



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023018914

Datum 4 augustus 2023  
Betreft Pakketadvies lenvatinib (Kisplix®) in combinatie met pembrolizumab

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. M. de Vries  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**  
2023018914

*Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief en van 15 mei 2023, waarin de prijzen zijn gecorrigeerd naar apotheek inkoopprijs (AIP). Deze correcties zijn doorgevoerd in de budgetimpactanalyse welke als bijlage is toegevoegd.*

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van lenvatinib (Kisplix®) in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom.

Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat lenvatinib in combinatie met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van de combinatie lenvatinib in combinatie met pembrolizumab een meerwaarde heeft ten opzichte van sunitinib bij patiënten ongeacht IMDC-risico score, een gelijke waarde ten opzichte van cabozantinib in combinatie met nivolumab en axitinib in combinatie met pembrolizumab bij patiënten ongeacht IMDC-risicoscore en gelijke waarde ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten met een intermediaire of ongunstige IMDC risicoscore. Wel blijft de meerwaarde t.o.v. sunitinib in de subgroep met een gunstige prognose zeer onzeker. Er lijkt bij deze patiëntengroep mogelijk een klinisch relevant effect te zijn op de progressie vrije overleving, maar niet op de algehele overleving.

Het Zorginstituut adviseert u lenvatinib in combinatie met pembrolizumab in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de laagste nettoprijs van een van de volgende combinaties: cabozantinib in combinatie met nivolumab of axitinib in combinatie met pembrolizumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden als er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

## **Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek, vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

**Datum**  
4 augustus 2023

**Onze referentie**  
2023018914

Het Zorginstituut heeft lenvatinib in combinatie met pembrolizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>; effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

## **Integrale weging pakketcriteria**

### *Stand van wetenschap en praktijk*

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is onderzocht als eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom in de gerandomiseerde CLEAR studie. In deze studie werd de behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab direct vergeleken met sunitinib. De mediane progressie vrije overleving (PFS) nam bij gebruik van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab significant toe met 14,7 maanden (HR: 0,39 (95%-BI: 0,32; 0,49) t.o.v. sunitinib. De mediane algehele overleving (OS) was nog niet bereikt, wel was de HR voor OS met 0,66 (95%-BI: 0,49; 0,88) statistisch significant. De relatieve effect schattingen voor zowel OS als PFS voldoen aan de PASKWIL<sup>4</sup>-criteria voor een klinisch relevant effect. Uit een subgroep analyse blijkt dat het effect op overleving van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab ten opzichte van sunitinib in patiënten met een gunstige prognose niet statistisch significant is.

Daarnaast is met behulp van een netwerk meta-analyse lenvatinib in combinatie met pembrolizumab indirect vergeleken met de volgende 3 combinaties: cabozantinib in combinatie met nivolumab, axitinib in combinatie met pembrolizumab en nivolumab in combinatie met ipilimumab. Bij deze indirecte vergelijking met de 3 bovenstaande combinaties werd geen statistisch significant verschil in overleving gevonden. Wat betreft progressie vrije overleving werd een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab ten opzichte van axitinib in combinatie met pembrolizumab en nivolumab in combinatie met ipilimumab. Deze relatieve effect schattingen voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect. Het verschil in PFS met cabozantinib in combinatie met nivolumab was niet statistisch significant.

Qua ongunstige effecten is er bij gebruik van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab een statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevante hogere incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van sunitinib en ten opzichte van nivolumab in combinatie met

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>4</sup> CieBOM (2016). PASKWIL-criteria. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.

ipilimumab. Ook ten opzichte van cabozantinib in combinatie met nivolumab en axitinib in combinatie met pembrolizumab werd een numeriek hogere incidentie gerapporteerd, maar deze was niet statistisch significant.

Het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten was bij gebruik van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab gelijkwaardig aan sunitinib en axitinib in combinatie met pembrolizumab. In vergelijking met cabozantinib in combinatie met nivolumab was het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten statistisch significant hoger dan bij lenvatinib in combinatie met pembrolizumab. In vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab was het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten statistisch significant lager dan bij lenvatinib in combinatie met pembrolizumab. Concluderend lijkt lenvatinib in combinatie met pembrolizumab ten opzichte van de overige combinatiebehandelingen vergelijkbaar op basis van overleving, maar levert de behandeling mogelijk wel verbetering op de PFS op. Echter dit gaat gepaard met meer toxiciteit. Deze verschillen in effectiviteit en veiligheid tussen de eerstelijnsbehandelingen bij gevorderd niercelcarcinoom zullen dan ook meewegen in de keuze van de behandeling voor een individuele patiënt.

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab heeft een meerwaarde ten opzichte van sunitinib (alle International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risicoscores) en een gelijke waarde ten opzichte van cabozantinib in combinatie met nivolumab, axitinib in combinatie met pembrolizumab (alle IMDC-risicoscores) en nivolumab in combinatie met ipilimumab (intermediaire of ongunstige IMDC-risicoscore).

#### *Budgetimpact*

Naar verwachting worden 3 jaar na opname in het pakket 591 patiënten behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab. Eerstelijnsbehandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij gevorderd niercelcarcinoom kost circa € 126.522 per patiënt per jaar, dit op basis van een mediane behandelduur van 11.8 maanden.

Bij de budgetimpact is sprake van onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab behandeld zal gaan worden, de huidige marktverdeling van de behandelingsopties in gevorderd niercelcarcinoom, de marktpenetratie van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab, de behandelduur van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab en van de vergelijkende behandelingen.

Het kostenbeslag van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij de genoemde indicatie bedraagt € 2,1 miljoen in het derde jaar na markttoelating. De introductie van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab tot de markt gaat gepaard met meerkosten van circa € 135.000 in het derde jaar na substitutie van behandeling met axitinib in combinatie met pembrolizumab en cabozantinib in combinatie met nivolumab. Bij deze schattingen zijn geen toedieningskosten meegenomen.

De daadwerkelijke hoogte van de meerkosten is door het Zorginstituut niet te bepalen omdat voor pembrolizumab, nivolumab en ipilimumab financiële arrangementen zijn afgesloten, waardoor de daadwerkelijk prijs lager ligt dan de in de budgetimpactanalyse gehanteerde lijstprijs.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
4 augustus 2023

**Onze referentie**  
2023018914

### *Kosten effectiviteit*

Het Zorginstituut concludeert een meerwaarde ten opzichte van sunitinib, maar vanwege de overeenkomsten in effectiviteit van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab ten opzichte van de al vergoede behandelcombinaties van cabozantinib in combinatie met nivolumab, pembrolizumab in combinatie met axitinib en nivolumab in combinatie ipilimumab wordt een gelijke waarde geconcludeerd. Omdat behandeling met een van de combinatiebehandelingen momenteel eerste keus is in het behandelregime bij deze patiënten en enkel patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie worden behandeld met sunitinib, is een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

4 augustus 2023

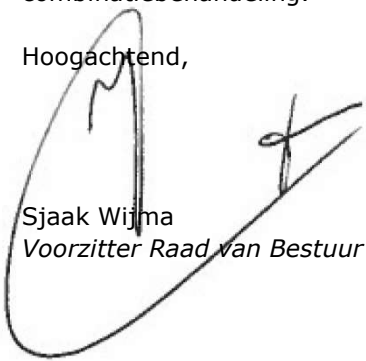
**Onze referentie**

2023018914

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u lenvatinib in combinatie met pembrolizumab in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de laagste nettoprijs van een van de volgende combinaties: cabozantinib in combinatie met nivolumab of axitinib in combinatie met pembrolizumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab. Er is sprake van een gelijke waarde ten opzichte van deze reeds vergoede middelen en er zijn geen aanwijzingen dat de ene combinatie te prefereren is boven de andere. Hierbij wil het Zorginstituut aangeven dat de Adviescommissie Pakket in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn. Daarnaast is er geen direct vergelijkend onderzoek gedaan naar de effecten van monotherapie van de losse componenten ten opzichte van de combinatiebehandeling. Daardoor is het onduidelijk wat de bijdrage in effectiviteit is van de losse componenten aan de combinatiebehandeling.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport lenvatinib  
(Kisplix®) in combinatie met pembrolizumab  
bij de behandeling van gevorderd  
niercelcarcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 10 mei 2023  
Status Definitief

## Colofon

|                |  |
|----------------|--|
| Zaaknummer     | 2022026098   |
| Volgnummer     | 2023006759   |
| Contactpersoon | Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris<br>Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen<br>(WAR-CG)<br>MdeVries@zinl.nl |
| Auteur(s)      | T.S. van Rossum  |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket   |



## Inhoud

### **Colofon 1**

|          |                                  |
|----------|----------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding 5</b>               |
| 1.1      | Aanleiding 5                     |
| 1.2      | Achtergronden 5                  |
| <b>2</b> | <b>Resultaten 9</b>              |
| 2.1      | Gunstige effecten interventie 9  |
| 2.2      | Ongunstige effecten 11           |
| 2.3      | Overige overwegingen 13          |
| <b>3</b> | <b>Eindbeoordeling 15</b>        |
| 3.1      | Bespreking relevante aspecten 15 |
| 3.2      | Eindconclusie 15                 |
|          | <b>Literatuur 17</b>             |





## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij gevorderd niercelcarcinoom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### 1.2 Achtergronden

Lenvatinib (Kisplix®) is in combinatie met pembrolizumab geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom (RCC). In deze populatie is lenvatinib (Kisplix®) ook in combinatie met everolimus geïndiceerd na een eerdere behandeling gericht op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)<sup>[1]</sup>.

Lenvatinib is daarnaast onder de merknaam Lenvima® geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van gevorderde stadia van radioactief jodium refractair, gedifferentieerd schildkliercarcinoom en hepatocellulair carcinoom. Lenvima® is tevens geregistreerd in combinatie met pembrolizumab voor de behandeling van gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom.

#### *Niercelcarcinoom*

Bij niercelcarcinoom (RCC) bevindt er zich een kwaadaardige tumor in het weefsel van de nier<sup>[2]</sup>. De oorsprong ligt in ~85% van de gevallen in het epitheel van de nier. Op basis van weefselonderzoeken kan er onderscheid worden gemaakt in verschillende typen RCC. Het meest voorkomende type is heldercellig RCC dat bij 80% van de patiënten voorkomt, gevolgd door het papillaire RCC (10%) en chromofoob RCC (4%)<sup>[2]</sup>.

In 2019 werd er bij 2729 mensen de diagnose niercelcarcinoom vastgesteld<sup>[3]</sup>. Van de nieuw gediagnosticeerde patiënten met niercelcarcinoom was 65% man en 35% vrouw.

RCC is bij ongeveer 18% van de patiënten al gemetastaseerd bij diagnose. Metastasering vindt voornamelijk plaats in de longen (64%), het skelet (36%), de niet-regionale lymfeklieren (28%), de lever (17%) en de bijnier (15%)<sup>[4]</sup>.

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose RCC gesteld op basis van een toevalsbevinding. RCC is chirurgisch resectabel wanneer de ziekte in een vroeg stadium wordt ontdekt. Eenmaal gemetastaseerd is de overleving voor de meeste patiënten slecht, met een mediane overleving van 12 maanden<sup>[5]</sup>.

Het beloop en de overleving tussen verschillende patiënten varieert sterk. Om die reden zijn er verschillende prognostische modellen ontwikkeld om het risico voor een individuele patiënt te kunnen inschatten. Het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) heeft een prognostisch model ontworpen om patiënten met gemetastaseerd RCC te classificeren op basis van risicofactoren, zoals karnofsky prestatiestatus <80%, verminderd hemoglobinegehalte en tijd van diagnose tot behandeling <1 jaar.

Op basis van de IMDC-criteria kunnen patiënten in drie prognostische categorieën ingedeeld worden (Tabel 1)

Tabel 1: Schatting van de mediane algehele overleving bij eerste en tweedelijns behandeling op basis van de IMDC risicogroepen.

| Aantal risicofactoren | Risico categorie | Mediane algehele overleving (OS) eerstelijns behandeling (maanden) | Mediane algehele overleving (OS) tweedelijns behandeling (maanden) |
|-----------------------|------------------|--|--|
| 0                     | Gunstig          | 43,2   | 35,3   |
| 1-2                   | Intermediair     | 22,5   | 16,6   |
| 3-6                   | Ongunstig        | 7,8  | 5,4  |

#### Nederlandse Richtlijn Niercelcarcinoom<sup>[5]</sup>

In de Nederlandse richtlijn niercelcarcinoom (2021) wordt beschreven dat er bij patiënten met een gunstige prognose met een traag ziektebeloop soms gewacht kan worden met systemische therapie. Bij patiënten die wel een indicatie voor het starten van systemische therapie hebben, zijn er volgens de richtlijn meerdere behandelopties beschikbaar (Tabel 2): tyrosinekinaseremmer (TKI) monotherapie (alle IMDC-risicocategorieën), axitinib + pembrolizumab (alle IMDC-risicocategorieën), cabozantinib + nivolumab (alle IMDC-risicocategorieën) en nivolumab + ipilimumab (intermediaire en ongunstige IMDC-risicocategorie).

Tabel 2: Eerstelijns RCC behandelopties volgens de Nederlandse richtlijn Niercelcarcinoom (2021).

| Type RCC     | Risico categorie         | Standaardbehandeling   | Alternatief bij contra-indicatie voor immunotherapie |
|--------------|--------------------------|--|--|
| Heldercellig | Gunstig                  | TKI-monotherapie<br>axitinib + pembrolizumab<br>cabozantinib + nivolumab       |  |
|              | Intermediair & ongunstig | axitinib + pembrolizumab<br>cabozantinib + nivolumab<br>nivolumab + ipilimumab | sunitinib<br>pazopanib<br>cabozantinib               |

De aanbevolen behandelingen in de Nederlandse richtlijn komen overeen met de aanbevelingen in de 'European Society for Medical Oncology' (ESMO) en de 'European Association of Urology' RCC richtlijnen<sup>[6, 7]</sup>. In de ESMO richtlijn (2021) is de combinatiebehandeling van lenvatinib en pembrolizumab opgenomen als optie in de gehele RCC patiëntpopulatie, op basis van de goedkeuring van de 'Food and Drug Administration' (FDA, Verenigde Staten)<sup>[6]</sup>.

#### Plaats in de behandeling

De combinatiebehandeling met lenvatinib en pembrolizumab is geïndiceerd voor volwassen patiënten met RCC ongeacht risicocategorie. Lenvatinib + pembrolizumab is nog niet in de Nederlandse richtlijn opgenomen<sup>[5]</sup>, wel is lenvatinib + pembrolizumab in de gehele RCC populatie een aanbevolen optie in de ESMO richtlijn (2021)<sup>[6]</sup>.

De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) heeft in 2022 een advies uitgebracht over de eerstelijns combinatiebehandeling met lenvatinib en pembrolizumab bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom<sup>[8]</sup>. De CieBOM concludeert op basis van de Hazard Ratio (HR) voor progressievrije overleving (PFS: 0,39 [95% BI: 0,32-0,49]) dat lenvatinib + pembrolizumab voldoet aan de

PASKWIL-criteria voor een positief advies<sup>[9]</sup>. Wel merkt de CieBOM op dat voor de subgroep van patiënten met een gunstige prognose op basis van de HR voor algehele overleving (OS: 1,15 [95%-BI: 0,55-2,40]) geen plaats lijkt te zijn voor lenvatinib + pembrolizumab.

*PICO*

|                      |   |
|----------------------|---|
| Patiëntenpopulatie   | Volwassen patiënten met gevorderd RCC   |
| Interventie          | lenvatinib + pembrolizumab  |
| Controle-interventie | sunitinib/TKI monotherapie<br>axitinib + pembrolizumab<br>cabozantinib + nivolumab<br>nivolumab + ipilimumab (intermediair/ongunstig)   |
| Cruciale uitkomsten  | Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"><li>• Algehele overleving (OS)</li><li>• Progressie vrije overleving (PFS)</li><li>• Kwaliteit van leven (QoL)</li></ul> Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"><li>• Incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten</li><li>• Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten</li></ul> |



## 2 Resultaten

### 2.1 Gunstige effecten interventie

Voor het bepalen van de gunstige effecten van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is gebruik gemaakt van direct bewijs uit de vergelijking met sunitinib in de CLEAR studie [10]. Voor het vergelijken van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab met de overige eerstelijnsbehandelingen voor gevorderd RCC (cabozantinib in combinatie met nivolumab en axitinib in combinatie met pembrolizumab in de totale populatie van RCC patiënten; nivolumab in combinatie met ipilimumab in de intermediair en ongunstige IMDC risicogroepen) werd gebruik gemaakt van indirecte vergelijkingen uit een gepubliceerde netwerk meta-analyse (NMA) van Bosma et al. (2022)[11]. Hoewel indirecte vergelijking via een NMA onzekerheid met zich meebrengt is het bij ontbreken van een direct vergelijkende studie voor deze beoordeling de best beschikbare methode. De uitkomsten van de verschillende vergelijkingen zijn schematisch weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Relatieve effectiviteit van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib en de overige combinatiebehandelingen op OS en PFS zoals gerapporteerd in de NMA van Bosma et al. (2022)[11].

| Vergelijking  | OS<br>HR (95%-BI)        | PFS<br>HR (95%-BI)       | Follow-up<br>(maanden) | Studies                                    |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|--|
| lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib                | <b>0,66 (0,49; 0,88)</b> | <b>0,39 (0,32; 0,48)</b> | 26,6                   | CLEAR <sup>[10]</sup>                      |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. cabozantinib + nivolumab | 1,10 (0,67; 1,80)        | 0,76 (0,56; 1,04)        | 26,6 en 18,1           | CLEAR en CHECKMATE 9ER <sup>[12, 13]</sup> |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. axitinib + pembrolizumab | 0,97 (0,67; 1,40)        | <b>0,55 (0,42; 0,72)</b> | 26,6 en 30,6           | CLEAR en KEYNOTE-426 <sup>[14, 15]</sup>   |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. nivolumab + ipilimumab   | 0,96 (0,69; 1,33)        | <b>0,44 (0,34; 0,57)</b> | 26,6 en 55             | CLEAR en CHECKMATE 214 <sup>[16, 17]</sup> |

#### Directe vergelijking met sunitinib

Lenvatinib + pembrolizumab is onderzocht in de gerandomiseerde CLEAR studie<sup>[10]</sup>. In deze studie werd de behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab vergeleken met sunitinib. In deze studie nam bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab de mediane PFS significant toe met 14,7 maanden (HR: 0,39 (95%-BI: 0,32; 0,49) t.o.v. sunitinib. De mediane OS was nog niet bereikt, wel was de HR voor OS met 0,66 (95%-BI: 0,49; 0,88) statistisch significant. Zowel de verbetering in PFS en OS bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een palliatieve behandeling van >12 weken of HR <0,70<sup>[9]</sup>.

#### Vergelijking met cabozantinib in combinatie met nivolumab

Voor de indirecte vergelijking van lenvatinib + pembrolizumab met cabozantinib + nivolumab wordt gebruik gemaakt van de NMA van Bosma et al. (2022)<sup>[11]</sup>. In deze NMA werd de CLEAR studie geïnccludeerd voor lenvatinib + pembrolizumab<sup>[10]</sup> en de CHECKMATE 9ER studie voor cabozantinib + nivolumab<sup>[12, 13]</sup>. In beide studies werd

direct vergeleken met sunitinib.

In de NMA van Bosma et al. werd voor lenvatinib + pembrolizumab vs. cabozantinib + nivolumab een HR voor OS van 1,10 (95%-BI 0,67; 1,80) en een HR voor PFS van 0,76 (95% BI 0,56; 1,04) gerapporteerd. De behandelingen verschillen niet statistisch significant van elkaar op basis van OS en PFS.

#### Vergelijking met axitinib in combinatie met pembrolizumab

Voor de indirecte vergelijking van lenvatinib + pembrolizumab met axitinib + pembrolizumab wordt gebruik gemaakt van de NMA van Bosma et al. (2022) <sup>[11]</sup>. In deze NMA werd de CLEAR studie geïnccludeerd voor lenvatinib + pembrolizumab<sup>[10]</sup> en de KEYNOTE-426 studie voor axitinib + pembrolizumab <sup>[14, 15]</sup>. In beide studies werd direct vergeleken met sunitinib.

In de NMA van Bosma et al. werd voor lenvatinib + pembrolizumab vs. axitinib + pembrolizumab een HR voor OS van 0,97 (95% BI 0,67; 1,40) en een HR voor PFS van 0,55 (95% BI 0,42; 0,72) gerapporteerd. Het verschil in OS is niet statistisch significant. Het verschil in PFS is statistisch significant en voldoet aan de PASKWIL-criteria.

#### Vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten met een intermediair of ongunstige prognose

Voor de indirecte vergelijking van lenvatinib + pembrolizumab met nivolumab + ipilimumab wordt gebruik gemaakt van de NMA van Bosma et al. (2022) <sup>[11]</sup>. In deze NMA is de CLEAR studie geïnccludeerd voor lenvatinib + pembrolizumab en de CHECKMATE 214 studie voor nivolumab + ipilimumab<sup>[16, 17]</sup>. In beide studies werd direct vergeleken met sunitinib.

In de NMA van Bosma et al. werd voor lenvatinib + pembrolizumab vs. nivolumab + ipilimumab een HR voor OS van 0,96 (95% BI 0,69; 1,33) en een HR voor PFS van 0,44 (95% BI 0,34; 0,57) gerapporteerd. Het verschil in OS is niet statistisch significant. Het verschil in PFS is statistisch significant en voldoet aan de PASKWIL-criteria.

In de NMA van Bosma et al. wordt voor deze vergelijking bij beide groepen de intention-to-treat (ITT)-populatie gehanteerd en niet de subgroep van patiënten met een intermediair of ongunstige prognose wat de analyse extra onzeker maakt.

#### Kwaliteit van leven

In de registratiestudies van de te beoordelen combinatiebehandelingen werden verschillende meetinstrumenten voor kwaliteit van leven (QoL) gebruikt. Het is daardoor lastig om de QoL indirect te vergelijken tussen lenvatinib + pembrolizumab en de overige combinatiebehandelingen te maken. Het Zorginstituut beperkt zich tot het per studie beschrijven van de verandering in de kwaliteit van leven t.o.v. de directe vergelijking met sunitinib.

In de CLEAR studie werd de QoL gemeten met de FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-3L<sup>[18]</sup>. Voor alle QoL-uitkomstmaten werd er na behandeling met lenvatinib + pembrolizumab of sunitinib een verslechtering van de kwaliteit van leven gerapporteerd ten opzichte van baseline. Op geen van de QoL uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil gevonden bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib.

Voor cabozantinib + nivolumab werden QoL gegevens uit de CheckMate 9ER studie gebruikt<sup>[19]</sup>. In deze studie werden de FKSI-19, FKSI-DRS en EQ-5D-VAS en EQ-5D-index gebruikt. Op geen van de QoL uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil in vergelijking met sunitinib gevonden.

Voor axitinib + pembrolizumab werden QoL-gegevens uit de KEYNOTE-426 studie gebruikt<sup>[20]</sup>. In deze studie werden de FKSI-DRS, EQ-5D-VAS en EORTC QLQ-C30 gebruikt. Op geen van deze QoL uitkomstmaten werd er een statistisch significant verschil in vergelijking met sunitinib gevonden.

## 2.2 Ongunstige effecten

Voor het bepalen van de ongunstige effecten van lenvatinib + pembrolizumab in vergelijking met sunitinib is gebruik gemaakt van direct bewijs uit de CLEAR studie<sup>[10]</sup> en de EPAR<sup>[21]</sup>. Voor het vergelijken van lenvatinib + pembrolizumab met de overige eerstelijnsbehandelingen voor gevorderd RCC werd gebruik gemaakt van indirecte vergelijking NMA van Bosma et al. (2022)<sup>[11]</sup> aangevuld door de registratiestudies en EPARs. De uitkomsten van de verschillende vergelijkingen zijn schematisch weergegeven in Tabel 3.

### Directe vergelijking met sunitinib

In de CLEAR studie hadden 71,6% (252/352) van de patiënten die met lenvatinib + pembrolizumab waren behandeld een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect tegenover 58,5% (200/340) van de patiënten die met sunitinib werden behandeld<sup>[10]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gerapporteerd van 1,77 (95%-BI 1,29; 2,43) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib<sup>[11]</sup>. Dat houdt in dat behandeling met lenvatinib + pembrolizumab resulteert in een statistisch significante toename van het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten t.o.v. behandeling met sunitinib.

Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten in de CLEAR studie was 13,4% in de lenvatinib + pembrolizumab arm en 14,4% in de sunitinib arm<sup>[10]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor het staken van de behandeling door interventie-gerelateerde ongunstige effecten berekend van 0,92 (95%BI 0,59; 1,40) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib<sup>[11]</sup>. Er is dus geen statistisch significant verschil in het aantal stakers tussen de twee behandelarmen.

Tabel 4: relatieve vergelijking van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib en de overige combinatiebehandelingen op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het % stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten zoals berekend in de NMA van Bosma et al. (2022)<sup>[11]</sup>.

| Vergelijking  | Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten HR (95%-BI) | % stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten HR (95%-BI) | Follow-up (maanden) | Studies                                    |
|---|---|---|---------------------|--|
| lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib                | <b>1,77 (1,29; 2,43)</b>  | 0,92 (0,59; 1,40)   | 26,6                | CLEAR <sup>[10]</sup>                      |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. cabozantinib + nivolumab | 1,19 (0,76; 1,87)   | <b>3,16 (1,57; 6,53)</b>  | 26,6 en 18,1        | CLEAR en CHECKMATE 9ER <sup>[12, 13]</sup> |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. axitinib + pembrolizumab | 1,45 (0,95; 2,22)   | 1,67 (0,88; 3,20)   | 26,6 en 30,6        | CLEAR en KEYNOTE-426 <sup>[14, 15]</sup>   |
| lenvatinib + pembrolizumab vs. nivolumab + ipilimumab   | <b>3,39 (2,28; 5,05)</b>  | <b>0,46 (0,26; 0,78)</b>  | 26,6 en 55          | CLEAR en CHECKMATE 214 <sup>[16, 17]</sup> |

### Vergelijking met cabozantinib in combinatie met nivolumab

In de CHECKMATE 9-ER studie hadden 60,6% (194/320) van de patiënten die met



cabozantinib + nivolumab waren behandeld een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect tegenover 50,9% (163/320) in de sunitinib arm<sup>[12, 13]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gevonden van 1,19 (95%-BI 0,76; 1,87) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. cabozantinib + nivolumab<sup>[11]</sup>. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten in de Checkmate 9ER studie was 4,4% in de cabozantinib + nivolumab arm en 9,7% in de sunitinib arm<sup>[12, 13]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor het staken van de behandeling door interventie-gerelateerde ongunstige effecten berekend van 3,16 (95%-BI 1,57; 6,53) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. cabozantinib + nivolumab<sup>[11]</sup>. Op basis van deze gegevens lijkt er bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab vs. cabozantinib + nivolumab geen verschil te zijn in incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Er wordt een statistisch significant hogere kans op staken door interventie-gerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd, waarbij het gehele 95%-BI boven de grens van klinische relevantie ligt.

#### Vergelijking met axitinib in combinatie met pembrolizumab

In de KEYNOTE-426 studie hadden 62,9% (270/429) van de patiënten die met axitinib + pembrolizumab waren behandeld een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect tegenover 58,1% (247/425) in de sunitinib arm<sup>[14, 15]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gevonden van 1,45 (95%-BI 0,95; 2,22) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. axitinib + pembrolizumab<sup>[11]</sup>. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten in de Keynote-426 studie was 8,2% in de axitinib + pembrolizumab arm en 10,1% in de sunitinib arm<sup>[14, 15]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor het staken van de behandeling door interventie-gerelateerde ongunstige effecten berekend van 1,67 (95%-BI 0,88; 3,20) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. axitinib + pembrolizumab<sup>[11]</sup>. Op basis van deze gegevens lijken er geen relevante verschillen in ongunstige effecten te zijn voor lenvatinib + pembrolizumab vs. axitinib + pembrolizumab

#### Vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab

In de CHECKMATE 214 studie hadden 47,9% (262/547) van de patiënten die met nivolumab + ipilimumab waren behandeld een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect tegenover 64,1% (343/535) in de sunitinib arm<sup>[16, 17]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gevonden van 3,39 (95%-BI 2,28; 5,05) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. nivolumab + ipilimumab<sup>[11]</sup>. Dat houdt in dat behandeling met lenvatinib + pembrolizumab resulteert in een statistisch significante toename van het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten t.o.v. behandeling met nivolumab + ipilimumab. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten in de Keynote-426 studie was 26,0% in de nivolumab + ipilimumab arm en 13,3% in de sunitinib arm<sup>[16, 17]</sup>. In de NMA van Bosma et al. werd een HR voor het staken van de behandeling door interventie-gerelateerde ongunstige effecten berekend van 0,46 (95%-BI 0,26; 0,78) bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. nivolumab + ipilimumab<sup>[11]</sup>. Dat houdt in dat behandeling met lenvatinib + pembrolizumab resulteert in een statistisch significante afname van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. behandeling met nivolumab + ipilimumab.

## 2.3 Overige overwegingen

### Bijdrage lenvatinib of pembrolizumab aan de combinatiebehandeling

Er is in de CLEAR studie niet vergeleken met monotherapie lenvatinib en pembrolizumab. Het is daardoor onzeker wat de bijdrage in effectiviteit van beide middelen aan de combinatiebehandeling is. In de EPAR wordt een cross-trial vergelijking gemaakt waarin de bijdrage van lenvatinib aan de combinatie wordt ondersteund met gegevens uit een fase 1b/2 studie<sup>[21]</sup>. Op basis van deze gegevens lijkt er enige onderbouwing te zijn voor een aanvullende bijdrage van beide middelen aan de gunstige effecten van de combinatiebehandeling, maar blijft dit erg onzeker.

Voor de ongunstige effecten werd lenvatinib + pembrolizumab in de EPAR vergeleken met monotherapie toxiciteitscohorten<sup>[21]</sup>. Hier lijkt op basis van een numerieke vergelijking aanzienlijk meer toxiciteit gegenereerd te worden door lenvatinib dan door pembrolizumab. Zo is in deze vergelijking het percentage patiënten met een ernstige bijwerking tijdens de behandeling met lenvatinib + pembrolizumab 82,4% (n=352), met lenvatinib monotherapie (n=1119) 80,3% en met pembrolizumab monotherapie 48,1% (n=5884).

### Onzekerheid Netwerk Meta-Analyse

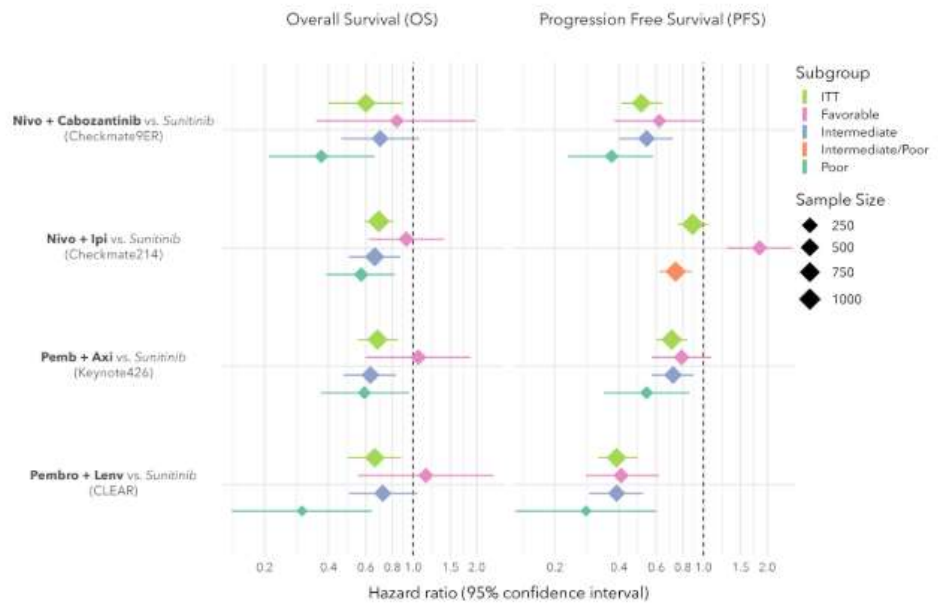
In deze beoordeling wordt lenvatinib + pembrolizumab indirect vergeleken met de overige combinatiebehandeling op basis van een gepubliceerde NMA<sup>[11]</sup>. Zoals weergegeven in Tabel 5 is er enig verschil in het aandeel patiënten met een gunstige, intermediair of ongunstige prognose. Ook is er een aanzienlijk verschil in follow-up tussen de studies (Tabel 3 en 4). Op basis van deze verschillen tussen geïnccludeerde studies zijn de uitkomsten vanuit deze NMA extra onzeker door mogelijke intransitiviteit. Ondanks deze extra onzekerheid acht het Zorginstituut de uitkomsten voldoende voor het bepalen van een gelijke waarde tussen lenvatinib + pembrolizumab en de overige combinatiebehandelingen.

Tabel 5: verdeling van baseline IMDC risicoscore in de registratiestudies van de te vergelijken combinatiebehandelingen.

| <b>Behandeling</b>             | <b>lenvatinib +<br/>pembrolizumab</b> | <b>cabozantinib<br/>+ nivolumab</b> | <b>axitinib +<br/>pembrolizumab</b> | <b>nivolumab +<br/>ipilimumab</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Gunstig (%)                    | 31 %                                  | 23 %                                | 32 %                                | 23 %                              |
| Intermediair<br>(%)            | 59 %                                  | 58 %                                | 55 %                                |                                   |
| Ongunstig (%)                  | 9 %                                   | 19 %                                | 13 %                                |                                   |
| Intermediair/<br>ongunstig (%) |                                       |                                     |                                     | 77 %                              |

### Onzeker effect in subgroep met gunstige prognose

In de NMA van Bosma et al. werden de uitkomsten van de verschillende combinatiebehandelingen op OS en PFS uitgesplitst naar risico-subgroepen gunstig, intermediair en ongunstig (Figuur 1). Hieruit blijkt dat de combinatiebehandelingen lenvatinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab, axitinib + pembrolizumab en nivolumab + ipilimumab in vergelijking met sunitinib geen van allen een statistisch significante verbetering op de OS laten zien in de subgroep van patiënten met een gunstige prognose.



Figuur 1: Forest plot van HR uitkomsten van de combinatiebehandelingen t.o.v. sunitinib voor ITT populatie en IMDC-risico subgroepen. Als berekend voor OS en PFS in Bosma et al. (2022)<sup>[11]</sup>.

In het CieBOM advies van lenvatinib + pembrolizumab bij de voorliggende indicatie wordt ook geconcludeerd dat er geen plaats lijkt te zijn bij de behandeling van patiënten met een gunstige prognose<sup>[8]</sup> op basis van een HR voor OS in deze subgroep van 1,15 (95%BI: 0,55; 2,40). De CieBOM suggereert ook dat er over de gehele linie van eerstelijns combinatiebehandelingen een trend lijkt te zijn waar meer toxiciteit wordt gegenereerd met vooral PFS-winst.

Het Zorginstituut heeft het ontbreken van een statistisch significante verbetering op OS in de patiëntgroep met een gunstige prognose in overweging genomen, maar baseert zich in de weging van gunstige en ongunstige effecten op de effecten gemeten in de ITT populatie. Het is door de lage patiëntaantallen te onzeker om vergaande conclusies aan deze subgroep analyse te verbinden. Echter suggereert de HR voor OS in de gunstige subgroep, waar de puntschatter 1,15 (95%BI: 0,55; 2,40) in het nadeel is van lenvatinib + pembrolizumab, wel dat deze combinatie in patiënten met een gunstige prognose geen verbetering in OS t.o.v. sunitinib zou kunnen opleveren. Gezien er ook significant meer toxiciteit is bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. sunitinib is de meerwaarde in deze gunstige subgroep zeer onzeker. De afweging voor behandeling in deze subgroep ligt bij de behandelend arts <sup>[22]</sup>.

## 3 Eindbeoordeling

### 3.1 Bespreking relevante aspecten

Voor de combinatiebehandeling met lenvatinib + pembrolizumab werd in een direct vergelijkende studie een statistisch significante verbetering in OS en PFS gevonden t.o.v. sunitinib. Deze resultaten voldoen aan de grens voor een klinisch relevant effect voor een palliatieve behandeling zoals opgesteld door de cieBOM in de PASKWIL-criteria. Op basis van indirect bewijs werden op de OS geen statistisch significante verschillen in effectiviteit gevonden in vergelijking met de reeds beschikbare combinatiebehandelingen. Voor de uitkomstmaat PFS werd een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van lenvatinib + pembrolizumab t.o.v. axitinib + pembrolizumab en nivolumab + ipilimumab, deze verschillen voldeden aan de PASKWIL-criteria. Het verschil in PFS met cabozantinib + nivolumab was niet statistisch significant.

De kwaliteit van leven verschilde voor lenvatinib + pembrolizumab en de overige combinatiebehandelingen niet statistisch significant t.o.v. sunitinib. Door verschillen in meetmethoden was er geen indirecte vergelijking tussen lenvatinib + pembrolizumab en de overige combinatiebehandelingen mogelijk.

Qua ongunstige effecten is er bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab een statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevante hogere incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten t.o.v. sunitinib en ten opzichte van nivolumab + ipilimumab. Ook ten opzichte van cabozantinib + nivolumab en axitinib + pembrolizumab werd een numeriek hogere incidentie gerapporteerd, maar deze was niet statistisch significant.

Het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten was bij gebruik van lenvatinib + pembrolizumab gelijkwaardig aan sunitinib en axitinib + pembrolizumab. In vergelijking met cabozantinib + nivolumab was het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten statistisch significant hoger dan bij lenvatinib + pembrolizumab. In vergelijking met nivolumab + ipilimumab was het percentage stakers als gevolg van interventie-gerelateerde ongunstige effecten statistisch significant lager dan bij lenvatinib + pembrolizumab.

Aanvullend lijkt lenvatinib + pembrolizumab ten opzichte van de overige combinatiebehandelingen een verbetering op de PFS op te leveren, maar gaat dit gepaard met meer toxiciteit. Deze verschillen in effectiviteit en veiligheid tussen de eerstelijnsbehandelingen bij gevorderd niercelcarcinoom zullen dan ook meewegen in de keuze van de behandeling voor een individuele patiënt.

### 3.2 Eindconclusie

Op basis van de verbetering in algehele overleving t.o.v. sunitinib en de gelijkwaardige algehele overleving ten opzichte van de overige combinatiebehandelingen concludeert het Zorginstituut dat lenvatinib + pembrolizumab bij eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Lenvatinib + pembrolizumab heeft een meerwaarde ten opzichte van sunitinib (alle IMDC-risicoscores) en een gelijke waarde ten opzichte van cabozantinib + nivolumab, axitinib + pembrolizumab (alle IMDC-risicoscores) en nivolumab + ipilimumab (intermediaire of ongunstige IMDC-risicoscore).



## Literatuur

1. EMA/CBG (2022). Samenvatting van de Productkenmerken lenvatinib (Kisplicx®). from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplicx-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplicx-epar-product-information_nl.pdf).
2. kanker.nl (2023). Nierkanker. from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker>.
3. iKNL (2019). NKR cijfers. from <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
4. iKNL (2020). Uitgezaaide kanker in beeld. from <https://iknl.nl/uitgezaaide-kanker>.
5. iKNL (2022). Richtlijn Niercelcarcinoom. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/niercelcarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/niercelcarcinoom_-_korte_beschrijving.html).
6. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32: 1511-9.
7. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* 2022; 82: 399-410.
8. Commissie BOM (2022). CieBOM advies - Eerstelijns combinatiebehandeling met lenvatinib en pembrolizumab bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. from <https://www.nvmo.org/bom/eerstelijns-combinatiebehandeling-met-lenvatinib-en-pembrolizumab-bij-het-gemetastaseerd-heldercellig-niercelcarcinoom/>.
9. CieBOM (2016). PASKWIL-criteria. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
10. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1289-300.
11. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, et al. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2022; 37: 14-26.
12. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 829-41.
13. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 888-98.
14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-27.
15. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1563-73.
16. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-90.
17. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, 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* 2020; 5: e001079.
18. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus

- pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 768-80.
19. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 292-303.
  20. Bedke J, Rini BI, Plimack ER, et al. Health-related Quality of Life Analysis from KEYNOTE-426: Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2022; 82: 427-39.
  21. EMA (2021). EPAR Assessment report Kisplyx INN - lenvatinib. from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_nl.pdf).
  22. Richtlijncommissie Niercelcarcinoom (2022). De opties voor eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd RCC. from <https://www.nvmo.org/bom/de-opties-voor-eerstelijnsbehandeling-bij-gemetastaseerd-rcc/?meta>.



Zorginstituut Nederland

*Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden budgetimpactanalyse van 10 mei 2023, waarin de prijzen zijn gecorrigeerd naar apotheek inkoop prijs (AIP)*

## Budgetimpactanalyse van lenvatinib (Kispilyx®) in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC)

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 2 augustus 2023

Status Definitief



## Colofon

|                |  |
|----------------|--|
| Zaaknummer     | 2022026098   |
| Volgnummer     | 2022049334   |
| Contactpersoon | Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris<br>Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen<br>(WAR-CG)<br>MdeVries@zinl.nl |
| Auteur(s)      | Mevr. dr. S.M.C. (Sylvia) Vijgen   |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket   |
| Fabrikant      | Eisai B.V  |



## Inhoud

### **Colofon—1**

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—5</b>            |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—5    |
| 1.2      | Plaats in behandelalgoritme—5 |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten—7</b>       |
| 2.1      | Aantal patiënten—7            |
| 2.2      | Substitutie—8                 |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar—9 |
| 2.4      | Aannames—11                   |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpactanalyse—13</b> |
| <b>4</b> | <b>Conclusie—17</b>           |
| <b>5</b> | <b>Referenties—19</b>         |



# 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor lenvatinib + pembrolizumab (Kispplx® + Keytruda®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Er wordt uitgegaan van de patiëntenpopulatie waarvoor Zorginstituut Nederland heeft vastgesteld dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

Het Zorginstituut concludeert in het Farmacotherapeutisch (FT) rapport dat lenvatinib in combinatie met pembrolizumab als eerstelijns behandeling van volwassen patiënten met RCC voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Lenvatinib + pembrolizumab heeft een meerwaarde ten opzichte van sunitinib (alle IMDC-risicoscores) en een gelijke waarde ten opzichte van cabozantinib + nivolumab, axitinib + pembrolizumab (alle IMDC-risicoscores) en nivolumab + ipilimumab (intermediaire of ongunstige IMDC-risicoscore).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Lenvatinib (Kispplx®) in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC).<sup>[1]</sup> In dit rapport wordt de budgetimpact van deze indicatie geanalyseerd. In deze populatie is lenvatinib (Kispplx®) ook in combinatie met everolimus geïndiceerd na een eerdere behandeling gericht op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Lenvatinib is daarnaast onder de merknaam Lenvima® geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van gevorderde stadia van radioactief jodium refractair, gedifferentieerd schildkliercarcinoom en hepatocellulair carcinoom. Lenvima® is tevens geregistreerd in combinatie met pembrolizumab voor de behandeling van gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom.

## 1.2 Plaats in behandelalgoritme

In de afgelopen jaren zijn er meerdere nieuwe therapeutische opties beschikbaar gekomen voor de eerstelijnsbehandeling van RCC. De Nederlandse richtlijn niercelcarcinoom (RCC) is in juli 2021 geactualiseerd.<sup>[2]</sup> De aanbevelingen uit de richtlijn zijn per risicoprofiel aangegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Eerstelijns RCC behandelopties volgens de Nederlandse richtlijn Niercelcarcinoom (2021)**

| Type RCC     | Risico categorie         | Standaardbehandeling     | Alternatief bij contra-indicatie voor immuuntherapie |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Heldercellig | Gunstig                  | TKI-monotherapie         |  |
|              |                          | pembrolizumab + axitinib |  |
|              |                          | cabozantinib + nivolumab |  |
|              | Intermediair & ongunstig | pembrolizumab + axitinib | sunitinib  |
|              |                          | cabozantinib + nivolumab | pazopanib  |
|              |                          | ipilimumab + nivolumab   | cabozantinib   |

De geregistreerde indicatie van de combinatietherapie lenvatinib + pembrolizumab

specificeert niet naar een bepaalde prognose categorie (gunstig, intermediair, ongunstig).<sup>[1]</sup> De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) heeft een advies uitgebracht over de eerstelijns combinatiebehandeling met lenvatinib en pembrolizumab bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Zij concluderen op basis van de Hazard Ratio (HR) voor progressie of overlijden (PFS): 0,39 [95% BI: 0,32-0,49] dat lenvatinib + pembrolizumab voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Volgens cijfers van IKNL was in 2019 de incidentie van RCC in Nederland 2.729 patiënten per jaar.<sup>[4]</sup> Bij diagnose heeft 58% van de patiënten met RCC stadium I, 9% stadium II, 14% stadium III en 19% stadium IV.<sup>[5]</sup> Daarmee zijn er in jaar 1 van de BIA 519 (2.729\*19%) patiënten die worden gediagnosticeerd met RCC (stadium IV). Daarnaast zijn er patiënten uit stadium I, II en III die metastasen zullen ontwikkelen. In lijn met de berekeningen in de BIA van cabozantinib + nivolumab voor dezelfde indicatie, wordt ervan uitgegaan dat van de patiënten die gediagnosticeerd worden met stadium 1 RCC, stadium 2 RCC en stadium 3 RCC respectievelijk 7%, 14% en 60% metastasen ontwikkelen (Tabel 2).<sup>[6]</sup> Het totale aantal patiënten met gevorderd of gemetastaseerd RCC in jaar 1 wordt geschat op 893 (Tabel 2).

Van de patiënten met RCC heeft ongeveer 75-80% heldercellig RCC.<sup>[2]</sup> In lijn met de inclusie criteria van de CLEAR registratiestudie wordt aangenomen dat alleen patiënten met heldercellig gevorderd RCC in aanmerking komen voor behandeling, wat neer komt op 714 patiënten (80% van 893) in jaar 1 (Tabel 2).<sup>[7]</sup>

In lijn met eerder opgestelde BIAs voor dezelfde indicatie wordt aangenomen dat 70% van de Nederlandse patiënten een intermediaire of ongunstige prognose heeft.<sup>[6,8,9]</sup> Hiervan komt 10% niet in aanmerking voor behandeling vanwege een hoge leeftijd of co-morbiditeit.<sup>[6,8,9]</sup> Van de patiënten met een gunstige prognose (30%) zal 50% niet worden behandeld in de eerste jaren vanwege het *wait-and-see* beleid.<sup>[6,8,9]</sup>

Dit brengt het totale aantal patiënten met gevorderd of gemetastaseerd RCC dat in aanmerking komt voor behandeling op 557 (Tabel 2).

In de berekeningen voor jaar 2 en jaar 3 wordt uitgegaan van een toename van de incidentie van 3% per jaar. In jaar 2 en jaar 3 zullen dan respectievelijk 2.811 en 2.895 patiënten met RCC worden gediagnosticeerd (Tabel 2).<sup>[4]</sup>

De aannames en berekeningen in Tabel 2 zijn door de registratiehouder voorgelegd aan drie Nederlandse klinische experts en zij gaven aan zich te kunnen vinden in de aantallen. Deze experts geven aan het lastig te vinden het marktaandeel van lenvatinib + pembrolizumab in te schatten. Een van hen vindt dat voornamelijk lastig vanwege de hoge toxiciteit die werd gezien in de CLEAR registratiestudie. Een van de experts gaf op basis hiervan aan geen meerwaarde te zien voor behandeling van patiënten met een goede prognose en deze combinatie alleen in te zetten bij patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose.

In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van het geschatte aantal patiënten met RCC dat in jaar 1 t/m 3 in aanmerking komt voor behandeling.

**Tabel 2 Geschatte aantal patiënten met gevorderd of gemetastaseerd RCC dat in aanmerking komt voor behandeling in de eerste lijn**

|                            | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|----------------------------|--------|--------|--------|
| Incidentie RCC             | 2.729  | 2.811  | 2.895  |
| Waarvan fase I (58%)       | 1583   | 1630   | 1679   |
| Waarvan metastaseren (7%)  | 111    | 114    | 118    |
| Waarvan fase II (9%)       | 246    | 253    | 261    |
| Waarvan metastaseren (14%) | 34     | 35     | 36     |
| Waarvan fase III(14%)      | 382    | 394    | 405    |
| Waarvan metastaseren (60%) | 229    | 236    | 243    |

|  |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|
| Waarvan stadium IV (19%)   | 519        | 534        | 550        |
| <b>Totaal aantal RCC</b>   | <b>893</b> | <b>920</b> | <b>947</b> |
| Van welke patiënten met heldercellige RCC (80%)                        | 714        | 736        | 758        |
| Waarvan intermediaire of ongunstige prognose (70%)                     | 500        | 515        | 530        |
| <b>Waarvan in aanmerking voor behandeling (90%)</b>                    | <b>450</b> | <b>464</b> | <b>477</b> |
| Waarvan gunstige prognose (30%)  | 214        | 221        | 227        |
| <b>Daarvan komen in aanmerking voor behandeling (50%)</b>              | <b>107</b> | <b>110</b> | <b>114</b> |
| <b>Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling</b> | <b>557</b> | <b>574</b> | <b>591</b> |

### Marktpenetratie

Het Zorginstituut heeft voor de aannames rondom de marktpenetratie gebruik gemaakt van de data zoals gebruikt in de BIA van cabozantinib + nivolumab, omdat er geen andere bron beschikbaar is. Destijds is gebruik gemaakt van een marktonderzoek dat betreffende registratiehouder heeft laten doen naar het huidige Nederlandse RCC behandellandschap door IQVIA. Daarbij was geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende prognose categorieën. Het Zorginstituut kan echter geen uitspraak doen over de validiteit van die verkregen data.

Omdat lenvatinib + pembrolizumab bestaat uit een combinatie van een immunotherapie (IO) en een tyrosinekinaseremmer (TKI) wordt verwacht dat bij toetreding tot de markt het een deel van het marktaandeel van de andere al beschikbare combinatiebehandelingen van een TKI + IO (axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab) zal innemen bij markttoegang en dus niet het marktaandeel van ipilimumab + nivolumab wat IO+IO betreft. De registratiehouder gaat ervan uit dat zodra lenvatinib + pembrolizumab op de markt zal komen, het totale marktaandeel van de TKI+IO-combinatiebehandelingen (van axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab en lenvatinib + pembrolizumab) in de eerstelijnssetting naar verwachting 10% in jaar 1 zal bedragen, 15% in jaar 2 en 20% in jaar 3. Dit is in lijn met de aannames die hierover zijn gedaan in de beoordeling van cabozantinib + nivolumab. Ook zijn de schattingen voorgelegd aan de drie eerdergenoemde Nederlandse klinische experts. Alle drie de experts gaven aan zich te kunnen vinden in deze schattingen voor het totale marktaandeel van IO+TKI behandelingen van jaar 1, jaar 2 en jaar 3.

Er dient hierbij opgemerkt te worden dat de voorspelde marktverdeling heel onzeker is, gezien de IO + IO en TKI + IO behandelcombinaties recent zijn toegetreden op de markt (2019, 2020 en 2022)<sup>[6,8,9]</sup> en de herziene Nederlandse richtlijn RCC recent is gepubliceerd (2021).<sup>[2]</sup> In de herziene richtlijn worden de IO + IO en TKI + IO combinaties aanbevolen bij de behandeling van RCC.

## 2.2

### Substitutie

Er wordt substitutie verwacht van axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab, de IO+TKI behandelcombinaties die momenteel al beschikbaar zijn in Nederland. In de BIA van cabozantinib + nivolumab werd destijds verwacht dat het marktaandeel van cabozantinib + nivolumab 10% zou zijn in jaar 1, 15% in jaar 2 en 20% in jaar 3. Op het moment dat lenvatinib + pembrolizumab op de markt komt, zal cabozantinib + nivolumab al enige tijd op de markt zijn. De registratiehouder verwacht dat het gebruik van cabozantinib + nivolumab op dit moment in jaar 1 20% zal zijn en in afwezigheid van lenvatinib + pembrolizumab zou dit marktaandeel naar verwachting stijgen tot 30% in jaar 2. Daarna zou het marktaandeel van cabozantinib + nivolumab volgens de registratiehouder wat langzamer stijgen, naar verwachting tot 32% in jaar 3 (Tabel 3). Het overige



marktaandeel van axitinib + pembrolizumab zou dan, in afwezigheid van lenvatinib + pembrolizumab, 80% zijn in jaar 1, 70% in jaar 2 en 68% in jaar 3 (Tabel 3). De drie Nederlandse klinische experts hadden geen opmerkingen bij de aannames zoals weergegeven in Tabel 3.

Op het moment dat lenvatinib + pembrolizumab op de markt komt, zal deze combinatiebehandeling volgens de registratiehouder marktaandeel overnemen van axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab. De marktaandelen van axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab en lenvatinib + pembrolizumab zijn lastig te voorspellen en uiterst onzeker (Tabel 4) dat bleek ook uit de uiteenlopende reacties van de drie geconsulteerde klinische experts. Op basis van de feedback van de drie klinische experts samen gaat de registratiehouder uit van een verwacht marktaandeel van lenvatinib + pembrolizumab van 5% in jaar 1, 10% in jaar 2 en 20% in jaar 3.

De percentages van axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab in jaar 1, 2 en 3, als weergegeven in Tabel 3, zullen dan met 5%, 10% en 20% dalen in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3 als weergegeven in Tabel 4. In de berekening van de netto budgetimpact van introductie van lenvatinib + pembrolizumab wordt in hoofdstuk 3 gebruik gemaakt van de percentages zoals weergegeven in tabel 5. In jaar 3 wordt 20% van de patiënten behandeld met lenvatinib + pembrolizumab, waarvan voorheen 14% (68% uit tabel 3 minus 54% uit tabel 4) met axitinib + pembrolizumab werd behandeld en 6% (32% uit tabel 3 minus 26% uit tabel 4) met cabozantinib + nivolumab werd behandeld.

**Tabel 3 IO+TKI marktaandeel zonder lenvatinib + pembrolizumab**

|               | axitinib +<br>pembrolizumab | cabozantinib +<br>nivolumab | Totaal |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Jaar 1</b> | 80%                         | 20%                         | 100%   |
| <b>Jaar 2</b> | 70%                         | 30%                         | 100%   |
| <b>Jaar 3</b> | 68%                         | 32%                         | 100%   |

**Tabel 4 IO+TKI marktaandeel met lenvatinib + pembrolizumab**

|               | axitinib +<br>pembrolizumab | cabozantinib +<br>nivolumab | lenvatinib +<br>pembrolizumab | Totaal |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|
| <b>Jaar 1</b> | 76%                         | 19%                         | 5%                            | 100%   |
| <b>Jaar 2</b> | 63%                         | 27%                         | 10%                           | 100%   |
| <b>Jaar 3</b> | 54%                         | 26%                         | 20%                           | 100%   |

**Tabel 5. Marktverdeling na introductie lenvatinib + pembrolizumab**

|   | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|---|--------|--------|--------|
| lenvatinib + pembrolizumab                      | 5%     | 10%    | 20%    |
| Waarvan substitutie axitinib +<br>pembrolizumab | 4%     | 7%     | 14%    |
| Waarvan substitutie<br>cabozantinib + nivolumab | 1%     | 3%     | 6%     |

### 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Het Zorginstituut geeft de voorkeur aan rekenen met de gemiddelde behandelduur. In de BIA van cabozantinib + nivolumab is destijds echter gerekend met de mediane behandelduur omdat de gemiddelde behandelduur van axitinib + pembrolizumab niet beschikbaar was. Verder bleek de mediane en gemiddelde behandelduur niet te verschillen. Er is daarom besloten ook in deze BIA uit te gaan van de mediane behandelduur van de drie combinatiebehandelingen.

*Lenvatinib + pembrolizumab*

Lenvatinib wordt dagelijks toegediend in een dosering van 20 mg. De AIP per capsule van 10 mg is € 59,33 wat resulteert in een dagelijkse kostprijs van € 118,66. In de CLEAR-studie was de mediane behandelduur met lenvatinib 11,8 maanden. Dit komt neer op gemiddeld 717 tabletten van 10 mg per patiënt. Pembrolizumab wordt om de 3 weken intraveneus toegediend in een dosering van 200 mg. De apotheek aankoopprijs (AIP) per 100 mg flacon is € 2.624,36. In de CLEAR-studie was de mediane behandelduur van pembrolizumab 11,1 maanden, wat neerkomt op een gemiddelde van 16 toedieningen van 200 mg pembrolizumab per patiënt. De totale kosten per patiënt van behandeling met lenvatinib + pembrolizumab staan beschreven in Tabel 6.

*Axitinib + pembrolizumab*

Axitinib wordt toegediend in een dosis van 5 mg tweemaal daags. De AIP per tablet van 5 mg is €63,10. In de KEYNOTE-426 studie was de mediane behandelduur van axitinib 9,6 maanden. Dit komt neer op gemiddeld 584 tabletten van 5 mg per patiënt. Pembrolizumab wordt om de 3 weken intraveneus toegediend in een dosis van 200 mg. AIP per injectieflacon van 100 mg is € 2.624,36. In de KEYNOTE-426-studie was de mediane behandelduur van pembrolizumab 9,2 maanden, wat overeenkomt met een gemiddelde van 13 toedieningen van 200 mg pembrolizumab per patiënt. De totale kosten per patiënt van de behandeling met axitinib + pembrolizumab zijn weergegeven in tabel 6.

*Cabozantinib + nivolumab*

Cabozantinib wordt dagelijks toegediend in een dosering van 40 mg. De AIP per tablet van 40 mg is € 158,33. In de Checkmate-9ER-studie was de mediane behandelduur van cabozantinib 13,8 maanden. Dit komt neer op 420 tabletten per patiënt. Nivolumab wordt elke 2 weken intraveneus toegediend in een dosering van 240 mg. De AIP per injectieflacon van 240 mg is € 2.430,15. In de studie Checkmate-9ER was de mediane behandelduur voor nivolumab 13,2 maanden. Dit komt overeen met 28 toedieningen van 240 mg nivolumab per patiënt. De totale kosten per patiënt van cabozantinib + nivolumab staan weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6 Kosten per patiënt voor toepassing van lenvatinib+pembrolizumab (LEN+PEM), cabozantinib +nivolumab (CABO+NIVO) en axitinib + pembrolizumab (AXI+PEM) voor de eerstelijnsbehandeling van RCC bij volwassenen**

|   | PEM                   | LEN                          | PEM                    | AXI                         | CABO                          | NIVO                   |
|---|-----------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Dosering                                  | 200mg elke 3 weken    | 20mg per dag                 | 200mg elke 3 weken     | 5mg tweemaal daags          | 40mg per dag                  | 240mg elke 2 weken     |
| Mediane duur van de behandeling (maanden) | 11,1                  | 11,8                         | 9,2                    | 9,6                         | 13,8                          | 13,2                   |
|   | -16 x 200 mg infusies | - 717 x 10 mg tabletten      | - 13 x 200 mg infusies | - 584 x 5 mg tabletten      | - 420 x 40 mg tabletten       | - 28 x 240 mg infusies |
| Kosten per eenheid                        | € 2.624,36 per 100 mg | € 59,33 per tablet van 10 mg | € 2.624,36 per 100 mg  | € 63,10 per tablet van 5 mg | € 158,33 per tablet van 40 mg | € 2.430,15 per 240 mg  |
| Totale kosten                             | € 83.979,52           | € 42.542                     | € 68.233,36            | € 36.850,40                 | € 66.498,60                   | € 68.044,20            |

|   |                     |                     |                     |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| Totale kosten van de combinatie per patiënt | <b>€ 126.521,52</b> | <b>€ 105.083,76</b> | <b>€ 134.542,80</b> |
| Kosten per maand per patiënt                | € 11.170,98         | € 11.255,25         | € 9.973,60          |

## 2.4

### Aannames

De berekeningen berusten op de volgende aannames:

- De incidentie van RCC neemt toe met 3% per jaar.
- Ongeveer 70% van de Nederlandse RCC-patiënten heeft een intermediair- of ongunstige prognose, waarvan 90% in aanmerking komt voor behandeling.
- 50% van de patiënten met een gunstige risicoprognose komt in aanmerking voor behandeling.
- Therapietrouw is 100%
- De relatieve dosisintensiteit (RDI) is 100%, daar er geen RDI data beschikbaar zijn van cabozantinib + nivolumab.
- Halverwege het jaar (maand 6) worden nieuwe patiënten opgenomen. In werkelijkheid komen patiënten in aanmerking voor behandeling verspreid over het jaar, en niet allemaal aan het begin van een nieuw jaar.
- Gevalideerd door 3 Nederlandse RCC experts: Het totale marktaandeel van de IO+TKI behandelcombinaties is 10% in het eerste jaar, 15% in het tweede jaar en 20% in het derde jaar.
- Gebaseerd op de feedback van 3 Nederlandse RCC experts: Het marktaandeel van lenvatinib + pembrolizumab bedraagt 5% in het eerste jaar, 10% in het tweede jaar en 20% in het derde jaar van het totale IO+TKI-marktaandeel. Lenvatinib + pembrolizumab neemt een deel van het marktaandeel in van axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab.

De mediane behandelduur wordt gebruikt voor de berekening van de kosten van de geneesmiddelen, omdat er alleen data van de mediane behandelduur gerapporteerd en gepubliceerd zijn voor de vergelijkende behandeling axitinib + pembrolizumab. Echter lijken de mediane en gemiddelde behandelduur van lenvatinib + pembrolizumab niet veel te verschillen, en dat is ook het geval voor cabozantinib + nivolumab.



### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer lenvatinib + pembrolizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van RCC bij volwassenen ongeacht prognose. Verder staat in deze tabel een overzicht van de totale budgetimpact wanneer patiënten worden behandeld met pembrolizumab + axitinib of cabozantinib + nivolumab (substitutie). Verder beschrijft Tabel 7 de meerkosten van lenvatinib + pembrolizumab voor het farmaciebudget.

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.



**Tabel 7 Raming van de totale kosten van de toevoeging van lenvatinib + pembrolizumab aan het eerstelijns behandelarsenaal van RCC patiënten ongeacht prognose**

| Jaar | Cohort      | Maanden LEN      | Maanden PEM (van LEN+PEM) | Maanden AXI      | Maanden PEM (van AXI+PEM) | Maanden CABO     | Maanden NIVO     | Markt penetratie | Aantal patiënten | Kosten LEN+PEM | Kosten AXI+PEM | Kosten CABO+NIVO | Totale kosten/jaar LEN+PEM | Totale kosten/jaar AXI+PEM | Totale kosten/jaar CABO+NIVO | Meerkosten LEN+PEM (na substitutie AXI+PEM en CABO+NIVO) |
|------|-------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|--|
| 1    | 1           | 6 <sup>a</sup>   | 6 <sup>a</sup>            | 6 <sup>a</sup>   | 6 <sup>a</sup>            | 6 <sup>a</sup>   | 6 <sup>a</sup>   | 10%*5%           | 3                | € 201.078      | €135.063       | €59.842          | €201.078                   | €135.063                   | €59.842                      | €6.173   |
| 2    | 1 (vervolg) | 5,8 <sup>b</sup> | 5,1 <sup>c</sup>          | 3,6 <sup>d</sup> | 3,2 <sup>e</sup>          | 7,8 <sup>f</sup> | 7,2 <sup>g</sup> |                  | 3                | €178.487       | €75.105        | €74.701          |                            |                            |                              |  |
| 2    | 2           | 6                | 6                         | 6                | 6                         | 6                | 6                | 15%*10%          | 9                | €603.233       | €405.189       | €179.525         | €781.720                   | €480.294                   | €254.226                     | €47.200  |
| 3    | 2 (vervolg) | 5,8              | 5,1                       | 3,6              | 3,2                       | 7,8              | 7,2              |                  | 9                | €535.461       | €225.314       | €224.104         |                            |                            |                              |  |
| 3    | 3           | 6                | 6                         | 6                | 6                         | 6                | 6                | 20%*20%          | 24               | €1.608.621     | €1.080.504     | €478.733         | €2.144.082                 | €1.305.818                 | €702.837                     | €135.427   |

<sup>a</sup>: Alle incidente patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling

<sup>b</sup> De 11,8 maanden durende behandeling van LEN van cohort 1 bij combinatiebehandeling met LEN + PEM eindigt in jaar 2

<sup>c</sup> De 11,1 maanden durende behandeling van PEM van cohort 1 bij combinatiebehandeling met LEN + PEM eindigt in jaar 2

<sup>d</sup> De 9,6 maanden durende behandeling van AXI van cohort 1 bij combinatiebehandeling met AXI+PEM eindigt in jaar 2

<sup>e</sup> De 9,2 maanden durende behandeling van PEM van cohort 1 bij combinatiebehandeling met AXI+PEM eindigt in jaar 2

<sup>f</sup> De 13,8 maanden durende behandeling van CABO van cohort 1 bij combinatiebehandeling met CABO+NIVO eindigt in jaar 2

<sup>g</sup> De 13,2 maanden durende behandeling van NIVO van cohort 1 bij combinatiebehandeling met CABO+NIVO eindigt in jaar 2





## 4 Conclusie

Eerstelijns behandeling met lenvatinib + pembrolizumab bij gevorderd RCC kost circa €126.522 per patiënt per jaar. De totale kosten van lenvatinib + pembrolizumab bedragen €2,1 miljoen in het derde jaar na markttoelating bij RCC patiënten ongeacht prognose. De introductie van lenvatinib + pembrolizumab tot de markt gaat gepaard met meerkosten van circa €135.000 in het derde jaar na substitutie van behandeling met axitinib + pembrolizumab en cabozantinib + nivolumab. Bij deze schattingen zijn geen toedieningskosten meegenomen.

In deze BIA is er onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met lenvatinib + pembrolizumab behandeld zal gaan worden, de huidige marktverdeling van de behandelingsopties in gevorderd RCC, de marktpenetratie van lenvatinib + pembrolizumab, de behandelduur van lenvatinib + pembrolizumab en van de vergelijkende behandelingen.



## 5 Referenties

1. EMA SmPC Kispalyx. 2022.
2. IKNL. Richtlijn Niercelcarcinoom. Geraadpleegd op 20-4-2022 via [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/niercelcarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/niercelcarcinoom_-_korte_beschrijving.html)
3. NVMO. CieBOM Advies. Eerstelijns combinatiebehandeling met lenvatinib en pembrolizumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom
4. IKNL. Cijfers over kanker. Geraadpleegd op 2-11-2022 via NKR Cijfers (iknl.nl)
5. IKNL. Cijfers over kanker. Geraadpleegd op 22-8-2022 via NKR Cijfers (iknl.nl)
6. Pakketadvies cabozantinib in combinatie met nivolumab (Cabometyx®/Opdivo®), Niercelcarcinoom. Zorginstituut NL, 14-03-2022.
7. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab of Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384: 1289-1300
8. Pakketadvies avelumab in combinatie met axitinib (Bavencio® en Inlyta®). Niercelcarcinoom. Zorginstituut NL, 31-03-2020.
9. Pakketadvies ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®). Niercelcarcinoom. Zorginstituut NL, 26-03-2019.