Anbefales | | | | | |
| Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 |
| Sunitinib | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Anbefales ikke | | | | | |
| Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sunitinib | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |



Tabel 41. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år, intermediaer/dårlig prognosegruppe

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|------|------|------|------|------|
| Anbefales | | | | | |
| Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | 204 | 204 | 204 | 204 | 204 |
| Nivolumab i kombination med ipilimumab | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |
| Anbefales ikke | | | | | |
| Lenvatinib i kombination med pembrolizumab | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nivolumab i kombination med ipilimumab | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 |

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

5.2.1 Resultat af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse, god prognosegruppe

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter i god prognosegruppe vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 42.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 55,0 mio. DKK i år 5.

Tabel 42. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, god prognosegruppe, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

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



5.2.2 Resultat af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse, intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 43.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 134,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 43. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, intermediær/dårlig prognosegruppe, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

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

6. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter med mRCC i god og intermediær/dårlig prognosegruppe. Vurderingen af patienter i god prognosegruppe er baseret på en direkte sammenligning over for sunitinib (CLEAR-studiet), mens vurderingen af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er baseret på en NMA.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret forskel i effekten på OS over for sunitinib for patienter i god prognosegruppe. Derimod er PFS forlænget ved behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib. Vurderingen bygger på data med en kort opfølgningstid patienternes prognose taget i betragtning, hvilket særligt skaber usikkerhed omkring OS-data.

For patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe bygger vurderingen på en NMA, hvor CLEAR og CheckMate 214 er de to studier, der driver resultatet for lenvatinib i kombination med pembrolizumab over for nivolumab i kombination med ipilimumab. Også her er umodne data med til at skabe usikkerhed omkring modellens data, ligesom vurderingen bygger på en indirekte sammenligning. NMA'en viste, at der ikke ses en dokumenteret forskel i effekten på OS over for nivolumab i kombination med ipilimumab, mens PFS er forlænget.



Omkostningseffektivitet

God prognosegruppe

Medicinerådet estimerer, at behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab – sammenlignet med sunitinib – giver en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,015 QALY og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Dette er svarende til en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

I Medicinerådets hovedanalyse antages det, at der ikke er effektforskel mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib på den samlede overlevelse. Det betyder, at den minimale QALY-gevinst (0,015 QALY) er drevet af, at patienter i behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab gennemsnitligt progredierer langsommere end ved behandling med sunitinib, og at patienterne antages at have højere helbredsrelateret livskvalitet før progression. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib og pembrolizumab, hvilket både skyldes lægemiddelprisen og den længere behandlingsvarighed, som der antages at være forbundet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib.

Medicinerådet vurderer, at der er store usikkerheder forbundet med at estimere omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab grundet det umodne datagrundlag, der foreligger for særligt OS. Medicinerådets probabilistiske følsomhedsanalyse viser, at der er risiko for, at effekten forbundet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab er dårligere end behandling med sunitinib, samtidig med at omkostningerne for lenvatinib i kombination med pembrolizumab er højere end for sunitinib.

Dårlig/intermediær prognosegruppe

Medicinerådet estimerer, at behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab – sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab – giver en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,12 QALY og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Dette er svarende til en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Medicinerådet vurderer, at der er store usikkerheder forbundet med at estimere omkostningseffektiviteten af lenvatinib i kombination med pembrolizumab grundet det umodne datagrundlag, samt at der anvendes konstante HR til at estimere PFS- og OS-kurvernes forløb for nivolumab i kombination med ipilimumab. Medicinerådets probabilistiske følsomhedsanalyse viser, at der er stor risiko for, at effekten forbundet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab er dårligere end behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, samtidig med at omkostningerne for lenvatinib i kombination med pembrolizumab er højere end for nivolumab i kombination med ipilimumab.



7. Referencer

1. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
2. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1289–300.
3. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekrcæft [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemiddelrekommandationer/kraeftsygdomme/nyrekraeft/nyrekraeft-1-0>
4. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* [internet]. 2020 [citeret 1. februar 2022];5(6):e001079. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703447/#SP1>
5. Haanen, J. LJ et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *J Clin Oncol* 39 suppl 15; abstr 4574). 2021;
6. EMA - European Medicines Agency. Kisplyx Bilag 1 produktresumé [internet]. [citeret 24. januar 2022]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_da.pdf
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1116–27.
8. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1103–15.
9. Ali S, Camarero J, Hennik P, Bolstad B, Sommerfelt Grønvold M, Syvertsen C, et al. European Medicines Agency extension of indication to include the combination immunotherapy cancer drug treatment with nivolumab (Opdivo) and ipilimumab (Yervoy) for adults with intermediate/poor-risk advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2020;5(6):e000798.
10. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 15(5):708–15.



8. Sammensætning af fagudvalg

| Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft | |
|---|--|
| Formand | Indstillet af |
| Anne Kirstine Hundahl Møller <i>Overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden |
| Medlemmer | Udpeget af |
| <i>Har ikke specialet</i> | Region Nordjylland |
| Ane Iversen <i>1. reservelæge</i> | Region Midtjylland |
| Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| <i>Har ikke specialet</i> | Region Sjælland |
| Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Lars Lund <i>Professor, overlæge</i> | Dansk Renal Cancer Gruppe |
| Pia Weller <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Søren Petersen* <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |

*Har ikke deltaget i udarbejdelsen af denne rapport.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

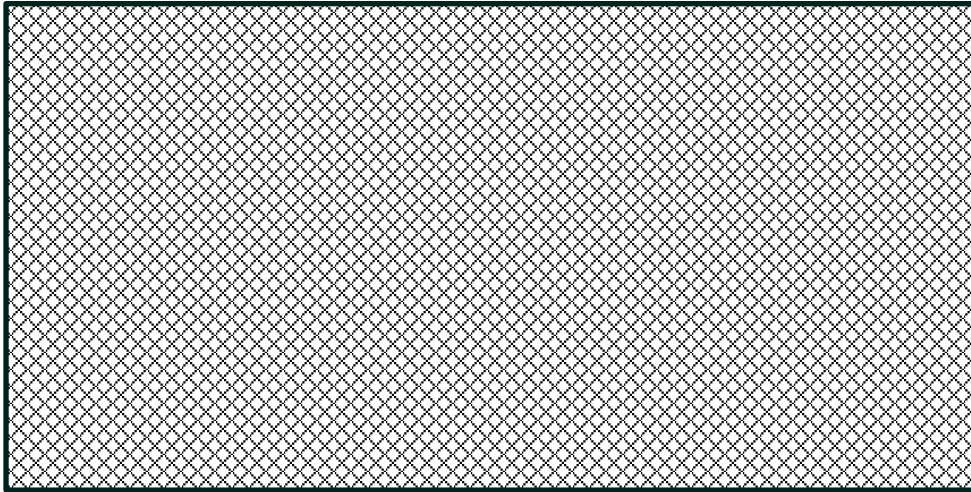
Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|--------------------|--|
| 1.1 | 27. september 2024 | ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02 |
| 1.0 | 23. november 2022 | Godkendt af Medicinrådet. |

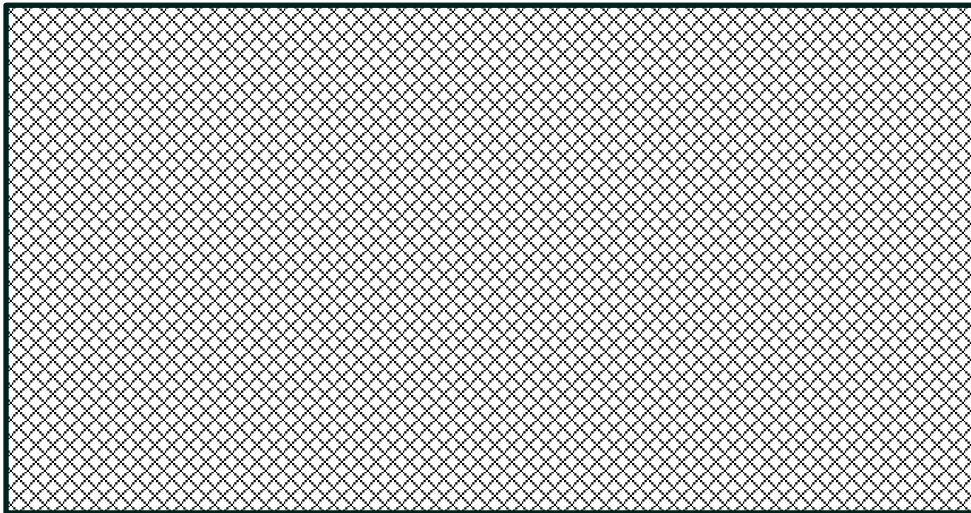


10. Bilag

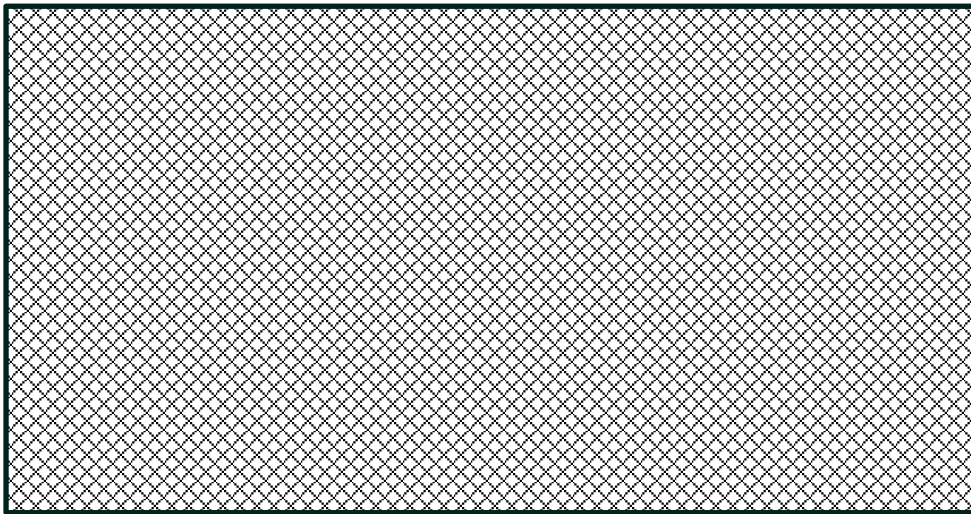
10.1 Ekstrapolerede kurver



Figur 29. Langtidsestimering af OS baseret på data fra CLEAR-studiet, lenvatinib i kombination med pembrolizumab



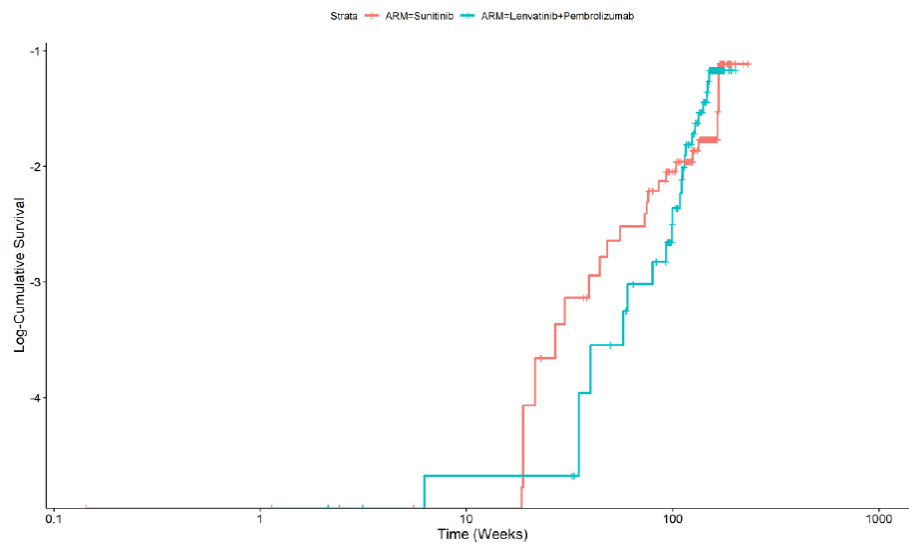
Figur 30. Langtidsestimering af OS baseret på data fra CLEAR-studiet, sunitinib



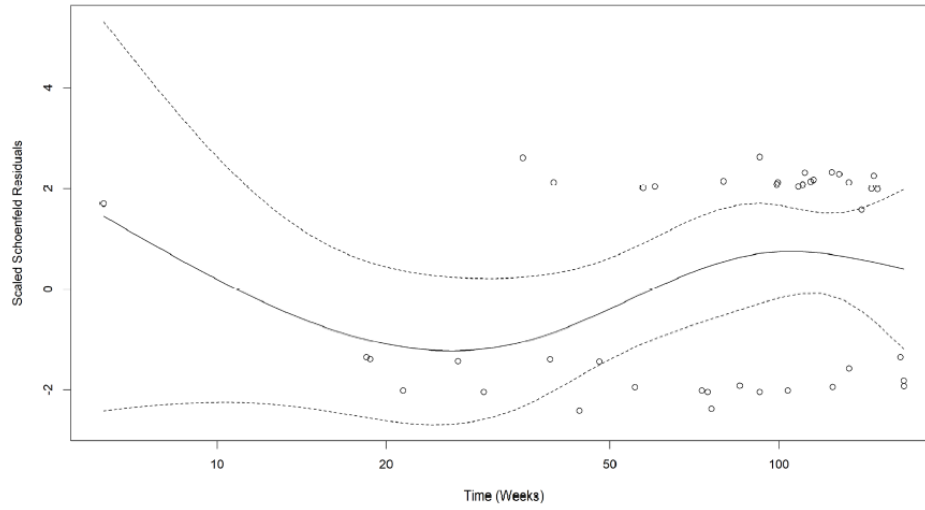
Figur 31. Modellerede OS-kurver for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og sunitinib i ansøgers analyse

10.2 Vurdering af antagelse om proportionale hazards

10.2.1 Samlet overlevelse, god prognosegruppe

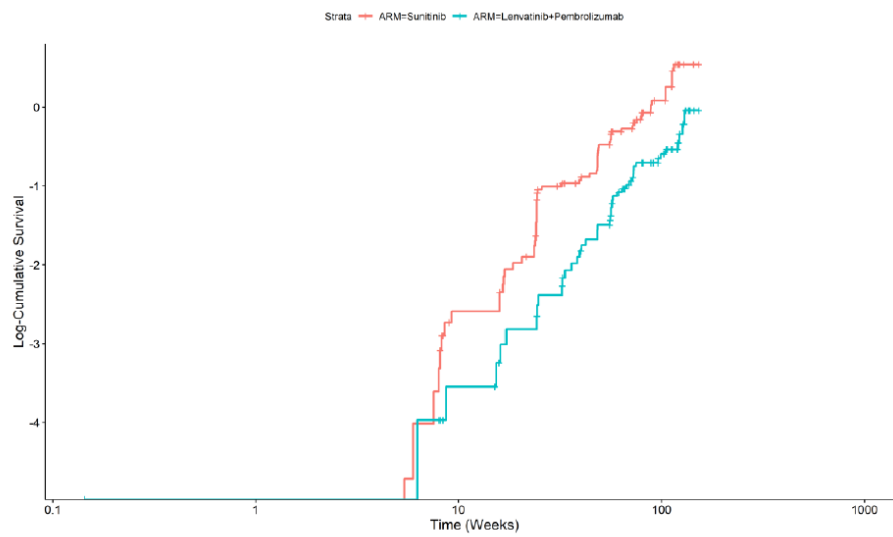


Figur 32. Log-kumulative hazard plots, samlet overlevelse (OS), CLEAR-studiet – god prognosegruppe

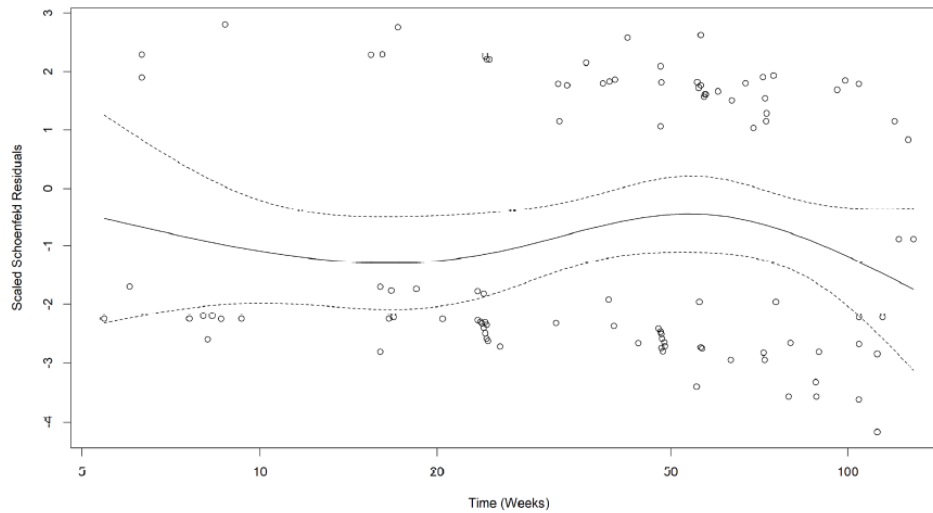


Figur 33. Schoenfeld residual plot, samlet overlevelse (OS), CLEAR-studiet – god prognosegruppe

10.2.2 Progressionsfri overlevelse, god prognosegruppe



Figur 34. Log-kumulative hazard plots, progressionsfri overlevelse (PFS), CLEAR-studiet – god prognosegruppe



Figur 35. Schoenfeld residual plot, progressionsfri overlevelse (PFS), CLEAR-studiet – god prognosegruppe

10.3 EQ-5D-data

| Instrument/Scale | Visit | Lenvatinib + Everolimus (N = 357) n/N (%) | Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) n/N (%) | Sunitinib (N = 357) n/N (%) |
|------------------|----------|---|--|-----------------------------------|
| EQ-5D-3L | Baseline | 342 / 355 (96.3) | 338 / 352 (96.0) | 324 / 340 (95.3) |
| | Cycle 2 | 331 / 346 (95.7) | 331 / 343 (96.5) | 303 / 323 (93.8) |
| | Cycle 3 | 322 / 340 (94.7) | 313 / 337 (92.9) | 295 / 314 (93.9) |
| | Cycle 4 | 304 / 326 (93.3) | 316 / 332 (95.2) | 263 / 299 (91.0) |
| | Cycle 5 | 297 / 313 (94.9) | 315 / 325 (96.9) | 265 / 275 (96.4) |
| | Cycle 6 | 296 / 297 (96.3) | 310 / 322 (96.3) | 256 / 266 (96.2) |
| | Cycle 7 | 269 / 283 (94.7) | 305 / 317 (96.2) | 240 / 247 (97.2) |
| | Cycle 8 | 262 / 269 (97.4) | 302 / 309 (97.7) | 222 / 237 (93.7) |
| | Cycle 9 | 246 / 250 (98.4) | 296 / 304 (97.4) | 207 / 218 (95.0) |
| | Cycle 10 | 223 / 233 (95.7) | 279 / 296 (93.9) | 195 / 199 (98.0) |
| | Cycle 11 | 215 / 225 (95.6) | 281 / 288 (97.6) | 183 / 185 (98.9) |
| | Cycle 12 | 205 / 212 (96.7) | 276 / 283 (97.5) | 171 / 176 (97.2) |
| | Cycle 13 | 203 / 211 (96.2) | 265 / 278 (95.3) | 161 / 168 (95.8) |
| | Cycle 14 | 196 / 202 (97.0) | 261 / 269 (97.4) | 152 / 159 (95.6) |
| | Cycle 15 | 182 / 189 (96.3) | 247 / 256 (96.5) | 147 / 150 (98.0) |
| EQ-5D-3L | Cycle 16 | 171 / 179 (95.5) | 240 / 252 (95.2) | 143 / 147 (97.3) |
| | Cycle 17 | 169 / 172 (98.3) | 241 / 247 (97.6) | 136 / 139 (97.8) |
| | Cycle 18 | 159 / 165 (96.4) | 232 / 243 (95.5) | 116 / 126 (92.1) |
| | Cycle 19 | 160 / 165 (97.0) | 224 / 239 (93.7) | 120 / 125 (96.0) |
| | Cycle 20 | 156 / 160 (97.5) | 223 / 234 (95.3) | 113 / 119 (95.0) |
| | Cycle 21 | 149 / 154 (96.8) | 215 / 230 (93.5) | 110 / 114 (96.5) |
| | Cycle 22 | 137 / 143 (95.8) | 206 / 216 (95.4) | 101 / 107 (94.4) |
| | Cycle 23 | 129 / 134 (96.3) | 194 / 203 (95.6) | 99 / 100 (99.0) |
| | Cycle 24 | 123 / 128 (96.1) | 192 / 194 (99.0) | 93 / 97 (95.9) |
| | Cycle 25 | 114 / 122 (93.4) | 178 / 186 (95.7) | 90 / 92 (97.8) |
| | Cycle 26 | 103 / 109 (94.5) | 167 / 172 (97.1) | 83 / 86 (96.5) |
| | Cycle 27 | 102 / 106 (96.2) | 164 / 170 (96.5) | 79 / 82 (96.3) |
| | Cycle 28 | 99 / 103 (96.1) | 156 / 162 (96.3) | 73 / 78 (93.6) |
| | Cycle 29 | 94 / 97 (96.9) | 155 / 160 (96.9) | 70 / 72 (97.2) |
| | Cycle 30 | 88 / 91 (96.7) | 144 / 153 (94.1) | 61 / 66 (92.4) |



| Instrument/Scale | Visit | Lenvatinib + Everolimus (N = 357) n/N (%) | Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) n/N (%) | Sunitinib (N = 357) n/N (%) |
|------------------|----------|---|--|-----------------------------------|
| EQ-5D-3L | Cycle 31 | 84 / 89 (94.4) | 135 / 146 (92.5) | 61 / 62 (98.4) |
| | Cycle 32 | 74 / 79 (93.7) | 124 / 138 (89.9) | 57 / 58 (98.3) |
| | Cycle 33 | 67 / 72 (93.1) | 120 / 127 (94.5) | 58 / 58 (100.0) |
| | Cycle 34 | 62 / 67 (92.5) | 109 / 118 (92.4) | 51 / 56 (91.1) |
| | Cycle 35 | 61 / 64 (95.3) | 106 / 113 (93.8) | 47 / 52 (90.4) |
| | Cycle 36 | 53 / 60 (88.3) | 97 / 103 (94.2) | 47 / 51 (92.2) |
| | Cycle 37 | 48 / 56 (85.7) | 83 / 93 (89.2) | 44 / 48 (91.7) |
| | Cycle 38 | 46 / 51 (90.2) | 76 / 86 (88.4) | 42 / 43 (97.7) |
| | Cycle 39 | 43 / 46 (93.5) | 67 / 73 (91.8) | 37 / 39 (94.9) |
| | Cycle 40 | 36 / 40 (90.0) | 57 / 61 (93.4) | 29 / 32 (87.5) |
| | Cycle 41 | 30 / 32 (93.8) | 47 / 52 (90.4) | 29 / 30 (96.7) |
| | Cycle 42 | 27 / 30 (90.0) | 41 / 43 (95.3) | 22 / 25 (88.0) |
| | Cycle 43 | 23 / 24 (95.8) | 34 / 39 (87.2) | 20 / 21 (95.2) |
| | Cycle 44 | 12 / 13 (92.3) | 30 / 31 (96.8) | 18 / 18 (100.0) |
| | Cycle 45 | 10 / 10 (100.0) | 22 / 25 (88.0) | 9 / 11 (81.8) |

| Instrument/Scale | Visit | Lenvatinib + Everolimus (N = 357) n/N (%) | Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) n/N (%) | Sunitinib (N = 357) n/N (%) |
|------------------|----------|---|--|-----------------------------------|
| EQ-5D-3L | Cycle 46 | 8 / 8 (100.0) | 19 / 23 (82.6) | 10 / 10 (100.0) |
| | Cycle 47 | 5 / 5 (100.0) | 17 / 20 (85.0) | 9 / 9 (100.0) |
| | Cycle 48 | 5 / 5 (100.0) | 12 / 14 (85.7) | 8 / 8 (100.0) |
| | Cycle 49 | 4 / 4 (100.0) | 10 / 11 (90.9) | 6 / 6 (100.0) |
| | Cycle 50 | 3 / 3 (100.0) | 10 / 11 (90.9) | 4 / 5 (80.0) |
| | Cycle 51 | 2 / 3 (66.7) | 7 / 8 (87.5) | 4 / 4 (100.0) |
| | Cycle 52 | 0 / 1 (0.0) | 6 / 7 (85.7) | 3 / 3 (100.0) |
| | Cycle 53 | 1 / 1 (100.0) | 2 / 2 (100.0) | 1 / 2 (50.0) |
| | Cycle 54 | 1 / 1 (100.0) | 2 / 2 (100.0) | - |
| | Cycle 55 | 1 / 1 (100.0) | 2 / 2 (100.0) | - |
| | Cycle 56 | 1 / 1 (100.0) | 2 / 2 (100.0) | - |
| | Cycle 57 | 1 / 1 (100.0) | 2 / 2 (100.0) | - |
| | Cycle 58 | 1 / 1 (100.0) | - | - |
| | Cycle 59 | 1 / 1 (100.0) | - | - |
| | OTV | 160 / 203 (78.8) | 142 / 177 (80.2) | 199 / 237 (83.5) |

10.4 Probabilistisk følsomhedsanalyse

| Parameter | Fordeling |
|---|-----------------|
| Effekt (PFS, OS) | Normal/Cholesky |
| BSA, alder, vægt | Gamma |
| Køn, andel, der modtager efterfølgende behandling, QALY-vægte | Beta |
| Omkostninger | Gamma |
| Regressionsparametre | Normal/Cholesky |