



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023020959

Datum 6 juli 2023
Betreft Pakketadvies lenvatinib (Lenvima®) 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.J.S. de Vries
T +31611048980

Onze referentie

2023020959

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van lenvatinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Lenvatinib voldoet bij de hierboven genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Het Zorginstituut adviseert u daarom om lenvatinib (Lenvima®) voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket. Daarbij is een prijskorting van tenminste 65% aangewezen.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

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. Het Zorginstituut heeft lenvatinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de budgetimpact en de kosteneffectiviteit; en door de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke weging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

Lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab is onderzocht bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom in Study 309/KEYNOTE-775. In deze studie werd de behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab direct vergeleken met chemotherapie naar keuze van de behandelend arts (doxorubicine of paclitaxel). De patiënten in de studie hadden een leeftijd tussen de 32 en 86 jaar met een mediane leeftijd van 64 jaar. De mediane algehele overleving (OS) nam bij gebruik van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab klinisch relevant toe met 6,9 maanden (HR: 0,62 (95% BI: 0,51; 0,75) ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de behandelend arts. Tevens had de behandeling een klinisch relevant effect op de progressievrije overleving (PFS). Het absolute verschil in mediane PFS was 3,4 maanden (HR: 0,56 (95% BI: 0,47; 0,66). Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Wel resulteert de behandeling waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van zowel de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten als het percentage stakers ten gevolg van ongunstige effecten. Echter, in relatie tot de ernst van de ziekte (levensbedreigend) en het effect dat met de behandeling wordt bereikt acht het Zorginstituut de ongunstige effecten van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab acceptabel. De meerwaarde van de behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij de genoemde indicatie is enkel voldoende aangetoond voor patiënten met ECOG status 0-1. Er is onzekerheid over de contributie van de individuele componenten van de combinatietherapie omdat er geen directe vergelijking beschikbaar is tussen de combinatietherapie en de monotherapieën van lenvatinib en pembrolizumab. Het is hierdoor onduidelijk in welke mate het gunstige effect ten opzichte van chemotherapie gevolg is van het synergetische effect van de combinatietherapie, of gevolg is van de contributie van één van de twee componenten.

Concluderend voldoet lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij de genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met ECOG status 0 of 1 en heeft een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling met chemotherapie.

Budgetimpactanalyse

Jaarlijks worden ruim 2.000 nieuwe gevallen van endometriumcarcinoom (EC) gediagnosticeerd. Het Zorginstituut schat in dat 105 patiënten per jaar voor de genoemde indicatie worden behandeld met lenvatinib + pembrolizumab in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten van een behandeling zijn circa € 114.000 per patiënt, voor een gemiddelde behandelduur van circa 10 maanden. De toepassing van lenvatinib + pembrolizumab voor de genoemde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten geraamd op € 11 miljoen in het derde jaar na marktoelating. Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met lenvatinib + pembrolizumab behandeld zal gaan worden. Onduidelijk is hoeveel patiënten recidiveren of een hoog-risico hebben op uitzaaiingen bij ziekteprogressie na platinumbevattende behandelingen.

Farmaco-economische analyse

Het Zorginstituut concludeert na de beoordeling van de kosteneffectiviteitsanalyse dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
6 juli 2023

Onze referentie
2023020959

en geschikt voor besluitvorming. Uit scenarioanalyses blijkt dat de aanname van de registratiehouder over het levenslang aanhouden van het behandelings-effect een grote impact heeft op de resultaten. Het Zorginstituut verwacht dat het effect na staken van de behandeling na verloop van tijd zal afnemen (dit heet *treatment waning*). Er is grote onzekerheid hoe lang het in de studie geobserveerde behandelings-effect aanhoudt.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
6 juli 2023

Onze referentie
2023020959

Vanwege de onzekerheden rondom het toepassen van *treatment waning* kiest het Zorginstituut ervoor om twee scenario's te presenteren in de eindconclusie van de wetenschappelijke wegging:

Scenario a) waarin lenvatinib + pembrolizumab niet als vervolgbehandelingsoptie is meegenomen in de chemotherapie-arm. Dit scenario zou het meest realistisch zijn wanneer er voldoende evidence is voor een levenslang behandelings-effect. Dit scenario resulteert in een ICER van €124.700 per QALY waarbij de prijskorting minstens 40% moeten zijn om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

Scenario b) waarin scenario a) wordt gecombineerd met afname in het behandelings-effect (*treatment waning*) vanaf jaar 5 na start van de behandeling. Dit scenario resulteert in een ICER van €197.645 per QALY waarbij de prijskorting minstens 65% moeten zijn om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 per QALY uit te komen.

Ten tijde van het schrijven van dit advies zijn er OS en PFS data tot 2,5 jaar na het starten van de behandeling met lenvatinib + pembrolizumab beschikbaar. Er is momenteel geen bewijs voor het levenslang aanhouden van het behandelings-effect van lenvatinib + pembrolizumab na staken van de behandeling bij dit ziektebeeld. Scenario B wordt daardoor momenteel als hoofdsce­nario gezien. Scenario A is een alternatief wanneer er wel bewijs is voor het levenslang aanhouden van het behandelings-effect.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab op te nemen in het basispakket voor de bovengenoemde indicatie. Op basis van de ICER waarin rekening wordt gehouden met het feit dat er momenteel geen bewijs is voor een levenslang behandelings-effect, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 65% aangewezen. Er is 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,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) bij gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 12 mei 2023 gesproken over de vraag of lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

De patiëntenorganisaties Stichting Olijf en de Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) hebben gezamenlijk gebruik van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder een samenvatting.

"Jaarlijks overlijden 550 Nederlandse vrouwen aan endometriumcarcinoom. De huidige behandeling met chemotherapie slaat slechts bij 14% aan en het effect is beperkt. De combinatiebehandeling slaat bij 31,9% van de vrouwen aan en leidt tot een extra overleving van 7 maanden. Dit is een belangrijke verbetering voor deze patiënten. Prijsonderhandeling is op zijn plaats. De benodigde prijsreductie van 65% die het Zorginstituut heeft berekend, is voor beide middelen tezamen. Voor pembrolizumab is echter al een prijsarrangement afgesproken. Er zijn nog middelen voor deze patiënten in onderzoek, maar het is onzeker of deze middelen daadwerkelijk de markt gaan bereiken en dat zou daarom geen argument voor een lagere prijs mogen zijn."

De fabrikant Eisai heeft ook gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder een samenvatting.

"De fabrikant licht toe dat zij zich richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen die meerwaarde bieden aan patiënten en een unmet medical need vervullen. Lenvatinib is hiervan een voorbeeld omdat de huidige behandelopties niet effectief zijn en het overlevingsperspectief slecht. Ter overbrugging van de sluisprocedure heeft de fabrikant het middel kosteloos beschikbaar gesteld. De fabrikant licht toe dat zij zich niet kan vinden in de gekozen kosteneffectiviteitsscenario's van het Zorginstituut. Zij acht het scenario met een ICER van €111.674 per QALY het meest realistisch. De fabrikant is bereid om over de prijs te onderhandelen om deze behandelingsoptie zo snel beschikbaar te maken."

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- De combinatiebehandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De combinatie leidt tot een overlevingswinst van ongeveer 7 maanden.
- Het betreft een aandoening met een hoge ziektelast.
- Er is sprake van een ongunstige kosteneffectiviteit. Er zijn door het Zorginstituut twee scenario's gerapporteerd. In scenario A wordt uitgegaan van een effect dat levenslang aanhoudt. Dit scenario resulteert in een ICER van €124.700 per QALY waarbij de prijskorting minstens 40% moeten zijn om onder de maximale referentiewaarde van

€80.000 per QALY uit te komen. In scenario B wordt rekening gehouden met een afname in het behandelingseffect (treatment waning). Dit scenario resulteert in een ICER van €197.645 per QALY, waarbij de prijskorting minstens 65% moet zijn om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 per QALY uit te komen. Deze maximale referentiewaarde is van toepassing bij aandoeningen met een hoge ziektelast. De willingness to pay kan echter onder en in exceptionele gevallen boven deze referentiewaarde uitkomen op basis van argumenten anders dan de ziektelast.

- Voor pembrolizumab loopt een financieel arrangement dat 1 januari 2024 afloopt. Omdat de onderhandelde prijs vertrouwelijk is, is bij bepaling van de kosteneffectiviteit en de benodigde prijsreductie uitgegaan van de openbare lijstprijzen. De commissie kan om die reden niet aangeven wat de prijsreductie voor lenvatinib zou moeten zijn. Uiteraard dient het ministerie hiermee rekening te houden.
- Lenvatinib is reeds beschikbaar voor meerdere indicaties, waardoor een deel van de ontwikkelkosten waarschijnlijk reeds (deels) zijn terugverdiend.
- Daarnaast loopt er nog onderzoek naar lenvatinib voor eerstelijnsbehandeling bij gevorderd endometriumcarcinoom en andere oncologische indicaties.
- Ook lopen er nog onderzoeken met andere middelen bij de indicatie endometriumcarcinoom.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten meegewogen:

- Het komt bij oncologische aandoeningen niet vaak voor dat een winst in overleving wordt aangetoond. Een overlevingswinst van zeven maanden is van waarde voor deze patiëntengroep met een hoge ziektelast.
- Omdat er onzekerheid bestaat over hoe lang het behandelingseffect aanhoudt, is de commissie van mening dat van het conservatieve kosteneffectiviteitsscenario (scenario B) uit moet worden gegaan.
- Voor het overgrote deel van de patiënten is chemotherapie de enige behandeloptie. Echter, sinds kort wordt nivolumab vergoed voor een subgroep van vrouwen met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom, namelijk indien vrouwen microsatelliet instabiliteit (MSI) positief zijn. Dit betreft ongeveer 15% van de vrouwen met deze indicatie. Hoewel voor deze subgroep dus een alternatieve behandeling beschikbaar is, is de commissie van mening dat dat in dit geval geen reden is om een hogere prijsreductie te adviseren. Het betreft slechts een subgroep en er heeft ook geen onderzoek plaatsgevonden waarin beide behandelingen zijn vergeleken. De commissie vindt het wel van belang dat er gepast gebruik afspraken worden gemaakt met de beroepsgroep waarin wordt opgenomen welke behandeling bij welke subgroep van patiënten is aangewezen.
- Hoewel er een theoretische onderbouwing bestaat waarom de combinatie van middelen van toegevoegde waarde zou zijn, is het de vraag de (kosten)effectiviteit zou zijn geweest van monotherapie met één van beide middelen. We weten nu niet of bijvoorbeeld lenvatinib monotherapie een betere kosteneffectiviteit zou hebben dan de (duurdere) combinatietherapie die nu is beoordeeld.

Advies

Alles wegende is de commissie positief over het gevonden effect op overleving voor deze aandoening met een hoge ziektelast. De commissie is dan ook van mening dat deze combinatiebehandeling snel beschikbaar zou moeten komen voor deze vrouwen, maar niet tegen de gevraagde prijs. Kijkend naar de kosteneffectiviteit is een prijsreductie van minimaal 65% benodigd om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling. De commissie merkt op dat het naast pembrolizumab ook bij lenvatinib gaat om een indicatie uitbreiding, wat het advies om *minimaal* een prijsreductie van 65% te behalen onderstreept. Hierbij merkt de commissie op dat deze prijsreductie is gebaseerd op de openbare lijstprijs van pembrolizumab. Afhankelijk van de vertrouwelijk onderhandelde prijs, ligt de werkelijk benodigde prijsreductie van lenvatinib lager. Ook adviseert de commissie er bij de onderhandeling bij het type afspraken rekening mee te houden dat er mogelijk andere

middelen voor deze aandoening aan zitten te komen en ook de inzet van de combinatiebehandeling in een eerdere behandellijn op dit moment wordt onderzocht. Tot slot adviseert de commissie om gepast gebruik afspraken op te stellen met de beroepsgroep over de inzet van deze combinatietherapie en nivolumab voor een subgroep van deze vrouwen.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport van lenvatinib
(Lenvima®) in combinatie met
pembrolizumab bij de behandeling van
gevorderd of recidiverend
endometriumcarcinoom (EC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 25 april 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022026097
Volgnummer	2022045152
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 29

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel^[25] 41

Bijlage 6: Samenvatting van resultaten uit studies van chemotherapie, monotherapie van lenvatinib en pembrolizumab, combinatietherapieën patiënten met gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom met progressie tijdens of na eerdere chemotherapie ^[26] 43

Bijlage 7: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 8: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
dMMR	Proficient MMR
EC	Endometriumcarcinoom
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
ESMO	European Society of Medical Oncology
FGF	Fibroblast growth factor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LS	Kleinste kwadranten (least squares)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MMR	Mismatch repair
MSI-L	Lage microsatelliet instabiliteit (microsatellite instability-low)
MSI-H	Hoge microsatelliet instabiliteit (microsatellite instability-high)
MSS	Microsatelliet stabiel (microsatellite stable)
NSMP	Geen specifiek moleculair profiel (no specific molecular profile)
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
ODC	Onafhankelijke datamonitoring commissie
OR	Odds ratio
OS	Algehele overleving
PASKWIL	Palliatief Adjuvant Specifieke bijwerkingen Kwaliteit van leven Impact van behandeling Level of evidence
PD-1	Programmed cell death-1
PDGF	Platelet-derived growth factor
PFS	Progressievrije overleving
POLE-mutatie	Polymerase epsilon-mutatie
PTEN	Fosfatase en tensine homolog (phosphatase and tensin homolog)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TKI	Tyrosine kinase remmer
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is daarbij vergeleken met chemotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De ESMO-richtlijn beveelt lenvatinib + pembrolizumab aan voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Deze plaats in de behandeling komt overeen met de claim van de registratiehouder. De cieBOM spreekt geen voorkeur uit over een vervolgbehandeling na eerdere platinumbevattende behandeling voor deze patiëntgroep, maar geeft aan dat doxorubicine en paclitaxel in de praktijk toegepast worden. De cieBOM heeft in mei 2022 een positief advies gegeven ten aanzien van lenvatinib + pembrolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling.

Lenvatinib + pembrolizumab is bij de genoemde indicatie vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) naar keuze van de behandelende arts in de Study-309/KEYNOTE-775 studie. Op grond van de eerste interimanalyse van deze studie kan worden geconcludeerd dat lenvatinib + pembrolizumab een klinisch relevante verbetering geeft op de progressievrije overleving (PFS) en waarschijnlijk een klinisch relevante verbetering op de algehele overleving (OS) (HR 0,62; 95% BI: 0,51-0,75; $p < 0,001$). Door de hoge informatiefraction (70%) van deze interimanalyse voor OS is het onwaarschijnlijk dat dit effect sterk zal veranderen in volgende analyses.

Lenvatinib + pembrolizumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven hoewel het waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van zowel de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten als het percentage stakers ten gevolg van ongunstige effecten resulteert. Daarentegen is blootstelling-gecorrigeerde incidentie per 100 persoonsmaanden van enkele uitkomstmaten gerelateerd aan ongunstige effecten, in tegenstelling tot de ongecorrigeerde incidentie, lager in de lenvatinib + pembrolizumab-arm dan in de chemotherapie arm. Alles tezamen genomen is er voldoende vertrouwen dat behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving bij patiënten met de voorliggende indicatie. Een waarschijnlijk negatiever bijwerkingenprofiel is daardoor acceptabel.

In de Study-309/KEYNOTE-775 is gestratificeerd op basis van ECOG status. In patiënten met een ECOG status 1 werd een minder uitgesproken effect aangetoond ten opzichte van de patiënten met een ECOG status 0. Dit zou erop kunnen duiden dat het effect minder groot is in patiënten met een hogere ECOG status. Patiënten met een ECOG status >1 zijn niet meegenomen in de studie (exclusie criterium).

Daarom wordt geconcludeerd dat meerwaarde van de behandeling met lenvatinib + pembrolizumab enkel is aangetoond voor patiënten met ECOG status 0-1 bij de voorliggende indicatie.

De contributie van de individuele componenten van de combinatietherapie blijft onbekend. Er is geen directe vergelijking beschikbaar is tussen de combinatietherapie en de monotherapieën van lenvatinib en/of pembrolizumab. Dit maakt dat het onduidelijk is wat de toegevoegde waarde van lenvatinib aan pembrolizumab is.

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voldoet, voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ECOG status 0 of 1 met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling, aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 april 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam:</i> Lenvatinib (Lenvima®) in 4 mg en 10 mg harde capsules in combinatie met pembrolizumab 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.</p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.</p>
<p><i>Claim van de registratiehouder:</i> Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van paclitaxel of doxorubicine bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking kwamen voor curatieve chirurgie of bestraling.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis lenvatinib (Lenvima®) is eenmaal daags 20 mg oraal, in combinatie met pembrolizumab ofwel 200 mg elke 3 weken of 400 mg elke 6 weken, toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie.^[1]</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Lenvima® 4 mg en 10 mg harde capsules: elke harde capsule bevat 4 mg en 10 mg lenvatinib (als mesilaat).^[1] pembrolizumab 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie: één injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pembrolizumab.^[2]</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Lenvatinib is een tyrosine kinase remmer (TKI) die een selectief remmend effect heeft op de kinasewerking van de vascular endothelial growth factor (VEGF)-receptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere pro-angiogenetische en oncogene metabolisme-gerelateerde receptor tyrosine kinases (RTK's) waaronder de fibroblast growth factor (FGF)-receptoren FGFR1, 2, 3 en 4 en de platelet-derived growth factor (PDGF)-receptoren PDGFRα, KIT en RET. Bovendien had lenvatinib selectieve, directe antiproliferatieve activiteit in hepatocellulaire cellijnen die afhankelijk zijn van geactiveerde FGFR-signalerings, wat wordt toegeschreven aan de remming van FGFR-signalerings door lenvatinib. In syngene muis-tumormodellen verminderde lenvatinib tumorgeassocieerde macrofagen, verhoogde het geactiveerde cytotoxische T-cellen en vertoonde het grotere antitumoractiviteit in combinatie met een monoklonaal anti-programmed cell death-1 (PD-1)-antilichaam vergeleken met elk van deze behandelingen alleen.^[1] Pembrolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan de PD-1 receptor en de interactie hiervan met de PD-L1 en PD-L2 liganden blokkeert. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit</p>

waarvan is aangetoond dat het betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen. Pembrolizumab versterkt de T-cel responsen, inclusief de antitumorresponsen, door blokkade van de PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2, die door antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht en mogelijk ook door tumorcellen en andere cellen tot expressie worden gebracht in de tumor micro-omgeving.^[2]

Het anti-angiogene effect van lenvatinib (multi-TKI) in combinatie met het immuunstimulerende effect van pembrolizumab (anti-PD-1) resulteert in een tumormicro-omgeving met een hogere T-celactivering om primaire en verworven resistentie tegen immunotherapie te overwinnen. In preklinische muizen ratmodellen laat PD-1 in combinatie met TKI-remmers een verhoogde antitumoractiviteit zien in vergelijking met de afzonderlijke middelen alleen.^[2]

Bijzonderheden:

De behandeling van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab is in oktober 2021 door de Minister voor Medische Zorg in de sluis geplaatst. Overigens is lenvatinib is onder de merknaam Lenvima® als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd (papillair/folliculair/Hürthlecel-) schildkliercarcinoom (DTC), refractair voor radioactief jodium (RAI) en voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of niet-reseceerbaar hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet eerder een systemische therapie ontvingen. Lenvatinib is naast de indicatie uit dit vergoedingsrapport ook geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom onder de merknaam Kisplyx®, in combinatie met pembrolizumab, als eerstelijnsbehandeling en in combinatie met everolimus, na één eerdere behandeling gericht op de VEGF.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Baarmoederkanker ontwikkelt zich doorgaans uit de binnenste slijmvlieslaag van de baarmoeder, ofwel het endometrium.^[3] Endometriumcarcinoom (EC) is de meest voorkomende gynaecologische tumor in westerse landen en de incidentie neemt toe.^[3, 4]

Classificering

Voorheen werd EC onderverdeeld in twee verschillende types:

- Type 1, of endometroïd, EC is het meest voorkomend en is gerelateerd aan een overmatige oestrogeen stimulatie en obesitas. Vaak worden dit EC voorafgegaan door endometrische hyperplasie.^[5] Relevante moleculaire alteraties in type 1 EC zijn o.a. verlaagd PTEN (phosphatase and tensin homolog) en defect DNA *mismatch repair* (dMMR).^[6, 7] Indien er sprake is van dMMR kan hoge instabiliteit van het genoom plaatsvinden doordat er opstapeling van mismatches, inserties en deleties in herhaalde sequenties (microsatellieten) ontstaan. Dit kenmerk, dat high microsatellite instability (MSI-H) genoemd wordt en een gevolg is van dMMR, komt voor in ongeveer een derde van de type 1 EC, maar komt zelden voor in type 2 EC.^[3, 8] Een carcinoom met een intact DNA *mismatch repair* (MMR) wordt aangeduid als *proficient* MMR (pMMR) en heeft een lage *microsatellite instability* (MSI-L) of is *microsatellite stable* (MSS).^[9]
- Type 2, of non-endometroïd, EC wordt als oestrogeenonafhankelijk beschouwd en komt vaker voor in oudere, niet-obese vrouwen. Het omvat alle non-endometroïd histologische subtypes en zijn doorgaans sereuze (in de buitenste laag van de baarmoeder, ofwel de serosa of het sereuze membraan)

carcinomen.^[8, 10, 11] In type 2 EC zijn mutaties in het TP53 gen relevant.^[12]

De classificering op basis van het type EC is in de loop der tijd geëvolueerd naar een onderverdeling waarbij EC gedifferentieerd wordt op basis van de moleculaire alteraties zoals de bovengenoemde MSI/MMR-status, TP53 of polymerase epsilon (POLE)-mutaties en *no specific molecular profile* (NSMP). Deze verandering is tot stand gekomen door de verwachting dat in de toekomst doelgerichte therapie uit huidige klinische onderzoeken een belangrijke rol zullen hebben in de behandeling van EC. Hoewel specifieke moleculaire alteraties gelieerd zijn aan het type EC, bestaat er heterogeniteit in EC types. Dit leidt ertoe dat er verschillen kunnen zijn in de behaalde effecten in de praktijk op basis van moleculaire alteraties.^[12]

Hiernaast wordt EC onderverdeeld in laag-(graad 1 en 2) of hooggradig (graad 3) EC. De graad van het EC is gebaseerd op de mate waarin de kankercellen zijn georganiseerd in klieren die lijken op de klieren in een normaal, gezond endometrium. Graad 1 en 2 (goed gedifferentieerde) ECs hebben een kliervormend gehalte van respectievelijk >95% en 50-94% van het totale kankerweefsel, terwijl in graad 3 (slecht gedifferentieerd) EC minder dan de helft van het kankerweefsel klieren vormt.^[13, 14] Een graad 3 endometroïd carcinoom is agressiever en heeft een grotere kans op recidivering en metastasen. Endometroïd carcinoom (type 1 EC) kan van graad 1, 2 of 3 zijn. Non-endometroïd carcinomen (type 2 EC) zijn altijd graad 3 carcinomen.^[3]

Stadiëring

ECs worden volgens de door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) gedefinieerde criteria in de volgende stadia onderverdeeld^[15]: Stadium I: De tumor is beperkt tot de baarmoeder.

IA. Geen of minder dan de helft ($\leq 50\%$) myometriuminvasie (invasie in de spierwand van de baarmoeder).

IB. Invasie gelijk aan of meer dan de helft ($\geq 50\%$) van het myometrium

Stadium II: cervix (baarmoedermond) betrokkenheid. Alleen endocervicale klierbuis betrokkenheid is stadium I.

Stadium III: lokale of regionale verspreiding van de tumor.

IIIA: tumor dringt de serosa (sereus vlies) van het baarmoederlichaam en/of adnexa (organen die bij de baarmoeder horen) binnen.

IIIB: verspreiding in vagina of parametrium (vet en bindweefsel om baarmoeder).

IIIC: vergrootte bekken- of para-aortale lymfenknoten.

IIIC1: positieve bekkenknoten.

IIIC2: positieve para-aortaknoten met of zonder bekkenknoten.

Stadium IV: verspreiding in endeldarm en/of blaasslijmvlies en/of metastasen op afstand.

IVA: verspreiding in de blaas of het rectumslijmvlies.

IVB: metastasen op afstand, maligne ascites, peritoneale betrokkenheid.

Overlapping classificering en stadiëring

Het is van belang om de onderverdeling van een EC duidelijk in kaart te brengen om de juiste behandeling te kiezen. Het type en de graad van het EC is van belang om de EC te differentiëren op basis van karakteristieken van het carcinoom. Het FIGO stadium is van belang om het stadium vast te stellen waarin het carcinoom zich bevindt. Samen vormen deze differentiaties een beeld van de ernst van de EC. Op basis van de classificering en stadiëring kan de behandelvorm gekozen worden, die bestaat uit bestraling, chirurgie, hormoontherapie en/of chemotherapie.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De meest voorkomende symptomen van EC na de overgang zijn vaginaal bloedverlies en een bruinige afscheiding. Bij patiënten met een EC vóór de overgang is het belangrijkste symptoom vaginaal bloedverlies tussen de menstruaties in. Verder komen ook andere symptomen voor als vermoeidheid, afvallen, buikpijn, bloedverlies tijdens het plassen en moeite hebben om de blaas goed leeg te plassen.^[16]

Bij ruim 80% van de patiënten wordt EC in een vroeg stadium (FIGO-stadium I of II) gediagnosticeerd, waarvan bij meer dan de helft van de patiënten het carcinoom zich in stadium IA bevindt.^[5, 17] Dit komt met name door vroege presentatie van de ziekte in de vorm van postmenopauzaal bloedverlies. Bij minder dan 20% van alle patiënten is er uitbreiding buiten de baarmoeder of naar lymfeklieren (FIGO-stadium III) of naar andere organen (FIGO-stadium IV).^[17] Vijfjaarsoverleving is sterk afhankelijk van het stadium van het carcinoom. Zo is de vijfjaarsoverleving 94% bij stadium I en daalt het naar 15% bij stadium IV.^[5] Ook het type EC heeft veel invloed op de prognose. Type 2 EC heeft een slechtere prognose. Hoewel maar 10 tot 20% van de patiënten een type 2 EC heeft, is dit subtype verantwoordelijk voor 40% van de EC sterfgevallen.^[10] 5-jaarsoverleving in gevorderd of gerecidiveerd EC is 20-30%.^[12]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Jaarlijks worden ruim 2.000 nieuwe gevallen van EC gediagnosticeerd en deze incidentie blijkt te groeien. Zo is de incidentie van EC gestegen van 1824 in 2012 naar 2094 in 2019.^[17] Het is hiermee de meest voorkomende gynaecologische kanker in de westerse landen.^[5]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De Nederlandse richtlijn Endometriumcarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) uit 2021 beschrijft de behandeling van gevorderd of recidiverend EC^[18]:

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor radiotherapie of chirurgie, met goed gedifferentieerde (graad 1 of 2) tumoren en/of positieve hormoonreceptoren is endocriene- en chemotherapie een alternatief. In tegenstelling tot endocriene therapie wordt er geen voorkeur uitgesproken voor beschikbare chemotherapie in de Nederlandse richtlijnen. Bij lokaal en/of regionaal gerecidiveerde EC waarvoor chirurgie en radiotherapie niet (meer) mogelijk is kan endocriene- of chemotherapie overwogen worden.

Endocriene therapie

FIGO III/IV of gerecidiveerde EC:

1. Overweeg, met name bij PR+ tumoren, medroxyprogesteron of megestrol-acetaat.
2. Tamoxifen.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) beschrijft dat in Nederland patiënten met een gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom in de eerste lijn behandeld worden met platinumbevattende chemotherapie. Er is geen standaard laterelijnsbehandeling, maar in de praktijk worden doxorubicine en paclitaxel gegeven.^[19]

De cieBOM heeft in mei 2022 een positief advies gegeven ten aanzien van de behandeling met lenvatib + pembrolizumab bij patiënten met een endometriumcarcinoom na eerdere platinumbevattende chemotherapie.^[19, 20]

De Europese richtlijn Endometrial Cancer van de European Society for Medical Oncology (ESMO) uit 2022 beschrijft de behandeling van gevorderd of recidiverend EC [12, 21]:

Keuze van behandeling dient multidisciplinair aangepakt te worden, waarbij de toestand waarin de patiënt zich bevindt, de voorgaande behandelingen en het moleculaire profiel van het carcinoom meegenomen worden in de overwegingen.

Radiotherapie en chirurgie kunnen ook bij lokale en/of locoregionaal gerecidiveerde en ECs toegepast worden indien de toestand van de patiënt dit toelaat. Voor patiënten met een gerecidiveerd of gevorderd EC die niet in aanmerking komen voor radiotherapie of chirurgie wordt het volgende aanbevolen (zie Figuur 1):

1^{ste} lijn:

- Carboplatin + paclitaxel.
- Hormoontherapie (bij laaggradig endometroïde carcinomen).

2^{de} lijn:

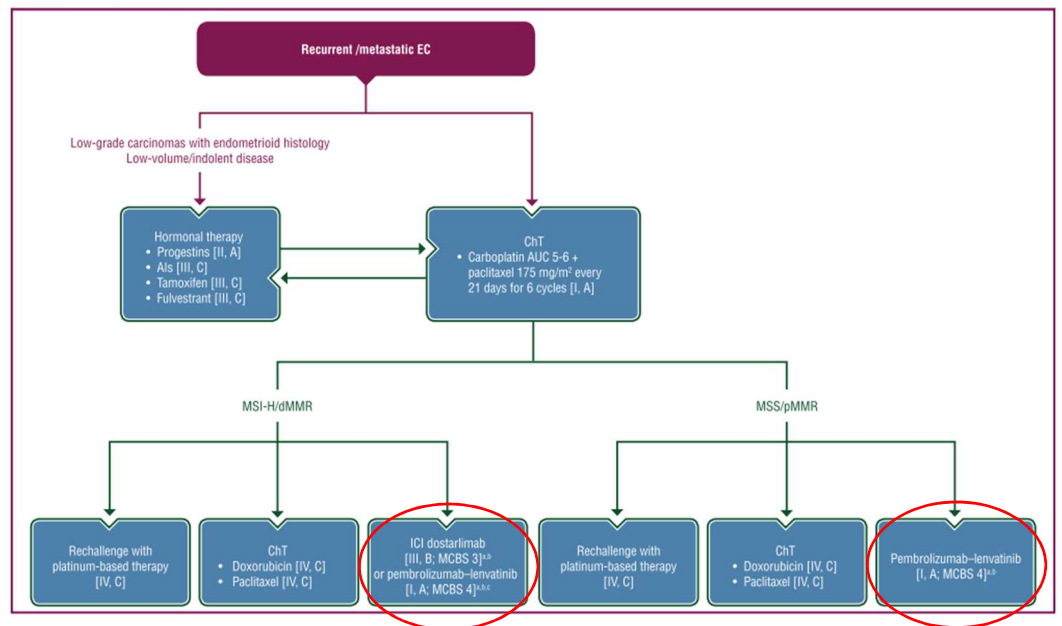
- Chemotherapie: doxorubicine en paclitaxel.
- Dostarlimab (bij MSI-H/MMR).
- Pembrolizumab-lenvatinib.
- Herbehandeling van platinum-bevattende behandeling.

In de 2^{de} en latere lijnen wordt geen uitspraak gedaan over een voorkeursbehandeling.

Dostarlimab, wat in de richtlijnen van de ESMO als 2^{de} lijn behandelingsoptie wordt benoemd, behoort in Nederland ten tijde van het schrijven van dit rapport niet tot vergoede zorg. Dostarlimab is daarom niet meegenomen als vergelijkende behandeling in dit rapport.

Plaatsbepaling van de behandeling

Voor patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling wordt geen voorkeursbehandeling aangewezen, hoewel doxorubicine en paclitaxel de meest toegepaste behandelingen zijn uit de beschikbare behandelopties.^[19] Volgens de NVMO zal in de Nederlandse praktijk een groot deel van de patiënten in dit stadium geen behandeling meer ontvangen, of zullen ze een behandeling in studieverband aangeboden krijgen. Desondanks wordt chemotherapie naar keus van de behandelende arts (doxorubicine of paclitaxel) door het Zorginstituut gezien als de vergelijkende behandeling omdat dit in deze setting de enige vergoede behandelingen zijn in de Nederlandse praktijk. Indien er chemotherapie gegeven wordt, ontvangt een groter deel van de patiënten doxorubicine aangezien patiënten doorgaans al paclitaxel hebben ontvangen in combinatie met de voorgaande platinumbevattende behandeling.



Figuur 1[12]. ESMO Endometrial Carcinoma Guidelines voor gevorderde of gereciveerde EC. Omcirkeld zijn de plaatsbepalingen van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voor deze patiënten.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.
Interventie	Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab
Controle-interventie	Chemotherapie, waarbij doxorubicine en paclitaxel het meest worden toegepast.
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS) Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten Stakers vanwege interventie gerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 12 maanden is gewenst op basis van de geobserveerde mediane overleving van de huidige beschikbare behandelingen. ^[22]
Studiedesign	Randomisatie, een controlegroep en blinding zijn wenselijk. Blinding is van belang bij interpretatie van kwaliteit van leven parameters. Een open-label studieopzet kan acceptabel zijn indien de cruciale uitkomsten geblindeerd beoordeeld worden en OS wordt meegenomen als primair/secundair eindpunt.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). De progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria.

Klinische relevantiegrens: De door de cieBOM van de NVMO opgestelde PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling van solide tumoren worden gehanteerd. Als

klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken of een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30). De QLQ-C30 geeft scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score respectievelijk duidt op beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.^[23, 24]

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De minimally clinically important difference (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (treatment-related serious adverse events) wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten bij behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab.

Percentage stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt tevens beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over lenvatinib in combinatie met pembrolizumab en doxorubicine of paclitaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde klinische studies waarin lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is vergeleken met doxorubicine of paclitaxel bij endometrium carcinoom

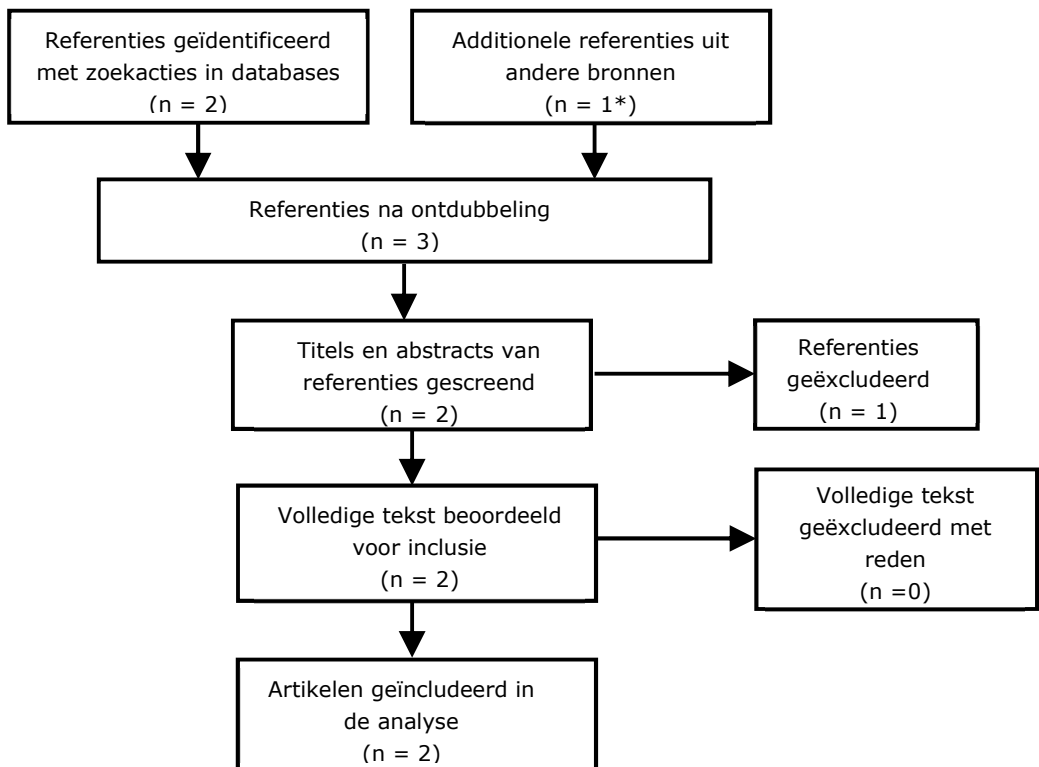
De volgende exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Fase I/II studies
- Niet-Engelstalige artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 2 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR Lenvima

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met EC is onderzocht in de multicenter, open-label, gerandomiseerde Study 309/KEYNOTE-775 studie (E7080-G000-309). Patiënten met een gevorderd, recidief of gemetastaseerde EC, die eerdere op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen hadden, werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab of chemotherapie naar keuze van de behandelend arts (doxorubicine of paclitaxel). Randomisatie werd gestratificeerd op basis van MMR status (dMMR of pMMR), ECOG performance status (0 of 1), geografische regio (regio 1 [Australië, Canada, Europa, Israël, Nieuw-Zeeland en de Verenigde Staten] of regio 2 [de rest van de wereld]) en bekkenbestraling (ja of nee). Vervolgens werd in de pMMR subgroep gestratificeerd volgens ECOG-performance status (0 of 1), geografische regio (regio 1 of regio 2) en bekkenbestraling (ja of nee). Alle histologische subtypes werden geïncludeerd met uitzondering van sarcoom en carcinosarcoom. Patiënten met een

voorgeschiedenis van een endotheliale groeifactor- of PD-1-targeting behandeling werden geëxcludeerd. Patiënten hadden minstens één eerdere systemische platinumbevattende chemotherapie ontvangen, ongeacht de setting waarin deze behandeling gegeven was en tot maximaal twee platinumbevattende chemotherapieën ontvangen indien er één toegediend was in een neo-adjuvante of adjuvante setting. Er was geen beperking met betrekking tot eerder ontvangen hormoontherapie.^[25]

De twee primaire eindpunten waren PFS, beoordeeld door een onafhankelijke datamonitoring commissie (ODC), en OS. De studieresultaten zijn gebaseerd op de eerste interimanalyse van de OS en de definitieve analyse van de door ODC beoordeelde PFS. De eerste interim analyse van de OS zou plaatsvinden indien er ongeveer 368 sterftegevallen hadden plaatsgevonden in de pMMR subgroep, wat overeen komt met een informatiefraction van 70%. De tweede interimanalyse voor OS vindt plaats wanneer 463 OS events, overeenkomend met een informatiefraction van 88%, waargenomen zijn. De geplande definitieve analyse van de OS vindt plaats wanneer er in de pMMR subgroep van ongeveer 660 patiënten in totaal 526 sterftegevallen waargenomen zijn.^[25, 26]

Ten tijde van de eerste interimanalyse voor OS, vond de definitieve analyse plaats voor PFS. Voor de PFS was op voorhand bepaald dat bij 564 gevallen van progressie of sterfte met een power van 99% een verschil met een significantie van $p=0,001$ aangetoond kon worden, onder de veronderstelling dat er een HR van 0,55 voor sterfte of progressie zou zijn. Naar schatting zouden ten tijde van de eerste interimanalyse voor OS, bij 368 OS events, 564 PFS events hebben plaatsgevonden. Secundaire eindpunten waren objective response beoordeeld door ODC, veiligheid en bijwerkingenprofiel en kwaliteit van leven (onderzocht met behulp van EORTC quality of life QLQ-C30 vragenlijst).^[25]

De karakteristieken van de geïnccludeerde studiepopulatie kwamen overwegend overeen tussen de twee behandelarmen (zie bijlage 5). Het voornaamste verschil werd gezien in het aantal voorgaande systemische behandelingen. Patiënten in de chemotherapie-arm hadden minder vaak 1 voorgaande behandellijn- (66,6%) en vaker 2 voorgaande behandellijnen systemische behandelingen ontvangen (30,3%) vergeleken met lenvatinib + pembrolizumab-arm (respectievelijk 72,3% en 25,1%).^[26]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage Bijlage 7. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving (OS)

Ten tijde van de eerste interimanalyse voor OS bij data-cutoff op 26 oktober 2020

(70% maturiteit) was de mediane follow-up 12,2 maanden in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 10,7 maanden in de chemotherapie-arm.^[25, 26] De mediane OS was 18,3 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 15,2-20,5) in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 11,4 maanden (95% BI: 10,5-12,9) in de chemotherapie-arm, resulterend in een absoluut verschil van 6,9 maanden en een *hazard ratio* (HR) van 0,62 (95% BI: 0,51-0,75; $p < 0,001$).^[25, 26]

Zowel de absolute winst in OS als relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL-criteria. Er bestaat echter onzekerheid over de klinische relevantie van het effect, aangezien het betrouwbaarheidsinterval de relevantiegrens (0,7) overschrijdt. De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de OS omdat het om een harde uitkomstmaat gaat.

Gradeconclusie:

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de OS [bewijs van redelijke kwaliteit].

Progressievrije overleving (PFS)

Volgens de door ODC beoordeelde tumorprogressie, resulteerde behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab in een 44% lagere kans op progressie over een mediane follow-up van 12,2 maanden in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 10,7 maanden in de chemotherapie-arm (HR 0,56; 95% BI: 0,47-0,66; $p < 0,001$). De mediane PFS was 7,2 maanden (95% BI: 5,7-7,6) in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 3,8 maanden (95% BI: 3,6-4,2) in de chemotherapie-arm, resulterend in een absoluut verschil van 3,4 maanden.^[25, 26]

De mogelijke bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft waarschijnlijk geen relevant effect op de PFS omdat het door een ODC beoordeeld is.

Gradeconclusie:

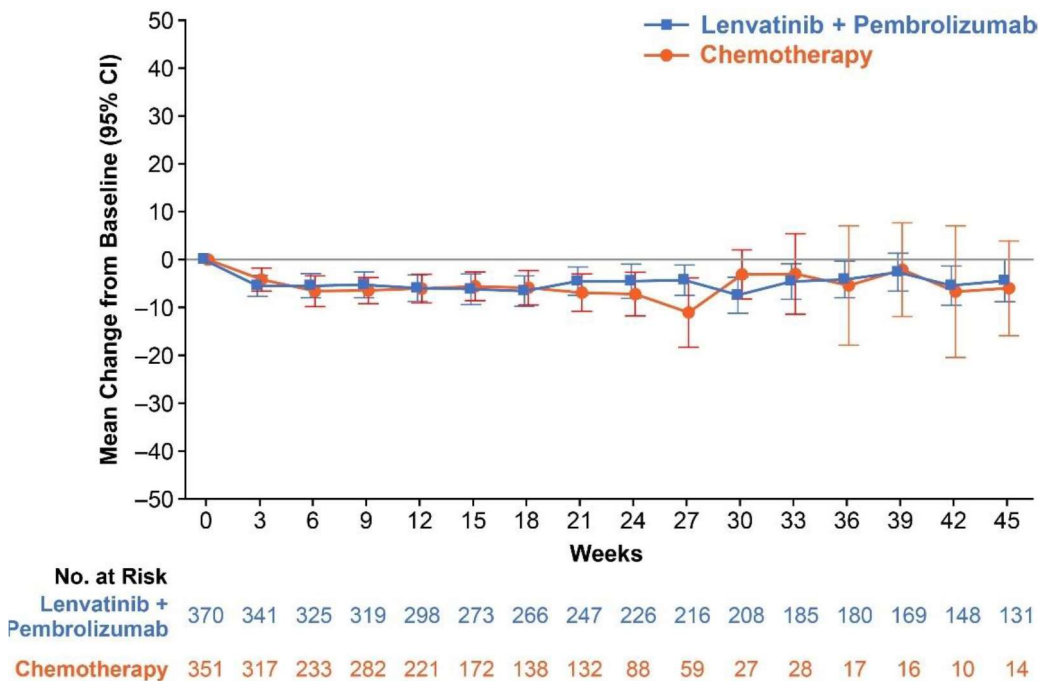
Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab resulteert in een klinisch relevante verlenging van de PFS [bewijs van hoge kwaliteit].

Kwaliteit van leven

Het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven werd d.m.v. de EORTC QLQ-C30 beoordeeld. Hierbij werd de score bij baseline vergeleken met de score na 12 weken behandeling. Bij baseline had 95% van de patiënten in beide groepen de QLQ-C30 ingevuld. Na 12 weken daalde dit percentage naar 80% in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 62% in de chemotherapie-arm.^[26]

Het verschil in scores tussen de behandelarmen werd geanalyseerd m.b.v. de kleinste kwadraten-methode (least squares [LS] method). In de kleinste kwadranten-methode wordt de best passende lijn voor een dataset bepaald d.m.v. een regressieanalyse. Er werd geen significant verschil gevonden in de verandering van gemiddelde LS score ten opzichte van de baseline tussen de twee behandelingsarmen (1,01 punten; 95% BI: -2,28-4,31; $p = 0,55$).^[26]

Ook zijn de gemiddelde scores van het verschil van de kwaliteit van leven ten opzichte van de baselinescore en de 95% BI grafisch tegen de tijd uiteengezet (zie Figuur 2). Deze scores waren voor beide behandelingen gedurende de hele behandeling nagenoeg hetzelfde. Waar de scores van elkaar verschilden bleven de BI's van de behandelingsarmen elkaar overlappen.^[26]



Figuur 2.^[26] Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline en 95% BI voor de European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 Global Health Status/kwaliteit van leven tegen de tijd per behandelingsarm.

Er bestaat een risico op bias voor het vaststellen van de kwaliteit van leven als gevolg van de open-label setting.

Gradeconclusie:

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven [bewijs van redelijke kwaliteit].

3.3.1

Overige overwegingen

De studiepopulatie komt overwegend overeen met de Nederlandse populatie. Daarentegen is het niet duidelijk in hoeverre de voorbehandeling van de studiepopulatie overeenkomt met de Nederlandse populatie:

- 54,5% van de patiënten in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 60,3% van de patiënten in de chemotherapie-arm hadden voorgaande platinumbevattende behandeling(en) ontvangen in een neo-adjuvante of adjuvante setting.^[26]
- De mediane tijd van interval tussen het einde van de voorgaande behandeling en de eerste toediening van de studiebehandeling was 4,8 maanden in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 5,4 maanden in de chemotherapie-arm. Voorgaande behandeling moest minimaal 28 dagen vóór de eerste dag van de toegediende studiebehandeling zijn ontvangen (of 5 maal de halfwaardetijd van de ontvangen behandeling, de kortste tijd gold) volgens de exclusiecriteria.^[26]
- Het tijdsinterval tussen de twee ontvangen platinumbehandelingen in patiënten die tweemaal een platinumbevattende behandelingen ontvangen hebben is niet gegeven. Ook het tijdsinterval tussen laatst ontvangen platinumbevattende behandeling en ziekteprogressie is onbekend.^[26]

Het is onduidelijk hoe deze percentages en tijdsintervallen zich verhouden ten opzichte van de Nederlandse populatie. Dit geeft onzekerheid in de reproduceerbaarheid voor de Nederlandse populatie.

Overigens werden alleen patiënten met een ECOG-status van 0 of 1 geïncludeerd. Mogelijk verlaagt dit de reproduceerbaarheid voor de Nederlandse populatie aangezien patiënten ook hogere scores zullen hebben.

In de studie werd gestratificeerd op basis van ECOG status (0 of 1). De resultaten van de patiënten met ECOG status 0 (n=487; PFS: HR 0,53 [95% BI: 0,42-0,66]; OS: HR 0,53 [95% BI: 0,41-0,70]) waren significant. Het effect in de patiënten met ECOG status 1 (n=339) was echter minder overtuigend in zowel de PFS (HR 0,58; 95% BI: 0,45-0,75) als de OS (HR 0,73; 95% BI: 0,55-0,95).^[26] Dit zou erop kunnen duiden dat het effect minder groot is in patiënten met een hogere ECOG status. Patiënten met een ECOG >1 status zijn niet meegenomen in de studie (exclusiecriteria). Het effect in patiënten met een ECOG status >1 is daarmee niet bewezen.

In de subgroep analyse waarin gestratificeerd werd op MMR status werden vergelijkbare significante ($p < 0,001$) resultaten gevonden in beide groepen. Echter, opmerkelijk is het verschil in effect, dat sterker was in dMMR (OS: HR 0,37 [95% BI: 0,22-0,62]; PFS: HR 0,36 [95% BI: 0,23-0,57]) dan in pMMR (OS: HR 0,68 [95% BI: 0,56-0,84]; PFS: HR 0,60 [95% BI: 0,50-0,72]).^[26]

In de Study 309/KEYNOTE-775 studie werd geen vergelijking gemaakt met lenvatinib of pembrolizumab monotherapie. Ook werd de contributie van de afzonderlijke componenten niet onderzocht in een andere directe vergelijking. De monotherapie behandelarmen worden in de EPAR indirect met elkaar vergeleken d.m.v. resultaten uit de KEYNOTE-158 en KEYNOTE-028 studies voor pembrolizumab en Study 204 voor lenvatinib (zie bijlage 6).^[26] Uit de vergelijking van deze studies kan het volgende worden opgemerkt:

- De mediane OS en PFS in de totale populatie was langer met lenvatinib + pembrolizumab dan de respectievelijke monotherapieën, met enige overlapping van het 95% BI met de lenvatinib monotherapie voor PFS.
- De mediane OS en PFS in de pMMR populatie was hoger met lenvatinib + pembrolizumab dan de pembrolizumab monotherapie, met enige overlapping van het 95% BI met de lenvatinib monotherapie voor OS. Het is onduidelijk of lenvatinib + pembrolizumab de OS en PFS verbetert ten opzichte van lenvatinib monotherapie in pMMR status.
- De mediane OS en PFS in de dMMR populatie is niet significant verschillend in de lenvatinib + pembrolizumab combinatiebehandeling vergeleken met pembrolizumab monotherapie. Het is onduidelijk of lenvatinib + pembrolizumab de OS en PFS verbetert ten opzichte van lenvatinib monotherapie in dMMR status.

Vanwege verschillen in studieopzet en patiëntkarakteristieken dient deze indirecte vergelijking met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. De verschillen in studieopzet en patiëntkarakteristieken, met name de fitheid en het aantal voorgaande behandelingen van de geïnccludeerde patiënten, kunnen zorgen voor een overschatting van het effect van de lenvatinib in combinatie met pembrolizumab in vergelijking met de respectievelijke monotherapieën. Hoewel met name in de totale populatie de combinatietherapie een voordeel lijkt te hebben boven de respectievelijke monotherapieën, kunnen er door het gebrek aan een directe vergelijking en de beperkingen van de indirecte vergelijking geen definitieve conclusies getrokken worden over het verschil in effect op de PFS en OS.

Lenvatinib + pembrolizumab heeft een klinisch relevant effect op de PFS en waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de OS ten opzichte van chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel). Daarentegen is de contributie van lenvatinib of pembrolizumab niet achterhaald. Om deze reden is het onduidelijk in welke mate het gunstige effect ten opzichte van chemotherapie gevolg is van het synergetische effect van de combinatietherapie, of gevolg is van de contributie van één van de twee componenten.

3.4

Ongunstige effecten

Bijwerkingen van graad 3 en hoger (ongeacht of dit gerelateerd was aan de behandeling) kwamen voor bij 88,9% van de patiënten in lenvatinib + pembrolizumab-arm en 72,7% van de patiënten in de chemotherapie-arm. In 23 (5,7%) en 19 (4,9%) van deze gevallen leidde dit tot sterfte van de patiënt in respectievelijk de lenvatinib + pembrolizumab-arm en de chemotherapie-arm. Alopecia werd vaker in de chemotherapie-arm (30,9%) waargenomen dan in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (5,4%).^[26]

Tabel 2: Ongunstige effecten van Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) bij patiënten voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling

	lenvatinib in combinatie met pembrolizumab	doxorubicine of paclitaxel
meest frequent (>20%)	Hypertensie, hypothyroïdie, diarree, misselijkheid, verminderde eetlust, braken, gewichtsverlies, vermoeidheid, gewrichtsklachten, proteïnurie, anemie, constipatie, urineweginfectie	Diarree, misselijkheid, verminderde eetlust, braken, vermoeidheid, anemie, constipatie, neutropenie, alopecia
ernstig (>1%)	Hypertensie, urineweginfectie, diarree, verminderde eetlust, braken, acuut nierletsel, koorts, galblaasontsteking, colitis, pneumonie, dehydratie, darmobstructie, sepsis	Febriele neutropenie, anemie, neutropenie, sepsis, pulmonaire embolie

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Er werden meer interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten gezien in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (33,3%) dan in chemotherapie-arm (14,2%). Dit resulteert in een *risk ratio* (RR) van 2,01 (95% BI: 1,51 tot 2,68).^[26]

Ook werden er meer graad ≥ 3 interventiegerelateerde bijwerkingen gezien in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (77,8%) dan in de chemotherapie-arm (59,0%).^[26] In 6 (1,7%) en 8 (2,1%) van deze gevallen leidde dit tot sterfte van de patiënt in respectievelijk de lenvatinib + pembrolizumab-arm en de chemotherapie-arm.^[26]

De meest gemelde (>1%) interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten tijdens behandeling met lenvatinib + pembrolizumab waren hypertensie (4,2%), colitis (1,7%), verminderde eetlust (1,7%), braken (1,7%), diarree (1,5%), terwijl in de chemotherapie-arm febriele neutropenie (3,9%), anemie (1,8%) en neutropenie (1,8%) het meest werden gemeld.^[26]

Er bestaat een risico op bias voor het vaststellen van behandeling-specifieke ongunstige effecten als gevolg van de open-label setting.

Gradeconclusie:

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten [bewijs van redelijke kwaliteit].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het aantal stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten zijn niet meegenomen in de studie, daarom wordt hier het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten gerapporteerd.

Er waren meer stakers als gevolg van ongunstige effecten in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (33,0%) dan in de chemotherapie-arm (8,0%), wat resulteert in een RR van 3,35 (95% BI: 2,32-4,85). Er bestaat een risico op bias voor het vaststellen van behandeling-specifieke ongunstige effecten als gevolg van de open-label setting. Dit heeft ook effect op het beoordelen van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.^[26]

De voornaamste (>1%) interventiegerelateerde bijwerkingen die tot staking van behandeling leidden in de lenvatinib + pembrolizumab-arm waren hypertensie (2,0%), verminderde eetlust (1,7%), asthenie (1,7%), diarree (1,7%), gewichtsafname (1,5%), proteïnurie (1,2%), verhoogde ALAT waarde (1,0%), darmobstructie (1,0%) en braken (1,0%). In de chemotherapie-arm werden geen specifieke bijwerkingen gevonden die voor staking van de behandeling zorgde in een frequentie van $\geq 1\%$ of hoger.^[26]

Gradeconclusie:

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van het percentage stakers ten gevolg van ongunstige effecten [bewijs van redelijke kwaliteit].

3.4.1

Overige overwegingen

Het bijwerkingenprofiel van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is anders dan dat van chemotherapie, waarbij de combinatiebehandeling gepaard gaat met meer bijwerkingen dan bij chemotherapie. Lenvatinib + pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten.

Desondanks werd behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab, met oog op de mediane duur van blootstelling aan de behandeling, goed verdragen. De mediane duur van behandeling was hoger in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (231 dagen met minimaal één van de twee componenten; 191 dagen met beide componenten; 211,5 dagen met lenvatinib en 211 dagen met pembrolizumab) dan in de chemotherapie-arm (104,5 dagen). Doordat er langer behandeld is met lenvatinib + pembrolizumab, is er ook meer kans om ongunstige effecten te ervaren en/of te staken door ongunstige effecten. Daarnaast was de kwaliteit van leven niet verminderd in de groep die lenvatinib in combinatie met pembrolizumab kreeg vergeleken met de chemotherapiegroep.^[27]

Ook was de blootstelling-gecorrigeerde incidentie per 100 persoonsmaanden van enkele uitkomstmaten gerelateerd aan ongunstige effecten lager in de lenvatinib + pembrolizumab-arm dan in de chemotherapie arm. Enkele van deze gecorrigeerde uitkomstmaten zijn de ongunstige effecten (232 in lenvatinib + pembrolizumab vs 256 in chemotherapie), graad 3-5 ongunstige effecten (respectievelijk 31 vs 49), interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (respectievelijk 19 vs 34). De ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (5,2 in lenvatinib + pembrolizumab vs 4,1 in chemotherapie), ernstige ongunstige effecten (respectievelijk 10,2 vs 10,1) en sterfgevallen door interventiegerelateerde ongunstige effecten (respectievelijk 0,15 vs 0,45) bleven nagenoeg gelijk in beide studiearmen.^[26]

Dosisreducties kwamen ook na correctie vaker voor in de lenvatinib + pembrolizumab-arm (15,2) vs de chemotherapie-arm (4,8). Dosisreductie van lenvatinib, in stappen van 4 mg naar 14, 10, en 8 mg/dag vond plaats in 70,9% van

de patiënten en 45,6% van de patiënten hadden 2 of meer dosisreducties. De dosisreducties kunnen zorgen voor het verbeteren van de verdraagzaamheid, resulterend in een verlengde blootstelling aan het geneesmiddel.^[26] Cardiale dysfunctie vond plaats in 12 (3,1%) patiënten in de chemotherapie-arm waarvan 4 (1,0%) met dodelijke afloop. In de lenvatinib + pembrolizumab-arm vond deze bijwerking plaats in 4 (1,0%) van de patiënten waarvan 2 (0,5%) met een dodelijke afloop.^[26] De met doxorubicine behandelde patiënten uit de chemotherapie-arm van de Study 309/KEYNOTE-775 studie ontvingen conventioneel doxorubicine. In de Nederlandse praktijk wordt doorgaans liposomaal doxorubicine gegeven om de reden dat deze vorm minder kans geeft op cardiotoxiciteit dan conventioneel doxorubicine. Op basis van dit gegeven bestaat er mogelijk een overschatting van cardiotoxiciteit van de behandeling met chemotherapie ten opzichte van de Nederlandse praktijk. Daarentegen was de frequentie van ernstige cardiotoxische bijwerkingen in de studiepopulatie zeer laag. Om deze reden heeft het verschil van gebruikte vorm van doxorubicine geen invloed op de besproken relevante uitkomstmaten van de ongunstige effecten.

3.5 Ervaring

De ervaring met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel).

	<i>lenvatinib in combinatie met pembrolizumab</i>	<i>doxorubicine of paclitaxel</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1, 2, 28, 29] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Lenvatinib en pembrolizumab hebben naast overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen geen specifieke contra-indicaties. Daarentegen bestaan voor doxorubicine en paclitaxel naast overgevoeligheid ook de volgende contra-indicaties:

Doxorubicine

- opmerkelijke aanhoudende myelosuppressie en/of ernstige stomatitis door voorgaande cytotoxische behandeling en/of bestraling
- acute systemische infectie
- ernstig verminderde leverfunctie
- ernstige aritmie, verminderde hartfunctie, acuut myocardinfarct, eerder

- doorgemaakt myocardinfarct, acute ontsteking van het hart
- eerdere behandeling met antracyclines met maximaal cumulatieve doses
- borstvoeding

Paclitaxel

- neutropenie (uitgangswaarden van neutrofielen $<1.500 / \text{mm}^3$)
- ernstige, ongecontroleerde infectie
- borstvoeding

Specifieke groepen

Lenvatinib + pembrolizumab

Voor de behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab dient alleen de dosering van lenvatinib verlaagd te worden naar een aanvangsdosis van 10 mg eenmaal daags bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) of een ernstige nierfunctiestoornis. Verder dient bij patiënten met hypertensie vóór de behandeling met lenvatinib de bloeddruk goed onder controle te zijn en tijdens de behandeling moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Lenvatinib dient in voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met andere etnische afkomst dan blank of Aziatisch of met een leeftijd van ≥ 75 jaar omdat in deze patiënten beperkte gegevens beschikbaar zijn.

Doxorubicine

De dosering van doxorubicine dient verlaagd te worden bij immunosuppressieve patiënten, patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, patiënten met een geschiedenis van behandeling met myelosuppressieve middelen, en mogelijk ook bij oudere patiënten. Verder dient het overwogen te worden patiënten met een risico op hartinsufficiëntie te behandelen met een 24-uurs infuus in plaats van met een injectie. Hiermee zou het risico op cardiale toxiciteit verlaagd worden, zonder reductie van de therapeutische werking.

Paclitaxel

Er zijn geen aanbevelingen voor paclitaxel bij speciale groepen.

Interacties

Lenvatinib + pembrolizumab

Er zijn geen farmacokinetische interacties bekend voor combinatiebehandeling van lenvatinib en pembrolizumab.

Pembrolizumab heeft mogelijk wel een farmacodynamische interactie met systemische corticosteroïden of immunosuppressiva. Het gebruik van deze middelen dient daarom vermeden te worden voorafgaand aan de start van de behandeling van pembrolizumab om een verminderde werkzaamheid te vermijden. Systemische corticosteroïden of immunosuppressiva kunnen echter wel worden gebruikt na het starten van pembrolizumab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen. Het is onduidelijk of door behandeling met lenvatinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan worden verminderd.

Doxorubicine

Cardiotoxiciteit kan worden versterkt door eerder of gelijktijdig gebruik van antracyclines, trastuzumab en cardiotoxische middelen als 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel.

Algehele toxiciteit van doxorubicine kan worden versterkt door bestralingsbehandelingen en cytochroom P450-remmers. Daarentegen kan de werking van doxorubicine juist worden verminderd door cytochroom P450-inductoren. (Voor-)behandeling met geneesmiddelen die de beenmergfunctie beïnvloeden (bv. cytostatica, sulfonamides, chlooramfenicol, fenytoïne,

amidopyrinederivaten, antiretrovirale geneesmiddelen) kan leiden tot ernstige hematopoëtische verstoringen. Indien nodig moet de dosering van doxorubicine aangepast worden.

Doxorubicine vermindert de opname van anti-epileptica, de biologische beschikbaarheid van digoxine en de werking van levend verzwakte vaccins, heparine en 5-fluorouracil. Daarentegen kan behandeling met doxorubicine leiden tot verhoogd serumurinezuur.

Paclitaxel

Paclitaxel wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en CYP3A4. Toxiciteit kan verhoogd worden door CYP2C8 en CYP3A4 remmers (erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir). Werkzaamheid kan verlaagd worden door CYP2C8 en CYP3A4 inductoren (zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz en nevirapine).

Paclitaxel dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die tegelijk met proteaseremmers (nelfinavir en ritonavir) behandeld worden. Mogelijk resulteert de combinatie in een significant lagere klaring van paclitaxel.

Net als bij doxorubicine hoort paclitaxel niet in combinatie met levend verzwakte vaccins gebruikt te worden.

Waarschuwingen en voorzorgen

Lenvatinib + pembrolizumab

Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten die een arteriële trombo-embolie hebben doorgemaakt in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling. Bij deze patiënten dient lenvatinib met voorzichtigheid te worden gebruikt.

VEGF-route remmers kunnen bij patiënten met of zonder hypertensie de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met lenvatinib wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Immuungerelateerde bijwerkingen (pneumonitis, colitis, hepatitis, etc.), waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn voorgekomen bij patiënten die pembrolizumab krijgen. Bij immuungerelateerde bijwerkingen dient pembrolizumab te worden onderbroken behandeld te worden met corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Pembrolizumab mag worden herstart binnen 12 weken na de laatste dosis van pembrolizumab als de bijwerking herstelt tot graad ≤ 1 en de corticosteroïddosis verlaagd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag. Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie

Verder zijn er transplantaat-gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd en moet daarom het voordeel van de behandeling afgewogen worden tegen het risico van orgaanafstoting.

Doxorubicine

Voor, tijdens en na chemotherapie met doxorubicine, dient de hartfunctie gecontroleerd te worden door het risico op antracycline-geïnduceerde cumulatieve dosis-afhankelijke cardiotoxiciteit.

Voor iedere behandelingscyclus dienen totale en differentiële leukocyten-, erythrocyten- en trombocytentellingen te worden uitgevoerd. Doxorubicine kan beenmergdepressie veroorzaken dat kan leiden tot superinfecties en bloedingen. Dosisverlaging of uitstel van toediening is noodzakelijk in geval van ernstige myelosuppressie

Paclitaxel

De patiënten moeten worden voorbehandeld met corticosteroïden, antihistaminica en H2-antagonisten.

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. De bloedwaarden moeten frequent worden gecontroleerd. Patiënten mogen geen vervolgkuur ondergaan tot de neutrofielen zich herstellen tot $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) en de trombocyten tot $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel).

	<i>lenvatinib in combinatie met pembrolizumab</i>	<i>doxorubicine of paclitaxel</i>
Toedieningswijze	lenvatinib: oraal pembrolizumab: intraveneuze infusie.	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	lenvatinib: eenmaal daags 1 tablet pembrolizumab: Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen)	doxorubicine: eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) paclitaxel: eenmaal wekelijks (3 weken op en 1 week af, cyclus van 28 dagen)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.

De ESMO-richtlijn beveelt lenvatinib + pembrolizumab aan voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. De cieBOM spreekt geen voorkeur uit over een vervolgbehandeling na eerdere platinumbevattende behandeling voor deze patiëntgroep, maar geeft aan dat doxorubicine en paclitaxel in de praktijk toegepast worden. De cieBOM heeft in mei 2022 een positief advies gegeven ten aanzien van lenvatinib + pembrolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling.

Lenvatinib + pembrolizumab is bij de genoemde indicatie onderzocht in één gerandomiseerde fase 3 studie, Study 309/KEYNOTE-775. In deze studie werd lenvatinib + pembrolizumab vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) naar keuze van de behandelende arts. Vrijwel iedere patiënt (99,8% in de lenvatinib + pembrolizumab-arm en 100% in de chemotherapie-arm) had platinumbevattende behandeling ontvangen in de voorgaande behandeling(en). Deze voorbehandeling komt overeen met zowel de Nederlandse als ESMO-richtlijnen en is representatief voor de Nederlandse patiëntpopulatie.

Op grond van de eerste interimanalyse van de Study 309/KEYNOTE-775 studie bij de cut-off datum van 26 oktober 2020 met een mediane follow-up duur van 11,4 maanden kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Lenvatinib + pembrolizumab resulteert in een klinisch relevant effect op de PFS vergeleken met doxorubicine of paclitaxel bij volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend EC met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestralingen. Het effect, d.w.z. het absolute verschil in mediane PFS van 3,4 maanden (7,2 maanden [95% BI: 5,7 tot 7,6 maanden]) voor lenvatinib + pembrolizumab vs 3,8 maanden [95% BI: 3,6 tot 4,2 maanden] voor chemotherapie) en de puntschatting van de hazard ratio van 0,56 (95% BI: 0,47-0,66; $p < 0,001$) voldoen aan de PASKWIL-criteria.
2. Lenvatinib + pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevant effect op de OS. Zowel het absolute verschil in mediane OS van 6,9 maanden (18,3 maanden [95% BI: 15,2 tot 20,5 maanden] voor lenvatinib + pembrolizumab en 11,4 maanden [95% BI: 10,5 tot 12,9 maanden] voor chemotherapie) als de puntschatting van de hazard ratio van 0,62 (95% BI: 0,51-0,75; $p < 0,001$) voldoen aan de PASKWIL-criteria. Deze effecten zijn afkomstig uit een interimanalyse. Door de hoge informatiefraction (70%) van deze interimanalyse en het effect op PFS als surrogaat uitkomst voor OS is

het onwaarschijnlijk dat dit effect zal veranderen in volgende analyses.

3. In de studie werd gestratificeerd op basis van ECOG status (0 of 1). De resultaten van de patiënten met ECOG status 0 (n=487 ; PFS: HR 0,53 [95% BI: 0,42-0,66]; OS: HR 0,53 [95% BI: 0,41-0,70]). Het effect in de patiënten met ECOG status 1 (n=339) was echter minder overtuigend in zowel de PFS (HR 0,58; 95% BI: 0,45-0,75) als de OS (HR 0,73; 95% BI: 0,55-0,95).^[26] Dit zou erop kunnen duiden dat het effect minder groot is in patiënten met een hogere ECOG status. Patiënten met een ECOG status >1 status zijn niet meegenomen in de studie (exclusiecriteria). Het effect in patiënten met een ECOG status >1 is daarmee niet bewezen.
4. Lenvatinib + pembrolizumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (verschil in LS gemiddelde scoreverandering: 1,01 punten; 95% BI: -2,28-4,31; p=0,55).
5. Lenvatinib + pembrolizumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van zowel de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten als het percentage stakers ten gevolg van ongunstige effecten. Ook vond in 70,9% van de patiënten ten minste één dosisreductie van lenvatinib plaats.
De blootstelling-gecorrigeerde incidentie per 100 persoonsmaanden van enkele uitkomstmaten gerelateerd aan ongunstige effecten is, in tegenstelling tot de ongecorrigeerde incidentie, lager in de lenvatinib + pembrolizumab-arm dan in de chemotherapie arm.
6. De contributie van de individuele componenten van de combinatietherapie is niet bekend omdat er geen directe vergelijking beschikbaar is tussen de combinatietherapie en de monotherapieën van lenvatinib en pembrolizumab. Het is hierdoor onduidelijk in welke mate het gunstige effect ten opzichte van chemotherapie gevolg is van het synergetische effect van de combinatietherapie, of gevolg is van de contributie van één van de twee componenten.

Alles tezamen genomen is er voldoende vertrouwen dat behandeling met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving en dat het bijwerkingenprofiel acceptabel is bij patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ECOG status 0 of 1 met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestralingen.

4.2 Eindconclusie

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ECOG status 0 of 1 met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2022 met de volgende zoektermen:

((endometrial carcinoma) OR (endometrial cancer)) AND ((lenvatinib) AND (pembrolizumab)) AND ((doxorubicin) OR (paclitaxel)).

Er is gefilterd voor clinical trials.

Hieruit kwamen 2 hits die voldeden aan de zoekstrategie, waarvan 1 geëxcludeerd werd (zie bijlage 3).

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
-------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

Makker, 2022 ^[25]	Fase 3, multicenter, internationale, gerandomiseerde, open-label, parallel groep studie	Totaal: 827 (1:1 gerandomiseerd). Lenvatinib + pembrolizumab n=411; chemotherapie n=416.	Volwassen vrouwen met een gevorderde, recidiverende of gemetastaseerde endometriumcarcinoom van elk histologisch subtype, behalve carcinosarcoom en sarcoom. Patiënten hadden ziekteprogressie tijdens of na ontvangst van een eerdere platinum-bevattende chemotherapie en konden mogelijk tot twee op platina-bevattende chemotherapieën ontvangen indien er sprake was van neoadjuvante of adjuvante therapie. Patiënten met een voorgeschiedenis van een endotheliale groeifactor- of PD-1-targeting behandeling werden geëxcludeerd.	Interventie: lenvatinib 20 mg eenmaal daags oraal, plus pembrolizumab 200 mg IV in een 3-wekelijkse cyclus. Controle: Doxorubicine 60 mg per m ² lichaamsoppervlak IV in een 3-wekelijkse cyclus of; paclitaxel 80 mg per m ² lichaamsoppervlak IV in een wekelijkse cyclus (3 weken op en 1 week af)	Primair: PFS in de totale populatie (op basis van geblindeerde centrale review) Secundair: -OS, ORR en ongunstige effecten in de totale populatie, -PFS in de totale populatie (op basis van oordeel onderzoeker),	Er is een risk of bias ten gevolge van de open-label setting van de studie. Er is wellicht een risk of bias bij het vaststellen van de kwaliteit van leven. Mogelijk is er als gevolg van de open-label setting ook een risk of bias bij het vaststellen bijwerkingen, aangezien behandelaren en patiënten meer op hun hoede kunnen zijn voor behandeling-specifieke bijwerkingen. Het effect op de OS is niet significant omdat het om een harde uitkomstmaat gaat. Het effect op PFS wordt als niet significant beschouwd omdat deze uitkomstmaat beoordeeld wordt door een onafhankelijke geblindeerde commissie. De studiepopulatie bestond voornamelijk uit Kaukasische (63,6% in de lenvatinib-arm vs 60,1% in de chemotherapie-arm) en Aziatische (21,4% in de lenvatinib-arm vs 22,8% in de chemotherapie-arm) patiënten.[25] Echter, ras en etnische afkomst hebben geen blijken geen effect te hebben op de blootstelling aan lenvatinib of pembrolizumab.[1, 2] De histologie van het carcinoom bij diagnose was voornamelijk van het endometroïd subtype (54% in de lenvatinib-arm vs 56,4% in de chemotherapie-arm). De mediane leeftijd van de studiepopulatie was 65 in de lenvatinib-behandelarm en 66 in de chemotherapie-behandelarm.[25] De mediane leeftijd van deze specifieke patiëntpopulatie (gevorderde, gerecidiveerde of gemetastaseerde EC) in Nederland is niet bekend. Desondanks bevindt de mediane leeftijd van de patiënten bij diagnose van EC in de leeftijdsgroep van 60-74 jaar, wat overeenkomt met de studiepopulatie.[5]
------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Yonemori, 2022	In deze publicatie wordt de subset van de Japanse patiënten van Makker et al. 2022 gepresenteerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) lenvatinib in combinatie met pembrolizumab
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) lenvatinib in combinatie met pembrolizumab
ESMO / NVOG	2022 / 2021	Endometrial Carcinoma Guidelines / De Nederlandse richtlijn <u>Endometriumcarcinoom</u>

Bijlage 5: Baseline tabel^[25]

Variabele	Lenvatinib + pembrolizumab (n=411)	Chemotherapie (n=416)
Leeftijd		
Mediaan (range) — jaar	64 (30–82)	65 (35–86)
<65 jaar — no. (%)	206 (50.1)	204 (49.0)
Ras — no. (%)		
Blank	261 (63.5)	246 (59.1)
Donker	17 (4.1)	14 (3.4)
Aziatisch	85 (20.7)	92 (22.1)
Geografische regio — no. (%)		
Regio 1 (Australië, Canada, Europa, Israël, Nieuw-Zeeland en de Verenigde Staten)	234 (56.9)	240 (57.7)
Regio 2 (rest van de wereld)	177 (43.1)	176 (42.3)
MMR status — no. (%)		
pMMR	346 (84.2)	351 (84.4)
dMMR	65 (15.8)	65 (15.6)
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	246 (59.9)	241 (57.9)
1	164 (39.9)	175 (42.1)
Verleden van bekken bestraling — no. (%)	174 (42.3)	186 (44.7)
Histologie van initiële diagnose — no. (%)		
Endometrioïd carcinoom	243 (59.1)	254 (61.1)
Hoge graad	94 (22.9)	90 (21.6)
Lage grade	59 (14.4)	54 (13.0)
Niet gespecificeerd	90 (21.9)	110 (26.4)
Sereus carcinoom	103 (25.1)	115 (27.6)
Clear-cell carcinoom	30 (7.3)	17 (4.1)
Gemengde karakteristieken	22 (5.4)	16 (3.8)

Bijlage 6: Samenvatting van resultaten uit studies van chemotherapie, **monotherapie** van lenvatinib en pembrolizumab, combinatietherapieën patiënten met gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom met progressie tijdens of na eerdere chemotherapie [26]

	Chemotherapie	Lenvatinib + pembrolizumab	Lenvatinib monotherapie	Pembrolizumab monotherapie	
Studie	Study 309/KEYNOTE-775 (fase 3)	Study 309/KEYNOTE-775 (fase 3)	Study-204 (fase 2)	KEYNOTE-028 (fase 1b)	KEYNOTE-158 (fase 2)
Populatie karakteristieken	≥1 voorgaande systemische behandeling	≥1 voorgaande systemische behandeling	Progressie na 1 voorgaande platinumbevattende systemische behandeling. MMR status niet bekend	PD-L1 positief, ≥1 voorgaande systemische behandeling	≥1 voorgaande systemische behandeling
Algehele populatie (pMMR + dMMR)	416	n=411	n=133	n=24	-*
Mediane OS (maanden (95% BI))	11,4 (10,5-12,9)	18,3 (15,2-20,5)	10,6 (8,9-14,9)	11 (4,0-15,0)	-*
Mediane PFS (maanden (95% BI))	3,8 (3,6-4,2)	7,2 (5,7-7,6)	5,6 (3,7-6,3)	2,0 (2,0-3,0)	-*
pMMR (aantal deelnemers)		n=346	-	n=18	n=90
Mediane OS (maanden (95% BI))	12,0 (10,8-13,3)	17,4 (14,2-19,9)	-	13,6 (2,2-25,2)	10,1 (7,7-14,9)
Mediane PFS (maanden (95% BI))	3,8 (3,6-5,0)	6,6 (5,6-7,4)	-	1,8 (1,6-2,7)	2,1 (2,1-2,2)
dMMR (aantal deelnemers)	n=65	n=65	-	-**	n=79
Mediane OS (maanden (95% BI))	8.6 (5.5, 12.9)	NR (NR – NR)	-	-**	NR (27.2, NR)
Mediane PFS (maanden (95% BI))	3.7 (3.1, 4.4)	10,7 (5,6-NR)	-	-**	13,1 (4,3- 34,4)

* Uitkomstmaten van KEYNOTE-158 werden in twee verschillende cohorts (dMMR en pMMR) bestudeerd.

** Van de totale populatie in de KEYNOTE-028 studie hadden 5 patiënten een onbekende MMR status en 1 patiënt een dMMR status.

Bijlage 7: Beoordeling risico op bias

Makker 2022	+	+	-	+	+	+	-
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Bijlage 8: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) bij voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Lenvatinib + pembrolizumab	Chemotherapie	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	

Algehele overleving (follow up: mediaan 12,2 maanden [lenvatinib + pembrolizumab] en 10,7 maanden [chemotherapie])

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	188/411 (45.7%) mediane OS: 18,3 maanden (95% BI: 15,2 tot 20,5)	245/416 (58.9%) mediane OS: 11,4 maanden (95% BI: 10,5 tot 12,9)	HR 0.62 (0.51 tot 0.75)	165 minder per 1.000 (van 224 minder tot 102 minder) Verschil in mediane OS:	⊕⊕⊕○ Redelijk
---	------------------------	-----------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	------------------

Progressievrije overleving (follow up: mediaan 12,2 maanden [lenvatinib + pembrolizumab] en 10,7 maanden [chemotherapie])

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^{c,d}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	281/411 (68.4%) mediane OS: 7,2 maanden (95% BI: 5,7 tot 7,6)	286/416 (68.8%) mediane OS: 3,8 maanden (95% BI: 3,6 tot 4,2)	HR 0.56 (0.47 tot 0.66)	209 minder per 1.000 (van 266 minder tot 152 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
---	------------------------	-----------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------

Kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30) (follow up: mediaan 12,2 maanden [lenvatinib + pembrolizumab] en 10,7 maanden [chemotherapie])

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Lenvatinib + pembrolizumab	Chemotherapie	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			Vershil in LS gemiddelde scoreverandering 1.01 (-2.28 tot 4.31)	1 minder per 1.000 (van 4 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 12,2 maanden [lenvatinib + pembrolizumab] en 10,7 maanden [chemotherapie])

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	135/406 (33.3%)	55/388 (14.2%)	RR 2.01 (1.51 tot 2.68)	143 meer per 1.000 (van 72 meer tot 238 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------

Stakers ten gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 12,2 maanden [lenvatinib + pembrolizumab] en 10,7 maanden [chemotherapie])

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	134/406 (33.0%)	31/388 (8.0%)	RR 3.35 (2.32 tot 4.85)	188 meer per 1.000 (van 105 meer tot 308 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	---------------	-----------------------------------	----------------------------------------------------------	------------------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio; **LS:** Least Square; **RR:** Risk ratio.

- De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de OS omdat het om een harde uitkomstmaat gaat.
- Er is sprake van een interimanalyse met minder gegevens (70%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het Zorginstituut schat het risico op bias gebaseerd op de publicatie van Shimura et al. (2019)[3] op laag. Dit wil zeggen dat er geen substantiële onzekerheid is over de effectschatting.
- Het betrouwbaarheidsinterval van het effect overlapt de relevantiegrens van 0,7.
- De PFS is door een onafhankelijke geblindeerde commissie beoordeeld. De bias als gevolg van de open-label setting van de studie wordt daarom als niet relevant beschouwd.
- De bias als gevolg van de open-label setting van de studie kan een relevant effect hebben op de screening van behandeling-specifieke bijwerkingen.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristic Lenvima. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_en.pdf
2. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristic Keytruda. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
3. Kanker.nl. Baarmoederkanker. Geraadpleegd via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederkanker/algemeen/wat-is-baarmoederkanker>
4. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet*, 2016. 387(10023): 1094-1108.
5. IKNL. Rapportage Endometriumcarcinoom. 2018. Geraadpleegd via https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport_endometrium_2012-2016.pdf
6. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, et al. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol* 2012. 25(5): 699-708.
7. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol* 2007. 25(15): 2042-8.
8. Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013. 497(7447): 67-73.
9. Sinicrope, F.A. and Z.J. Yang, Prognostic and predictive impact of DNA mismatch repair in the management of colorectal cancer. *Future Oncol* 2011. 7(3): 467-74.
10. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013. 31(20): 2607-18.
11. Belgisch Kankerrigister. Prospectieve registratie endometriumkanker EFFECT studie: Handleiding. Geraadpleegd via <https://kankerregister.org/media/docs/Projecten/Effect/NL/HandleidingEFFECT.pdf>
12. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzber CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022. 33(9): 860-877.
13. American Cancer Society. Grading endometrial cancer. Geraadpleegd via <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/what-is-endometrial-cancer.html#:~:text=Grading%20endometrial%20cancer&text=Grade%20%20tumors%20have%2095,the%20cancer%20tissue%20forming%20glands>
14. Kanker.nl. Het stadium bij baarmoederkanker. Geraadpleegd via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederkanker/diagnose/het-stadium-bij-baarmoederkanker>
15. American Cancer Society. Endometrial Cancer Stages. Geraadpleegd via <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
16. Kanker.nl. Symptomen bij baarmoederkanker. Geraadpleegd via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederkanker/algemeen/symptomen-bij-baarmoederkanker>
17. Richtlijndatabase. Endometriumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie.

2021. Geraadpleegd via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom/epidemiologie_en_etiologie.html#:~:text=In%20Nederland%20wordt%20jaarlijks%20bij,de%20belangrijke%20gynaecologische%20kwaadaardige%20tumoren
18. Richtlijndatabase. Endometriumcarcinoom Richtlijnen. 2021. Geraadpleegd via <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom/algemeen.html>
 19. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Pembrolizumab en lenvatinib na eerdere platinumbevattende chemotherapie bij een gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. Geraadpleegd via <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-en-lenvatinib-na-eerdere-platinumbevattende-chemotherapie-bij-een-gevorderd-of-gerecidiveerd-endometriumcarcinoom/?meta>
 20. European Society for Medical Oncology. Interactive Guidelines Endometrial Cancer. Geraadpleegd via http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=86
 21. Chambers LM, Jia X, Rose PG, et al. Impact of treatment modality on overall survival in women with advanced endometrial cancer: A National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol* 2021. 160(2): 405-412.
 22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993. 85(5): 365-76.
 23. EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels. 2001.
 24. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022. 386(5): 437-448.
 25. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Lenvima 2021. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-003727-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 26. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Supplementary Appendix Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022.
 27. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken doxorubicine. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h103617_smpc.pdf
 28. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken paclitaxel. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h101863_smpc.pdf



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab bij de behandeling van gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC)

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum	1 mei 2023
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022026097
Volgnummer	2022050910
Contactpersoon	mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Eisai B.V

Inhoud

Colofon—1

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

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor lenvatinib (Lenvima®) + pembrolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van de middelen 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).

Volgens het farmacotherapeutisch (FT) rapport voldoet lenvatinib + pembrolizumab aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ECOG status 0 of 1 met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.¹

1.2 **Plaats in behandelalgoritme**

Voor patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling wordt geen voorkeursbehandeling aangewezen, hoewel doxorubicine en paclitaxel de meest toegepaste behandelingen zijn uit de beschikbare behandelopties.^[12] Volgens de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) zal in de Nederlandse praktijk een groot deel van de patiënten in dit stadium geen behandeling meer ontvangen, of zullen ze een behandeling in studieverband aangeboden krijgen. Indien er chemotherapie gegeven wordt, ontvangt een groter deel van de patiënten doxorubicine aangezien patiënten doorgaans al paclitaxel hebben ontvangen in combinatie met de voorgaande platinumbevattende behandeling. De plaatsbepaling van de claim van de registratiehouder komt overeen met de plaats van de behandeling in de praktijk.

EC wordt volgens de door International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) gedefinieerde criteria in de volgende stadia onderverdeeld: ^[9, 10]

Stadium I: De tumor is beperkt tot de baarmoeder.

Stadium II: cervix (baarmoedermond) betrokkenheid. Alleen endocervicale klierbuis betrokkenheid is stadium I.

Stadium III: lokale of regionale verspreiding van de tumor.

Stadium IV: verspreiding in endeldarm en/of blaaslijmvlies en/of metastasen op afstand.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Jaarlijks worden ruim 2.000 nieuwe gevallen van endometriumcarcinoom (EC) gediagnosticeerd.^[6,7] De incidentie van EC tussen 2012 (1.824) en 2019 (2.094) nam gemiddeld toe met ongeveer 2,1% per jaar.^[6] Extrapolatie naar 2023-2025 zou resulteren in een incidentie van 2.276 patiënten in 2023, 2.323 patiënten in 2024 en 2.372 patiënten in 2025. Uit de farmacotherapeutische beoordeling van het Zorginstituut blijkt dat lenvatinib + pembrolizumab alleen bij patiënten met een ECOG 0-1 score voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinisch expert heeft aangegeven dat circa 90% van de patiënten een ECOG 0-1 score heeft.

Verder komen alleen patiënten met gevorderd of recidiverend EC in aanmerking voor behandeling met lenvatinib + pembrolizumab. De meeste patiënten (ruim 80%) worden gediagnosticeerd in een vroeg stadium (FIGO-stadium I of II). Bij minder dan 20% van alle patiënten is er uitbreiding buiten de baarmoeder of naar lymfeklieren (FIGO-stadium III: 10%) of naar andere organen (FIGO-stadium IV: 10%).^[7,8]

Volgens de registratiehouder en de klinisch expert is er op basis van een fase 3 studie, een populatie van 15 tot 20% van de stadium I-III patiënten die kan worden gedefinieerd als hoog-risico met een verhoogde kans op metastasen.^[10,15] Voor stadium I-II betreffen dit 287 patiënten in jaar 1 ($2.048 * 80% * 17,5%$). De hoog-risico populatie heeft volgens de registratiehouder ongeveer 25% kans op een recidief^[10,15], wat voor jaar 1 zou neerkomen op 72 patiënten.

Van de patiënten in stadium III wordt ook 15 tot 20% als hoog risico gedefinieerd. Dit betreft 36 patiënten in jaar 1 ($2.048 * 10% * 17,5%$). Van de hoog risico populatie heeft 25% kans op een recidief, wat voor jaar 1 zou neerkomen op 9 patiënten.

Voor de patiënten met een stadium III en een laag risico (82,5%) wordt aangenomen dat bij 13% een recidief optreedt.^[9] De geconsulteerde klinisch expert heeft aangegeven dat dit percentage ook voor de Nederlandse patiënten geldt en dat het nog steeds actueel is.

De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinische expert geeft verder aan dat patiënten met een stadium IV endometriumcarcinoom als eerste diagnose eerstelijns patiënten zijn. Pas nadat in deze groep recurrence optreedt (doordat eerstelijns medicatie niet aanslaat of een zekere periode na beëindiging van de eerstelijns therapie) komen deze patiënten in aanmerking voor tweedelijns therapie, waarbij lenvatinib + pembrolizumab een optie kan zijn. Een aanzienlijk deel van deze patiënten (90%) zal volgens de klinisch expert uiteindelijk recidiveren. Het aantal patiënten dat het hier betreft is dan 192 ($90% * 214$) in jaar 3.^[14]

De registratiehouder heeft voor de initiële indiening van het dossier twee Nederlandse artsen een aantal vragen voorgelegd o.a. over de plaats van lenvatinib + pembrolizumab in het huidige behandellandschap. Volgens deze twee Nederlandse klinische experts wordt ongeveer 10% van de patiënten in de tweede lijn behandeld met hormoontherapie. Dat zijn patiënten die in de eerste lijn succesvol met hormoontherapie behandeld zijn, ofwel patiënten die gezien hun slechte conditie niet in aanmerking zouden komen voor doxorubicine of paclitaxel. Daarnaast zullen patiënten aan klinische studies deelnemen, gemiddeld rond de 10% van de totale tweedelijns patiëntenpopulatie wordt in studieverband behandeld. Van de resterende 80% wordt volgens de registratiehouder en klinische experts de helft met doxorubicine of paclitaxel behandeld, de andere helft krijgt door hun slechte conditie geen actieve behandeling meer (zie tabel 1).

De verwachting is dat ongeveer 115 patiënten in jaar 1 in aanmerking zouden kunnen komen voor lenvatinib + pembrolizumab. Uitgaande van bovenstaande berekening zou in jaar 2 en 3 dit aantal respectievelijk 117 en 120 zijn (zie tabel 1).

Tabel 1. Verwacht aantal EC patiënten dat voor behandeling met lenvatinib in aanmerking zou kunnen komen^[8,9]

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie EC	2276	2324	2373
Waarvan 90% ECOG 0-1 (want 10% ECOG 2)	2048	2092	2136
Stadium I-II (80%)	1639	1673	1708
Waarvan hoog-risico (17,5%)	287	293	299
Waarvan metastaseert/ recidiveert (25%)	72	73	75
Stadium III (10%)	205	209	214
Waarvan hoog risico (17,5%)	36	37	37
Waarvan metastaseert/recidiveert (25%)	9	9	9
Waarvan laag risico (82,5%)	169	173	176
Waarvan metastaseert/recidiveert (13%)	22	22	23
Stadium IV (10%)	205	209	214
Waarvan metastaseert (90%)	184	188	192
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling (A)	287	293	299
Patiënten die in de tweede lijn met hormoontherapie behandeld zullen worden (10%)(B)	29	29	30
Patiënten die in studieverband behandeld worden (10%) (C)	29	29	30
Patiënten die geen actieve behandeling meer krijgen (40%)(D)	115	117	120
Totaal aantal patiënten die nu met doxorubicine/paclitaxel behandeld worden en voor behandeling met lenvatinib + pembrolizumab in aanmerking komen (A-B-C-D)	115	117	120

Marktpenetratie

Het verwachte percentage van de potentieel in aanmerking komende patiënten voor behandeling met lenvatinib + pembrolizumab is afgestemd met twee Nederlandse klinische experts.^[11]

De introductie van lenvatinib + pembrolizumab zal volgens de registratiehouder en de klinische experts alleen een alternatief zijn voor patiënten die nu met

doxorubicine of paclitaxel worden behandeld. In het eerste jaar na introductie zullen nog niet alle nieuwe patiënten direct met de combinatie worden behandeld, wat resulteert in een percentage van 37,5% lenvatinib + pembrolizumab en 62,5% doxorubicine of paclitaxel. Er mag wel verondersteld worden, volgens de klinische experts, dat in het tweede en derde jaar in principe geen plaats meer zal zijn voor doxorubicine of paclitaxel, tenzij patiënten niet in aanmerking komen voor lenvatinib (bijvoorbeeld door oncontroleerbare hypertensie) of pembrolizumab (niet in aanmerking komend voor immunotherapie). Dit resulteert in een percentage van maximaal 12,5% van de tweedelijns patiëntenpopulatie die nog met doxorubicine of paclitaxel wordt behandeld, en 87,5% van de totale tweedelijns populatie met lenvatinib + pembrolizumab (tabel 2).^[11]

Tabel 2. Marktaandelen en patiënten aantallen na introductie van lenvatinib + pembrolizumab

	Doxorubicine/paclitaxel	Lenvatinib + pembrolizumab
jaar 1 (n=115)	62,5% (n=72)	37,5% (n=43)
jaar 2 (n=117)	12,5% (n=15)	87,5% (n=103)
jaar 3 (n=120)	12,5% (n=15)	87,5% (n=105)

2.2

Substitutie

Als lenvatinib + pembrolizumab beschikbaar zou komen voor de behandeling van patiënten met endometriumcarcinoom dan zal dat in de plaats komen van de huidige behandeling, doxorubicine of paclitaxel. De Commissie BOM bevestigt dit in haar recente advies ten aanzien van de behandeling met lenvatinib + pembrolizumab in deze setting.^[12] Volgens de NVMO zal in de Nederlandse praktijk een groot deel van de patiënten in dit stadium geen behandeling meer ontvangen, of zullen ze een behandeling in studieverband aangeboden krijgen. Indien er chemotherapie gegeven wordt, ontvangt een groter deel van de patiënten doxorubicine aangezien patiënten doorgaans al paclitaxel hebben ontvangen in combinatie met de voorgaande platinumbevattende behandeling. In tabel 2 is dus af te leiden dat lenvatinib + pembrolizumab bij 37,5% van de patiënten wordt ingezet in jaar 1 en 87,5% van de patiënten in jaar 2 en 3, en dit zijn patiënten die nu met doxorubicine of paclitaxel worden behandeld. Het gaat dan om 43 patiënten in jaar 1, 103 in jaar 2 en 105 in jaar 3.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

Lenvatinib + pembrolizumab

Lenvatinib wordt toegediend in een dosis van 20 mg per dag. De AIP per verpakking van 30 x 10 mg tablet is €1.780. In de Study-309 was de gemiddelde behandelduur met lenvatinib 322,9 dagen.^[13] Dit komt neer op gemiddeld 322,9 toedieningen van 20 mg per patiënt. De jaarlijkse gemiddelde kosten per patiënt van behandeling met lenvatinib zijn dan €38.318 (20 mg/300 mg x € 1.780 x 322,9).

Pembrolizumab wordt om de 3 weken intraveneus toegediend in een dosis van 200 mg. De AIP per 100 mg flacon is €2.624. In de Study-309 was de gemiddelde behandelduur met pembrolizumab 304,3 dagen^[13], wat neerkomt op een gemiddelde van 14,5 toedieningen van 200 mg pembrolizumab per patiënt. De jaarlijkse gemiddelde kosten per patiënt van behandeling met pembrolizumab zijn dan €76.046 (200 mg/ 100 mg x €2.624x 14,49).

De totale kosten per patiënt die behandeld wordt met lenvatinib + pembrolizumab zijn dan gemiddeld €114.364. De berekening hiervan staat gepresenteerd in tabel 4.

Paclitaxel of doxorubicine

In totaal kreeg 74% van de patiënten in de controle-arm van Study-309 conventionele doxorubicine (60 mg/m²) en 26% paclitaxel (80 mg/m²).^[13] De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinisch expert heeft bevestigd dat deze verdeling 74%/26% ook geldt voor de Nederlandse situatie. Ook de NVMO geeft aan dat als er chemotherapie wordt gegeven, er eerder een doxorubicine regime gekozen zal worden, omdat patiënten in het platinum-bevattende regime dit meestal samen met paclitaxel krijgen. De gemiddelde behandelduur is 116,3 dagen voor zowel doxorubicine als paclitaxel. De initieel door de registratiehouder geconsulteerde twee klinische experts hebben bevestigd dat de behandelduur van deze middelen vergelijkbaar is. Verder wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak (BSA) van 1,73 m² (door de registratiehouder afgeleid van gegevens op patiëntniveau uit Study-309).^[13]

Dus is er per cyclus 1,73 m² x 80mg = 138,4 mg paclitaxel nodig. De AIP van paclitaxel is €300 per 150 mg en de kosten voor 138,4 mg zijn dan €277 (138,4/150 x €300). Uitgaande van een behandelduur van 116,3 dagen komt dat neer op 4,2 cycli (116,3/28). In elke cyclus zijn 3 infusies nodig, dus dat komt neer op gemiddeld 12,5 infusies paclitaxel.

De met doxorubicine behandelde patiënten uit de chemotherapie-arm van de studie ontvingen conventioneel doxorubicine. In de Nederlandse praktijk wordt doorgaans liposomaal doxorubicine gegeven om de reden dat deze vorm minder kans geeft op cardiotoxiciteit dan conventioneel doxorubicine. Er wordt daarom in deze BIA gerekend met de kosten van liposomaal doxorubicine. Van liposomaal doxorubicine is de AIP €356 per 20 mg. Per cyclus is 1,73 m² x 60 mg = 103,8 mg doxorubicine nodig. De kosten voor doxorubicine per cyclus zijn €1.848,57 (103,8/20mg x €356). Bij een gemiddelde behandelduur van 116,3 dagen wordt dus 5,5 cycli behandeld (116,3/21 dagen). In elke cyclus is een infusie nodig, dus dat komt neer op gemiddeld 5,5 infusies doxorubicine.

In tabel 3 staan de medicijnkosten per patiënt beschreven. De behandelkosten per patiënt met paclitaxel (26%) en liposomaal doxorubicine (74%) zijn €8.474.

Tabel 3. Geneesmiddelkosten per patiënt

	pembrolizumab	lenvatinib	Huidige behandeling	
			paclitaxel	Liposomaal doxorubicine
Dosering	Eenmaal 200mg per 3 weken	Eenmaal 20mg per dag	paclitaxel: 80 mg/m ² IV eenmaal per week (gedurende 3 weken, waarna een week rust) in een cyclus van 28 dagen	doxorubicine: 60 mg/m ² IV on Day 1 of each 21-day cycle up to a maximum of 6 cycles
Gemiddelde behandel duur (dagen)	304,3	322,9	116,3	116,3
Aantal toedieningen	14,5 x 200mg infusies	646 x 10mg tabletten	4,2 cycli van 28 dagen, 3 infusies per cyclus – 12,5 infusies paclitaxel	5,5 cycli van 21 dagen, 1 infusie per cyclus – 5,5 infusies doxorubicine
Kosten per unit	€2.624 per 100mg	€1.780 per 30 tabletten	1.73*80mg = 138.4mg =	1.73*60mg = 103.8mg = €356,18 per infusie

			€277 per infusie	
Totale kosten	€76.046	€38.318	€ 3.454 *26%	€10.237,58 *74%
Kosten per behandeling per patiënt	€114.364		€8.474	
Kosten eerste 6 maanden behandeling	€45.653^A	€21.650^B	€8.474	
Kosten resterende maanden in vervolgjaar	€30.393	€16.668		

^A Berekend als volgt: €76.046 x (182,5 (half jaar) /304 dagen)

^B Berekend als volgt: €38.318 x (182,5/323)

2.4

Aannames

De berekeningen berusten op de volgende aannames:

- De incidentie van EC neemt met 2,1% per jaar toe.
- 80% van de patiënten heeft stadium I-II EC, 10% heeft stadium III en 10% heeft stadium IV EC.
- 17,5% van de stadium I-III patiënten heeft een verhoogd risico op uitzaaiingen, en van deze patiënten heeft 25% kans op een recidief.
- Van de stadium III (laag-risico) patiënten heeft 13% kans op een recidief.
- Van de stadium IV patiënten zal 90% recidiveren en deze komen in aanmerking voor behandeling met lenvatinib + pembrolizumab.
- Het marktaandeel van lenvatinib + pembrolizumab neemt 15%-35% van de totale markt in beslag en substitueert een deel van het marktaandeel van de actieve behandeling dus van paclitaxel of doxorubicine, maar niet van de patiëntenpopulatie die niet actief behandeld wordt of deelneemt aan klinische studies.
- In de budgetimpact berekening worden alleen geneesmiddelenkosten gebruikt en geen toedieningskosten of andere medische kosten.
- De gemiddelde behandelduur is 304,3 dagen voor pembrolizumab, 322,9 dagen voor lenvatinib, en 116,3 dagen voor paclitaxel of doxorubicine.
- Van de patiënten die nu met paclitaxel of doxorubicine worden behandeld krijgt 26% paclitaxel en 74% doxorubicine.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.
- Alle nieuwe patiënten stromen halverwege het jaar in. In werkelijkheid komen patiënten verspreid over het jaar in aanmerking voor een behandeling, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer lenvatinib + pembrolizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij patiënten met gevorderde EC die progressief werden op een platinumbevattende behandeling. Verder staat in deze tabel een overzicht van de totale budgetimpact wanneer patiënten worden behandeld met paclitaxel of doxorubicine (substitutie). Verder beschrijft tabel 4 de meerkosten van lenvatinib + pembrolizumab voor het farmaciebudget. De netto budgetimpact van lenvatinib + pembrolizumab bedraagt circa €11 miljoen in het derde jaar na marktoelating.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4 Raming van de totale kosten van de toevoeging van lenvatinib + pembrolizumab aan behandelarsenaal patiënten met endometriumcarcinoom

Jaar	Cohort	Maanden lenvatinib	Maanden pembrolizumab	Maanden paclitaxel /doxorubicine	Aantal patiënten	Kosten lenvatinib	Kosten pembrolizumab	Kosten paclitaxel/ doxorubicine	Totale kosten per jaar lenvatinib + pembrolizumab	Totale kosten per jaar paclitaxel/ doxorubicine	Meerkosten lenvatinib + pembrolizumab (na substitutie paclitaxel/ doxorubicine)
1	Cohort 1	6 ^A	6 ^A	3,8 ^B	43	€931.969	€1.965.214	€364.776	€2.897.183	€364.776	€2.532.407
2	Cohort 1 (vervolg)	4,6 ^C	4 ^D	0	43	€717.488	€1.308.348	-	-	-	
2	Cohort 2	6	6	3,8	103	€2.220.260	€4.681.796	€869.019	€8.927.892	€869.019	€8.058.873
3	Cohort 2 (vervolg)	4,6	4	0	103	€1.709.296	€3.116.921	-	-	-	
3	Cohort 3	6	6	3,8	105	€2.266.885	€4.780.113	€887.269	€11.873.216	€887.269	€10.985.948

^AAlle incidentie patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling.

^BDe gemiddelde behandelduur met paclitaxel/ doxorubicine was 116 dagen, en dat is gelijk aan 3,8 maanden (116/365x12).

^CDe gemiddelde behandelduur met lenvatinib was 323 dagen. In de berekening hier wordt dus uitgegaan van 10,6 maanden behandeling met lenvatinib (323/365x12), dus in het tweede jaar resteren 4,6 maanden (10,6-6).

^DDe gemiddelde behandelduur met pembrolizumab was 304 dagen. In de berekening hier wordt dus uitgegaan van 10 maanden behandeling met pembrolizumab (304/365x12), dus in het tweede jaar resteren 4 maanden (10-6).

4 Conclusie

Behandeling van endometriumcarcinoom met lenvatinib + pembrolizumab kost circa €114.364 per patiënt. In de derde jaar na markttoelating zullen circa 105 patiënten starten met lenvatinib + pembrolizumab behandeling die nu paclitaxel of doxorubicine krijgen. De meerkosten van lenvatinib + pembrolizumab bedragen €11 miljoen in het derde jaar na markttoelating bij gevorderde of recidiverende endometriumcarcinoom patiënten.

In deze BIA is er onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met lenvatinib + pembrolizumab behandeld zal gaan worden. Onduidelijk is hoeveel patiënten recidiveren of een hoog-risico hebben op uitzaaiingen bij ziekteprogressie na platinumbevattende behandelingen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 april 2023.

5 Referenties

1. Lenvima SmPC
2. Richtlijn Endometriumcarcinoom – Richtlijndatabase
<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom/algemeen.html>
Laatst geraadpleegd 09-05-2022
3. Bijlage bij richtlijn Endometriumcarcinoom, hoofdstuk Metastasen behandeling, Medisch technisch Versie: 1.0, Verantwoording vaststelling: Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG), Datum vaststelling: 25-03-2004, [Bijlage bij richtlijn Endometriumcarcinoom, hoofdstuk Metastasen behandeling, Medisch technisch \(oncoline.nl\)](#)
4. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-448
5. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448, Supplementary Appendix
6. [NKR Cijfers \(iknl.nl\)](#)
7. Van der Hel O, Timmermans M, Verboort S, et al. Endometrium Carcinoom in Nederland 2012-2016. IKNL rapport, September 2018
https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport_endometrium_2012-2016.pdf
8. IKNL Nieuws: Baarmoederkanker meest voorkomende gynaecologische kanker in Nederland, 29 april 2014 <https://iknl.nl/nieuws/2014/baarmoederkanker-meest-voorkomende-gynaecologische-laastst-geraadpleegd-03-06-2022>
9. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2006 Jun;101(3):520-9. Epub 2006 Mar 23
10. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1273–85
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2819%2930395-X>
11. Visie Nederlandse Klinische Experts ten aanzien van het dossier Lenvima in EC behorende bij initieel dossier d.d. september 2022
12. NVMO - Commissie BOM. Pembrolizumab en lenvatinib na eerdere platinumbevattende chemotherapie bij een gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom, Medische Oncologie, 27 mei 2022.
<https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-en-lenvatinib-na-eerdere-platinumbevattende-chemotherapie-bij-een-gevorderd-of-gerecidiveerd-endometriumcarcinoom/?meta>
13. Eisai Study-309/KN-775 Final CSR P775V02MK3475 (29 juli 2022)

14. Visie Nederlandse Klinische Experts ten aanzien van het dossier Lenvima in EC behorende bij aangepast dossier d.d. 26-02-2023
15. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab bij de behandeling van endometriumcarcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 1 mei 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022026097
Volgnummer	2022052354
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Eisai

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—11
1.4	Onderzoeksvraag—11
1.5	Literatuurstudie—11
2	Methoden—13
2.1	PICO—13
2.2	Modelsettings—15
2.3	Inputgegevens—16
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden—16
2.3.2	Utiliteiten—24
2.3.3	Kosten—25
2.3.4	Modelaannames—32
2.4	Validatie—34
2.4.1	Validatie van het conceptuele model—34
2.4.2	Validatie van de input data—34
2.4.3	Technische validatie—34
2.4.4	Output validatie—34
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—34
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—34
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—35
2.5.3	Scenarioanalyses—35
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—35
3	Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—37
3.1	Ziektelast—37
3.2	Incrementele en totale effecten—37
3.3	Incrementele en totale kosten—37
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—38
3.5	Gevoeligheidsanalyses—38
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses—38
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—39
3.5.3	Scenarioanalyses—39
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—40
4	Discussie en Conclusies—41
5	Referenties—43
Bijlage 1: Klinische studies—45	
Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyse—47	

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality adjusted life year*): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Lenvatinib + pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor endometriumcarcinoom.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen: Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voldoet, voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ECOG status 0 of 1 met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling, aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model. De studieresultaten gemeten over een periode van 2,5 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 36 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is lenvatinib + pembrolizumab vergeleken met chemotherapie naar keuze van de behandelende arts (doxorubicine of paclitaxel, hierna 'chemotherapie').

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 1,87 QALYs per patiënt door inzet van lenvatinib + pembrolizumab. Bij chemotherapie is dit 0,89 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,98 QALYs per patiënt ten opzichte van chemotherapie. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten langer leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 2,86 door inzet van lenvatinib + pembrolizumab, bij chemotherapie zijn dit 1,42 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,44 levensjaren per patiënt ten opzichte van chemotherapie.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €154.714 voor lenvatinib + pembrolizumab en €45.296 voor chemotherapie. De incrementele kosten per patiënt bedragen €109.418. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €76.039 per gewonnen levensjaar en van €111.764 per gewonnen QALY ten opzichte van chemotherapie.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de parameters betreffende de extrapolatie van de OS data. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de utiliteiten en de time to treatment discontinuation (TTD) extrapolaties.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat lenvatinib + pembrolizumab kosteneffectief is ten opzichte van chemotherapie bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY 0% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €112.234 per gewonnen QALY.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd door de registratiehouder:

- Exclusie correctie toedieningsintensiteit voor berekening geneesmiddelenkosten (ICER/QALY: €127.739)
- De proficient mismatch repair (pMMR) subpopulatie (ICER/QALY: €126.784)

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- In de berekening van de kosten voor vervolgbehandeling is lenvatinib + pembrolizumab meegenomen als vervolgbehandelingsoptie in de chemotherapie-arm. Dit is geen correcte weergave van de huidige klinische praktijk. De registratiehouder heeft dit niet aangepast in de basecase analyse, maar alleen in een scenarioanalyse meegenomen. Het Zorginstituut kan zich hier niet in vinden, in de basecase analyse moet ervan worden uitgegaan dat er in de chemotherapie-arm geen vervolgbehandeling met lenvatinib + pembrolizumab plaatsvindt.
- Er is onzekerheid over de aanname van *treatment waning*. Volgens het Zorginstituut is er geen bewijs voor het levenslang aanhouden van het behandelingseffect van lenvatinib + pembrolizumab na staken van de behandeling bij dit ziektebeeld. Het Zorginstituut verwacht dat het behandelingseffect na verloop van tijd zal afnemen. Scenarioanalyses uitgevoerd door het Zorginstituut, waarbij wel rekening wordt gehouden met een afname van het behandelingseffect, laten zien dat deze aanname van invloed is op de resultaten van het model.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is lenvatinib + pembrolizumab niet kosteneffectief ten opzichte van de chemotherapie arm.

Het Zorginstituut is van mening dat lenvatinib + pembrolizumab geen vervolgbehandelingsoptie in de chemotherapie-arm hoort te zijn. Als deze vervolgbehandeling achterwege wordt gelaten, resulteert dit in een ICER van €124.700 per QALY (in de basecase gerapporteerd door de registratiehouder was de ICER €111.764 per QALY).

Uit scenarioanalyses blijkt dat de aanname van de registratiehouder over het levenslang aanhouden van het behandelingseffect (waarbij dus geen *treatment waning* is toegepast) een grote impact heeft op de resultaten. Het Zorginstituut verwacht dat het effect na staken van de behandeling na verloop van tijd zal afnemen. Er is grote onzekerheid hoe lang het in de studie geobserveerde behandelingseffect aanhoudt. Dit heeft groot effect op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). In scenarioanalyses is een behandelingseffect wat 5 respectievelijk 2,5 jaar aanhoudt, meegenomen. Dit resulteert in een ICER tussen de €197.645 tot €287.138. Op basis van de studieresultaten in andere populaties is het echter meer plausibel dat het behandelingseffect 5 jaar aanhoudt dan 2,5 jaar.

Vanwege de onzekerheden rondom het toepassen van *treatment waning* kiest het Zorginstituut ervoor om twee scenario's te presenteren:

Scenario a) waarin lenvatinib + pembrolizumab niet als vervolgbehandelingsoptie is meegenomen in de chemotherapie-arm. Dit scenario zou het meest realistisch zijn wanneer er voldoende evidence is voor een levenslang behandelingseffect.
Scenario b) waarin scenario a) wordt gecombineerd met afname in het

behandeleffect (*treatment waning*) vanaf jaar 5 na start van de behandeling.

Scenario a) resulteert in een ICER van €124.700 per QALY waarbij de prijskorting minstens 40% moeten zijn. Scenario b) resulteert in een ICER van €197.645 per QALY waarbij de prijskorting minstens 65% moeten zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 april 2023.

Afkortingen

AE	Adverse event/bijwerking
AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
ITT	Intention to treat
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
KM	Kaplan-Meier
KUA	Kostenutiliteitsanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PH	Proportional hazard
pMMR	MMR proficient
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
RDI	Relatieve dosisintensiteit

SLR	Systematische literatuurreview
TTD	Time to treatment discontinuation
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab voor de indicatie endometriumcarcinoom. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor lenvatinib + pembrolizumab. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

- Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 **Epidemiologie**

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van lenvatinib + pembrolizumab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in lenvatinib + pembrolizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van lenvatinib + pembrolizumab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 **Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van

Medline, Embase en Cochrane op 15 november 2021. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier en de EPAR. Het Zorginstituut merkt op dat het literatuuronderzoek langer dan een jaar geleden is uitgevoerd, en verzoekt de registratiehouder dit te updaten.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag. Study-309 is als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model.^[1] Dit is een fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie. In deze studie werden volwassen patiënten met gevorderd endometriumcarcinoom die eerder waren behandeld met ten minste één platinum-gebaseerde chemotherapie geïnccludeerd. Patiënten werden behandeld met lenvatinib + pembrolizumab of chemotherapie naar keuze van de behandelende arts (doxorubicine of paclitaxel, hierna 'chemotherapie'). De belangrijkste klinische uitkomsten uit deze studie die zijn gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model zijn: PFS, OS, bijwerkingen en kwaliteit van leven.

2 Methoden

2.1 PICO

In **Tabel 1** staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in **Tabel 2** t/m **Tabel 5** weergegeven.

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.
Interventie	Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab
Controle-interventie	Chemotherapie, waarbij doxorubicine of paclitaxel het meest worden toegepast.
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> • Algehele overleving (OS) • Progressievrije overleving (PFS) • Kwaliteit van leven (QoL) • Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten • Stakers vanwege interventie gerelateerde ongunstige effecten

Tabel 2. Patiëntkenmerken lenvatinib + pembrolizumab vs. chemotherapie

	lenvatinib + pembrolizumab (N=411) n (%)	doxorubicine of paclitaxel (N=416) n (%)
Leeftijd (mediaan, range)	64 (30-82)	65 (35-86)
Etniciteit, n (%)		
White	261 (63,5)	246 (59,1)
Black	17 (4,1)	14 (3,4)
Asian	85 (20,7)	92 (22,1)
Geografische regio - n (%)*		
Regio 1	234 (56,9)	240 (57,7)
Regio 2	166 (43,1)	176 (42,3)
MMR status - n (%)		
pMMR	346 (84,2)	351 (84,4)
dMMR	65 (15,8)	65 (15,6)
ECOG performance-status score - n (%)		
0	246 (59,9)	241 (57,9)
1	164 (39,9)	175 (42,1)
Bekkenbestraling in de voorgeschiedenis - n (%)	174 (42,3)	186 (44,7)
Histologische kenmerken bij primaire diagnose - n (%)		
Endometrioide carcinoom	243 (59,1)	254 (61,1)
Hoge graad	94 (22,9)	90 (21,6)
Lage graad	59 (14,4)	54 (13,0)
Niet gespecificeerd	90 (21,9)	110 (26,4)

Sereus carcinoom	103 (25,1)	115 (27,6)
Heldercellig carcinoom	30 (7,3)	17 (4,1)
Gemengde kenmerken	22 (5,4)	16 (3,8)
Eerdere behandelingen - (%)		
Alleen neoadjuvant of adjuvant	35	38,2
1 eerdere platinum-gebaseerde therapie	79,3	75,7
2 eerdere platinum-gebaseerde therapieën	20,2	24,3
Palliatieve hormoonbehandeling	8,8	10,6
External-beam radiotherapie	46	47,8

*Regio 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, Israel; Regio 2: rest of the world

Afkortingen: dMMR, deficient mismatch repair; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MMR, mismatch repair; pMMR, proficient mismatch repair

Tabel 3. Baseline karakteristieken patient-level data Study-309

	Value (95% CI)	Source
Age (years)	63.53 (62.91, 64.15)	Analysis of Study 309 patient-level data
BSA (m ²)	1.73 (1.29, 2.16)	
Weight (kg)	70.51 (69.23, 71.79)	
Baseline EQ-5D index score	0.74 (0.73, 0.76)	

Afkortingen: BSA, lichaamsoppervlak; EQ-5D, EuroQoL five dimensions

Tabel 4. Effectiviteit van lenvatinib + pembrolizumab vs. chemotherapie – Study-309, data cut-off 26-10-2020^[1]

	Lenvatinib + pembrolizumab (n=411)	Doxorubicine of paclitaxel (n=416)	HR, [95% CI], p-waarde
<i>Primaire uitkomstmaat</i>			
PFS, mediaan in maanden [95% CI]	7,2 [5,7-7,6]	3,8 [3,6-4,2]	0,56 [0,47-0,66], p-waarde <0,0001
OS, mediaan in maanden [95% CI]	18,3 [15,2-20,5]	11,4 [10,5-12,9]	0,62 [0,51-0,75], p-waarde <0,0001
<i>Secundaire uitkomstmaat</i>			
ORR, % [95% CI]	31,9 [27,4-36,6]	14,7 [11,4-18,4]	
QoL: EORTC GHS score verandering t.o.v. baseline, LS mean [95% CI]			
Bijwerkingen, ≥graad 3*, n (%)	361 (88,9)	282 (72,7)	

*Safety populatie: n=406 voor lenvatinib + pembrolizumab, n=388 voor doxorubicine of paclitaxel

Afkortingen: CI, betrouwbaarheidsinterval; EORTC GHS, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Global Health Status; PFS, progressievrije overleving; ORR, objective response rate; OS, algehele overleving; QoL, kwaliteit van leven

Tabel 5. Effectiviteit van lenvatinib + pembrolizumab vs. chemotherapie – Study-309, data cut-off 01-03-2022^[2]

	Lenvatinib + pembrolizumab (n=411)	Doxorubicine of paclitaxel (n=416)	HR, [95% CI], p-waarde
<i>Primaire uitkomstmaat</i>			
PFS, mediaan in maanden [95% CI]	7,3 [5,7-7,6]	3,8 [3,6-4,2]	0,56 [0,48-0,66], p-waarde <0,0001

OS, mediaan in maanden [95% CI]	18,7 [15,6-21,3]	11,9 [10,7-13,3]	0,65 [0,55-0,77], p-waarde <0,0001
<i>Secundaire uitkomstmaat</i>			
ORR, % [95% CI]	33,8 [29,3-38,6]	14,7 [11,4-18,4]	
QoL: EORTC GHS score verandering t.o.v. baseline, LS mean [95% CI]	-5,97 [-8,36,-3,59]	-6,98 [-9,63,-4,33]	
Bijwerkingen, ≥graad 3*, n (%)			

Afkortingen: CI, betrouwbaarheidsinterval; EORTC GHS, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Global Health Status; LS, least squares; PFS, progressievrije overleving; ORR, objective response rate; OS, algehele overleving; QoL, kwaliteit van leven

Conclusie PICO

De registratiehouder heeft de patiëntkenmerken van Study-309 gevalideerd met Nederlandse klinische experts. Het Zorginstituut kan zich, gebaseerd op de validatie van de Nederlandse klinische experts, vinden in de patiëntenpopulatie.

Er is geen vastgestelde standaardtherapie of klinische consensus over het meest geschikte behandelingsregime voor patiënten met gevorderde endometriumkanker na progressie op voorafgaande systemische therapie. In de pivotal studie van lenvatinib + pembrolizumab werd chemotherapie naar keuze van de behandelende arts (paclitaxel of doxorubicine) gebruikt als vergelijkende behandeling.^[1] Omdat deze behandelingen ook in Nederland gebruikelijk zijn in de tweedelijnssetting van gevorderd of gemetastaseerd endometriumcarcinoom, kan het Zorginstituut zich vinden in de vergelijkende behandeling. De NVMO heeft echter aangegeven dat in Nederland meestal liposomaal doxorubicine wordt gebruikt in plaats van conventioneel doxorubicine, omdat dit een gunstiger bijwerkingsprofiel heeft (minder cardiotoxiciteit). Echter, in Study-309 is conventioneel doxorubicine gebruikt. Het Zorginstituut verwacht niet dat dit een noemenswaardige impact heeft op de klinische effecten (zie FT-rapport). Het Zorginstituut kiest er in het FE-rapport voor om conventioneel doxorubicine als comparator aan te houden omdat daarop ook de effectparameters in het model zijn gebaseerd.

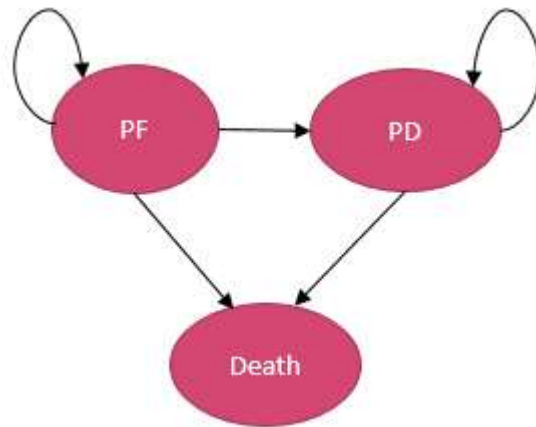
2.2 Modelsettings

In **Tabel 6** staan de belangrijkste modelparameters. In **Figuur 1** is de modelstructuur weergegeven.

Tabel 6. Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Partitioned survival analysis (PSM)
Gezondheidstoestanden	PF, PD, overlijden
Cyclusduur	1 week
Cohortgrootte	N.v.t.
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	100% in PFS
Tijdshorizon	Levenslang
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	KUA

Afkortingen: KUA, kostenutiliteitsanalyse, PF, progressievrije ziekte; PD, progressieve ziekte



Figuur 1. Modelstructuur van het *partitioned survival analysis* model voor lenvatinib + pembrolizumab bij endometriumcarcinoom

Afkortingen: PD, progressed disease; PF, progression free

Discussie modelsettings

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Het model heeft een levenslange tijdschhorizon.

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. De registratiehouder heeft een KUA uitgevoerd.

Volgens de richtlijnen dienen kosteneffectiviteitsanalyses vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De KUA is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief.

Conclusie modelsettings

Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelsettings.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

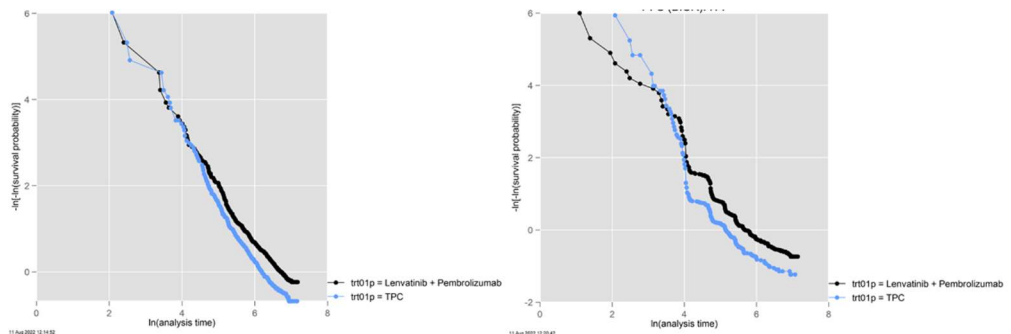
Het partitioned survival model (PSM) is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus werden bepaald op basis van extrapolaties voor PFS en OS. Voor het bepalen van de proporties in het model zijn data gebruikt verkregen uit de volgende klinische studie: Study-309.^[2, 1]

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 2,2 jaar voor TTD, en 2,5 jaar voor OS en PFS. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van lenvatinib + pembrolizumab en chemotherapie. In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: de *proportional hazard* (PH) assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (o.a. Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz en spline modellen) statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier curves. De beste fit werd gekozen voor de base case.

Het keuzeproces wordt hieronder beschreven.

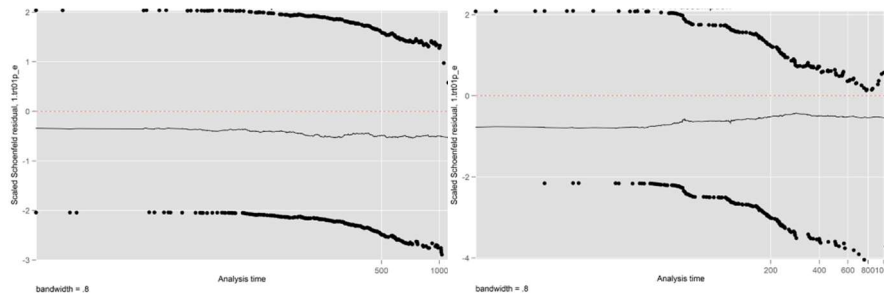
PH assumptie

Allereerst is de PH assumptie getoetst voor de OS en PFS curves. Op basis van de log-cumulatieve hazard plots (**Figuur 2**), de Schoenfeld residuals plots (**Figuur 3**), de smoothed hazard estimates plots (**Figuur 4**), en de global testing van de PH assumptie (p-waarde: 0,4811 respectievelijk 0,6781) stelt de registratiehouder voor beide curves dat er onvoldoende bewijs is dat de PH assumptie standhoudt.



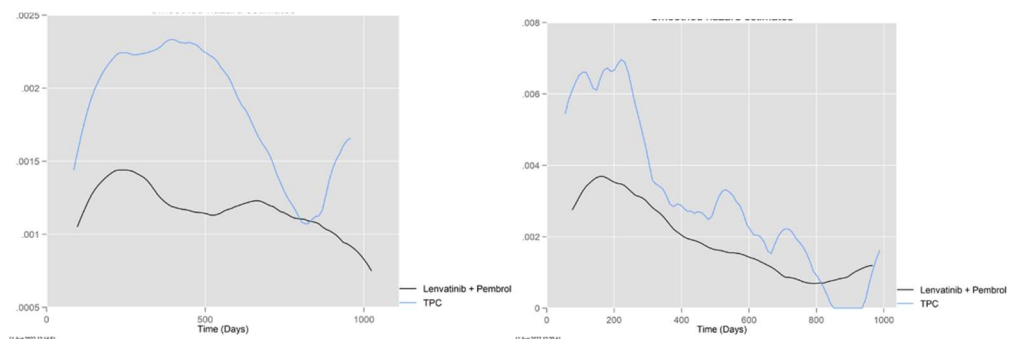
Figuur 2. Log-cumulatieve hazard plots voor OS en PFS BICR - ITT populatie

Afkortingen: BICR, blinded independent central review; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TPC, treatment of physician's choice



Figuur 3. Schoenfeld residuals plots voor OS en PFS BICR - ITT populatie

Afkortingen: BICR, blinded independent central review; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TPC, treatment of physician's choice



Figuur 4. Smoothed hazard estimates voor OS en PFS BICR - ITT populatie

Afkortingen: BICR, blinded independent central review; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TPC, treatment of physician's choice

TTD curve

TTD is als volgt toegepast: er is één TTD curve gemodelleerd voor de vergelijkende

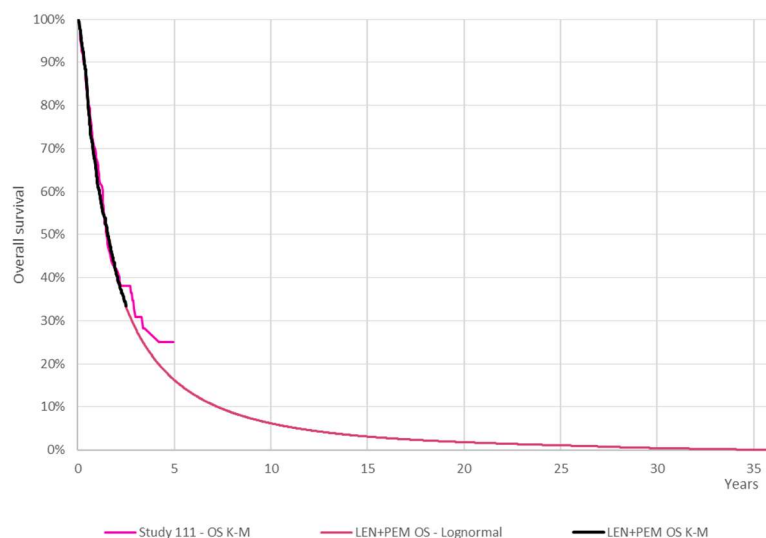
behandeling (doxorubicine of paclitaxel), voor de interventie-arm zijn de TTD curves apart gemodelleerd vanwege de stopcriteria voor pembrolizumab na 24 maanden. De TTD data waren al compleet voor pembrolizumab en de vergelijkende arm, waardoor alleen extrapolatie noodzakelijk was voor lenvatinib.

Extrapolatie

Voor de OS, PFS en TTD curves zijn de volgende standaard parametrische distributies gefit: exponential, generalised gamma, gompertz, lognormal, loglogistic en weibull. Hieronder wordt de distributiekeuze voor de lange termijn extrapolatie per curve beschreven.

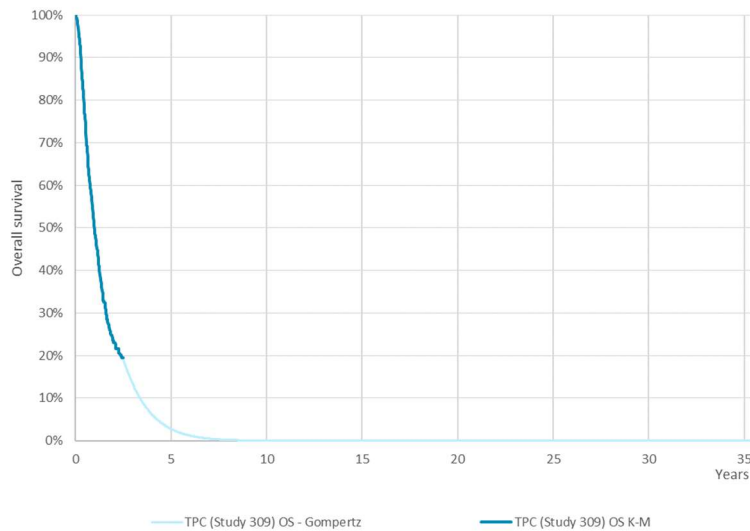
OS

De OS kaplan meier (KM) data voor de lenvatinib + pembrolizumab arm was beschikbaar voor 2,5 jaar. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om voor de extrapolatie van de OS data van de vergelijkende arm te starten op hetzelfde moment (dus na 2,5 jaar). Gebaseerd op de AIC/BIC-waarden en de visuele fit tegenover Study-111, heeft de registratiehouder gekozen voor de lognormale distributie voor de lenvatinib+pembrolizumab arm, en voor de Gompertz distributie voor de vergelijkende arm. Study-111 is een fase Ib/II studie van patiënten met solide tumoren. Data van het patiëntencohort met gevorderde endometriumkanker (n=108, mediane follow-up duur 18,7 maanden) is gebruikt voor de visuele validatie. De registratiehouder onderbouwt de keuze voor verschillende distributies vanwege de verschillen in werkingsmechanisme tussen immunotherapieën en standaardtherapie. De registratiehouder onderbouwt de keuze voor de Gompertz distributie voor de vergelijkende arm met internationale klinische expert input dat geen patiënten in leven zouden zijn na 5 jaar. **Figuur 5** en **Figuur 6** tonen de lange termijn extrapolaties van de gekozen distributie voor de lenvatinib + pembrolizumab arm respectievelijk de vergelijkende arm in de base case. **Tabel 7** geeft een overzicht van de statistische fit. Daarnaast heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut een overzicht gegeven van de OS per parametrische distributie (zie **Tabel 8**).



Figuur 5. Base case parametrische extrapolatie (log-normal) - lenvatinib + pembrolizumab arm, OS ITT populatie

Afkortingen: ITT, intention-to-treat; K-M, Kaplan meier; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; OS, overall survival



Figuur 6. Base case parametrische extrapolatie (gompertz) - vergelijkende arm, OS ITT populatie

Afkortingen: ITT, intention-to-treat; K-M, Kaplan meier; OS, overall survival; TPC, treatment of physician's choice

Tabel 7. Statistische fit OS

	N	llo	ll	df	AIC	BIC
LEN+PEM						
Generalized gamma	411.0	-565.3	-565.3	3.0	1136.6	1148.7
Weibull	411.0	-572.8	-572.8	2.0	1149.6	1157.6
Gompertz	411.0	-573.8	-573.8	2.0	1151.7	1159.7
Exponential	411.0	-574.0	-574.0	1.0	1149.9	1153.9
Lognormal	411.0	-565.6	-565.6	2.0	1135.2	1143.2
Loglogistic	411.0	-566.1	-566.1	2.0	1136.1	1144.1
TPC						
Generalized gamma	416.0	-554.4	-554.4	3.0	1114.8	1126.9
Weibull	416.0	-566.8	-566.8	2.0	1137.7	1145.7
Gompertz	416.0	-573.1	-573.1	2.0	1150.2	1158.2
Exponential	416.0	-573.3	-573.3	1.0	1148.6	1152.6
Lognormal	416.0	-555.0	-555.0	2.0	1113.9	1122.0
Loglogistic	416.0	-553.2	-553.2	2.0	1110.4	1118.4

Afkortingen: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; treatment of physician's choice

Tabel 8. OS extrapolatie per statistische fit

Year	KM	Gen. gamma	Weibull	Gompertz	Exponential	Log-normal	Log-logistic
LEN+PEM							
1	63.11%	63.97%	66.83%	64.60%	65.24%	63.41%	64.43%
3	29.20%	28.69%	26.50%	28.33%	27.77%	29.27%	28.03%
5	-	15.74%	9.91%	13.22%	11.82%	16.89%	16.00%
10	-	5.22%	0.73%	2.49%	1.39%	6.42%	6.72%
25	-	0.68%	0.00%	0.08%	0.00%	1.18%	1.96%
30	-	0.41%	0.00%	0.04%	0.00%	0.80%	1.52%
TPC							

1	49.50%	50.25%	53.95%	51.74%	51.05%	49.57%	49.63%
3	13.90%	13.23%	10.38%	12.53%	13.31%	14.12%	13.38%
5	-	4.84%	1.58%	2.63%	3.47%	5.82%	6.13%
10	-	0.76%	0.01%	0.02%	0.12%	1.24%	1.98%
25	-	0.02%	0.00%	0.00%	0.00%	0.09%	0.43%
30	-	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.05%	0.31%

Afkortingen: LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

Discussie extrapolatie OS

De registratiehouder heeft de extrapolaties van de OS data ter validatie voorgelegd aan een Nederlandse klinische expert.^[3] Over de lenvatinib + pembrolizumab arm heeft de klinische expert aangegeven dat de log-normale en log-logistische distributies het meest realistisch zijn, omdat een kleine patiëntenpopulatie een relatief lange overleving heeft. Daarnaast heeft de klinische expert gevalideerd dat de overlevingspercentages behorend bij de log-normale distributie realistisch lijken voor de Nederlandse setting. Omdat de log-normale distributie volgens de expert het beste aansluit bij de Nederlandse setting, is deze distributie gekozen voor de basecase en is de log-logistische distributie in een scenario analyse gebruikt.

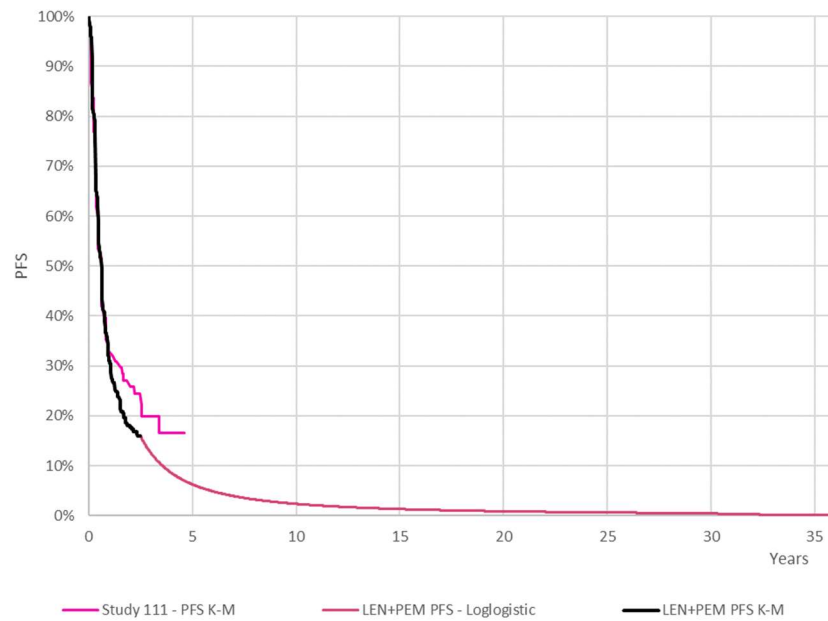
Over de chemotherapie-arm heeft de klinische expert aangegeven dat de Gompertz en Weibull distributies het meest realistisch lijken, en dat de Gompertz distributie het beste aansluit bij de Nederlandse setting. De registratiehouder heeft de Gompertz distributie gebruikt in de basecase en de Weibull distributie in een scenario. In een ander scenario is uitgegaan van de log-logistische distributie (deze had de beste statistische fit).

Conclusie extrapolatie OS

Het Zorginstituut vindt de validatie van de distributiekeuzes met een Nederlandse expert voldoende maar nog deels onzeker, met name omdat hiervoor maar één klinische expert is geraadpleegd.

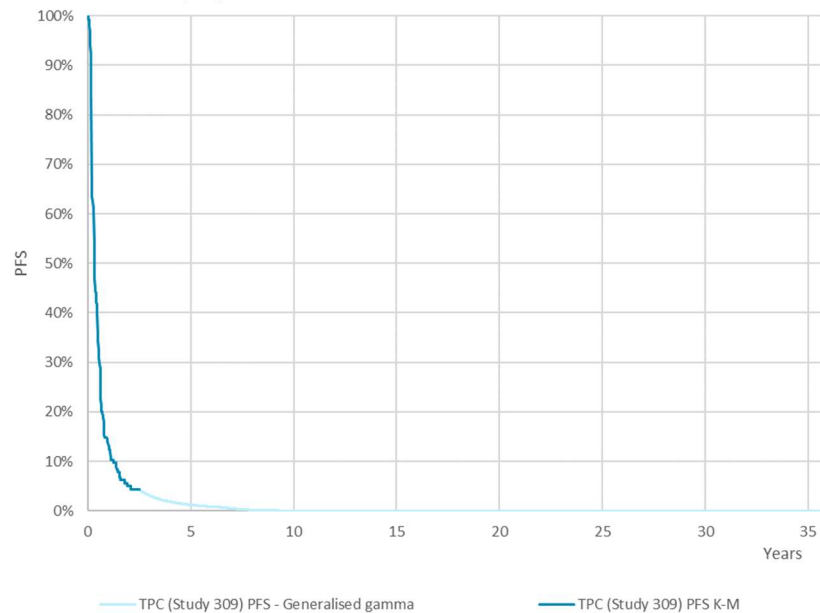
PFS

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om consistent te zijn met de OS analyse, en ook de PFS data te extrapoleren vanaf 2,5 jaar. Gebaseerd op de AIC/BIC waarden en de visuele fit tegenover Study-111, heeft de registratiehouder gekozen voor de log-logistische distributie voor de lenvatinib + pembrolizumab arm, en voor de generalized gamma distributie voor de vergelijkende arm. Zie ook **Figuur 7** en **Figuur 8** en **Tabel 9**. Daarnaast heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut een overzicht gegeven van de PFS per parametrische distributie (zie **Tabel 10**).



Figuur 7. Base case parametrische extrapolatie (log-logistic) - lenvatinib + pembrolizumab arm, PFS BICR populatie

Afkortingen: BICR, Blinded Independent Central Review; K-M, Kaplan meier; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; PFS, progression-free survival



Figuur 8. Base case parametrische extrapolatie (generalized gamma) - vergelijkende arm, PFS BICR populatie

Afkortingen: K-M, kaplan meier; PFS, progression-free survival; TPC, treatment of physician's choice

Tabel 9. Statistische fit PFS

	N	llo	ll	df	AIC	BIC
LEN+PEM						
Generalized gamma	411.0	-588.4	-588.4	3.0	1182.8	1194.9

Weibull	411.0	-615.3	-615.3	2.0	1234.5	1242.6
Gompertz	411.0	-601.2	-601.2	2.0	1206.3	1214.4
Exponential	411.0	-616.3	-616.3	1.0	1234.6	1238.6
Lognormal	411.0	-588.8	-588.8	2.0	1181.5	1189.6
Loglogistic	411.0	-586.3	-586.3	2.0	1176.6	1184.7
TPC						
Generalized gamma	416.0	-440.1	-440.1	3.0	886.2	898.3
Weibull	416.0	-490.7	-490.7	2.0	985.4	993.5
Gompertz	416.0	-491.3	-491.3	2.0	986.5	994.6
Exponential	416.0	-494.4	-494.4	1.0	990.7	994.8
Lognormal	416.0	-447.0	-447.0	2.0	898.0	906.0
Loglogistic	416.0	-449.0	-449.0	2.0	902.0	910.1

Afkortingen: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

Tabel 10. PFS extrapolatie per statistische fit

Year	KM	Gen. gamma	Weibull	Gompertz	Exponential	Log-normal	Log-logistic
LEN+PEM							
1	30.95%	34.75%	38.89%	35.31%	39.40%	34.94%	32.62%
3	12.35%	10.33%	7.05%	12.17%	6.12%	9.70%	8.95%
5	-	4.88%	1.38%	7.99%	0.95%	4.24%	4.47%
10	-	1.45%	0.03%	6.24%	0.01%	1.07%	1.68%
25	-	0.21%	0.00%	6.07%	0.00%	0.11%	0.45%
30	-	0.14%	0.00%	6.07%	0.00%	0.07%	0.34%
TPC							
Year	KM	Gen. gamma	Weibull	Gompertz	Exponential	Log-normal	Log-logistic
1	13.42%	13.36%	14.02%	16.16%	15.52%	11.86%	10.68%
3	3.23%	2.23%	0.12%	1.53%	0.37%	0.78%	1.40%
5	-	0.88%	0.00%	0.42%	0.01%	0.14%	0.53%
10	-	0.23%	0.00%	0.12%	0.00%	0.01%	0.14%
25	-	0.04%	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%	0.02%
30	-	0.02%	0.00%	0.08%	0.00%	0.00%	0.02%

Afkortingen: KM, Kaplan meier; LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

Om de nieuwe progressie events per cyclus te schatten en de kosten voor post-progressie behandelingen te verdelen (zie paragraaf 2.3.3), is de proportie van progressie events (86,55%) toegepast op de per cyclus PFS kans.

Conclusie en discussie extrapolatie PFS

De registratiehouder heeft de representativiteit van Study-111 voor de Nederlandse praktijk gevalideerd met een Nederlandse klinische expert. De klinische expert kon de basecase distributiekeuzes voor de extrapolaties van de PFS data voor beide behandelarmen niet valideren met het argument dat de monitoring in de studie niet overeenkomt met de klinische praktijk, maar gaf wel aan dat het een goede weergave lijkt te zijn van de PFS.

De registratiehouder heeft echter niet gereageerd op de volgende vragen van het Zorginstituut:

- Hoe gebaseerd op de visuele fit grafiek (zie **Figuur 7**) de registratiehouder heeft gekozen voor de log-logistische distributie voor de extrapolatie van de PFS data van de lenvatinib + pembrolizumab arm
- Wat een progressie event is, waarom hiervoor is gecorrigeerd
- Een scenarioanalyse waarbij geen correctie is voor progressie events

Aangezien de klinische expert de base case distributiekeuze voor de PFS van de lenvatinib + pembrolizumab arm niet kon valideren, en het Zorginstituut de keuze van deze distributie niet helemaal kan volgen, had het Zorginstituut graag scenarioanalyses gezien van alternatieve distributies. Het Zorginstituut heeft zelf de volgende twee scenarioanalyses uitgevoerd, waarbij de distributie met de tweede beste statistische fit is gekozen voor de extrapolatie van de PFS data:

- PFS lenvatinib + pembrolizumab: lognormal, dit resulteert in een ICER/QALY van €111.052
- PFS chemotherapie-arm: lognormal, dit resulteert in een ICER/QALY van €111.454

Gebaseerd op deze scenarioanalyses en de resultaten van de gevoeligheidsanalyses (zie tornadodiagram in paragraaf 3.5.1), gaat het Zorginstituut ervan uit dat de distributiekeuze voor de extrapolatie van de PFS data maar beperkte invloed heeft op de resultaten. Het Zorginstituut kan echter geen uitspraak doen over de invloed van de correctie voor de progressie events, omdat de gevraagde scenarioanalyse zonder correctie voor progressie events niet is aangeleverd.

TTD

Zoals hierboven benoemd was de KM data voor TTD voor pembrolizumab en de vergelijkende arm al matuur. In het model is voor pembrolizumab een maximale behandelduur van 24 maanden toegepast, gebaseerd op de verwachte voorschrijvingsrichtlijnen door de registratiehouder. De TTD curve voor lenvatinib is wel geëxtrapoleerd: hiervoor is de Gompertz distributie gekozen in de base case gebaseerd op de statistische fit (zie **Tabel 11**). De registratiehouder heeft in het model de TTD alleen toegepast op het percentage patiënten dat daadwerkelijk is gestart met behandeling, gebaseerd op Study-309 (zie **Tabel 12**). Daarnaast is in de base case de TTD ook *gecapped* door PFS, om te voorkomen dat de TTD curve langer doorloopt dan de PFS curve op de lange termijn.

Tabel 11. Statistische fit TTD curve lenvatinib - ITT populatie

Distribution	N	l10	l1	df	AIC	BIC
LEN						
Generalised gamma	406.0	.	-679.5	3.0	1364.9	1376.9
Weibull	406.0	-682.9	-682.9	2.0	1369.9	1377.9
Gompertz	406.0	.	-676.5	2.0	1357.1	1365.1
Exponential	406.0	-687.1	-687.1	1.0	1376.2	1380.2
Lognormal	406.0	.	-691.0	2.0	1386.1	1394.1
Loglogistic	406.0	.	-679.5	2.0	1363.1	1371.1

Afkortingen: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; LEN, lenvatinib

Tabel 12. Proportie patiënten dat start met behandeling - ITT populatie Study-309

	LEN+PEM (n, [%])	TPC (n, [%])
Started treatment	406 (98.78%)	388 (93.27%)
Did not start treatment	5 (1.22%)	28 (6.73%)

Afkortingen: LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

De registratiehouder stelt dat de geschatte mediane TTD voor lenvatinib + pembrolizumab en de vergelijkende arm vergelijkbaar zijn met Study-309 (zie **Tabel 13**). Wanneer de TTD curve niet wordt *gecapped* door PFS, stelt de registratiehouder dat de mediane TTD binnen één modelcyclus valt t.o.v. de base case situatie.

Tabel 13. Geschatte mediane TTD vergeleken met Study-309

	Median TTD (days)		
	Study-309	Model base case	Model - no PFS cap
LEN	215.5	203.0	203.0
PEM	211.5	210.0	210.0
TPC	104.5	98.0	98.0

Afkortingen: LEN, lenvatinib; PEM, pembrolizumab; PFS, progressievrije overleving, TPC, treatment of physician's choice; TTD, time to treatment discontinuation

Tabel 14. Geschatte gemiddelde TTD vergeleken met Study-309

	Mean TTD (days)		
	Study 309	Model base case	Model - no PFS cap
LEN	322.9	522.4	586.2
PEM	304.3	296.2	301.1
TPC	116.3	114.7	114.7

Afkortingen: LEN, lenvatinib; PEM, pembrolizumab; PFS, progressievrije overleving, TPC, treatment of physician's choice; TTD, time to treatment discontinuation

Conclusie TTD extrapolaties

Het Zorginstituut kan zich vinden in de TTD extrapolaties.

2.3.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder Study-309 als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst, welke werd afgenomen na elke cyclus tot het moment van discontinuatie. De registratiehouder heeft de EQ-5D-5L waarden omgezet naar het Nederlands tarief o.b.v. de studie van Versteegh et al. (2016).^[4]

Multivariabele lineaire mixed models werden gefit op de EQ-5D index score, en de volgende covariaten werden overwogen om op te nemen in het model: baseline EQ-5D index score, aanwezigheid van graad 3-5 bijwerkingen (AEs) die voorkwamen bij >5% van de patiënten op het moment van observatie, behandelarm, onder behandeling of uit behandeling ('on versus off treatment'), progressiestatus en tijd tot overlijden. De modellen werden vergeleken gebaseerd op de AIC en BIC waarden, en de variabelen die leidden tot verbeteringen (verlagingen) in deze waarden werden behouden.

In de base case zijn de utiliteitwaarden toegepast uit het EQ-5D model gebaseerd op progressiestatus (model 13), zie **Tabel 15**.

Tabel 15. EQ-5D model inclusief tijd tot overlijden

Parameter	Coefficient	s.e.	z	P>z	95% CI	
Baseline EQ-5D	0.672	0.023	29.340	0.000	0.627	0.717
On treatment increment	0.100	0.007	14.690	0.000	0.087	0.113
AE disutility	-0.022	0.005	-4.270	0.000	-0.032	-0.012
Post-progression decrement	-0.038	0.005	-7.580	0.000	-0.047	-0.028
Constant	0.130	0.019	6.660	0.000	0.091	0.168

Afkortingen: CI, betrouwbaarheidsinterval; EQ-5D, EuroQol 5 dimensions

De registratiehouder heeft gecorrigeerd voor leeftijd. Dit is gedaan door vanaf cyclus 2 een leeftijdsspecifieke utiliteitsmultiplier toe te passen op de utiliteitswaarden uit het model.

Conclusie utiliteiten

Het Zorginstituut kan zich vinden in de utiliteiten.

2.3.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren wel meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

De directe gezondheidskosten die in het model opgenomen zijn bestaan uit geneesmiddelenkosten, toedieningskosten, kosten vervolgbehandelingen en kosten zorggebruik. Tevens zijn er kosten rondom het levenseinde, kosten van bijwerkingen en testkosten meegenomen.

Geneesmiddelenkosten

Lenvatinib + pembrolizumab

De geneesmiddelenkosten (zie **Tabel 16**) voor de lenvatinib + pembrolizumab combinatie zijn gebaseerd op de prijzen volgens medicijnkosten.nl.^[5]

Tabel 16. Geneesmiddelenkosten lenvatinib + pembrolizumab

Drug	mg/unit	Price per unit	Source
LEN (Lenvima®)	10 mg	59,34 €	Medicijnkosten.nl
	4 mg	59,34 €	Medicijnkosten.nl
PEM (Keytruda®)	50 mg	1312,18 €	Medicijnkosten.nl [6][5][5][2](Zorginstituut Nederland 2022)

Afkortingen: LEN, lenvatinib; PEM, pembrolizumab

In het model zijn de kosten voor pembrolizumab per 21 dagen toegepast op de proportie patiënten in behandeling (200 mg/dosis), de kosten voor lenvatinib zijn één keer per maand toegepast op de proportie patiënten in behandeling – dit terwijl lenvatinib 1x/dag wordt toegediend (20 mg/dosis).

In het model zijn de geneesmiddelenkosten gecorrigeerd voor toedieningsintensiteit (niet te verwarren met relatieve dosisintensiteit (RDI)). Voor pembrolizumab heeft de registratiehouder dit berekend met de volgende formule: $1 + [t_{ONPEMB}/21]$, waarbij t_{ONPEMB} de tijd op pembrolizumab in dagen is, 21 de 3-wekelijkse doseringsschema representeert, en $[x]$ is de *floor function* (d.w.z. een functie die naar beneden afrondt op het dichtstbijzijnde gehele getal).

De door de registratiehouder berekende toedieningsintensiteit was 95%. De kosten per 21 dagen komen daarmee neer op €5.001,76.

Voor lenvatinib is dit berekend o.b.v. de distributie van doses gedurende alle dagen dat patiënten geacht werden lenvatinib te gebruiken. Het totale aantal dagen waarop elke dosis werd ontvangen werd berekend (inclusief dagen waarop geen dosis werd ontvangen). Volgens de registratiehouder is dit belangrijk omdat een simpele RDI schatting de gelijke prijs tussen de 4 en 10 mg dosering van lenvatinib zou negeren. Een overzicht van de kosten per toedieningsintensiteit is weergegeven in **Tabel 17**. De kosten per maand komen daarmee neer op €2.660,89.

Tabel 17. Toedieningsintensiteit lenvatinib – Study-309

Daily dose	% of days†	Number of 4 mg	Number of 10 mg	Pack size	Days/ prescription	Total cost/ prescription
0	11%	0	0	30	30	0 €
4	5%	1	0	30	30	1,780 €
8	11%	2	0	30	30	3,560 €
10	24%	0	1	30	30	1,780 €
14	22%	1	1	30	30	3,560 €
20	27%	0	2	30	30	3,560 €
28	0%	2	2	30	30	7,121 €
40	0%	0	4	30	30	7,121 €

† Derived from analysis of patient-level data from Study 309

Chemotherapie (paclitaxel of doxorubicine)

De geneesmiddelenkosten (zie **Tabel 18**) voor de chemotherapie-arm (paclitaxel of doxorubicine) zijn ook gebaseerd op de prijzen volgens medicijnkosten.nl. In Study-309 was de verdeling als volgt: 74% van de patiënten kreeg doxorubicine (60 mg/m²), 26% paclitaxel (80 mg/m²). Ook voor de chemotherapie-arm heeft de registratiehouder de geneesmiddelenkosten gecorrigeerd voor de toedieningsintensiteit. De formule ziet er als volgt uit voor paclitaxel: $(t_{ONPAC}/7) * 0.75$, waarbij t_{ONPAC} de tijd op paclitaxel in dagen is, en de formule het

doseerschema per week weergeeft, welke bestaat uit 3 weken paclitaxel, 1 week geen paclitaxel (en dus wordt uitgegaan van toedieningen elke 0,75 maand). Voor de berekening van de benodigde dosis is uitgegaan van de BSA en het gemiddelde gewicht uit Study-309, respectievelijk 70,51 kg en 1,73 m². Verder wordt uitgegaan van *vial wastage*. De kosten per cyclus (gecorrigeerd voor verdeling 26% doxorubicine/74% paclitaxel) komen daarmee neer op €150,26.

Tabel 18. Geneesmiddelenkosten paclitaxel en doxorubicine

Drug	mg/unit	Pack size	Price/pack	Dose intensity (Study 309)
PAC	100	1	202,33 €	94.71%
	150	1	302,89 €	
	300	1	605,78 €	
	30	1	60,57 €	
DOX	10	1	9,64 €	98.99%
	20	1	19,29 €	
	50	1	48,23 €	

Afkortingen: DOX, doxorubicine; PAC, paclitaxel

Discussie geneesmiddelenkosten vergelijkende behandeling

De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut de verdeling van doxorubicine en paclitaxel (74%/26%) gevalideerd voor de Nederlandse setting met een Nederlandse klinische expert. Zoals gerapporteerd in paragraaf 2.1, wordt in Nederland gebruikgemaakt van liposomaal doxorubicine. De registratiehouder heeft in het model de kosten van conventioneel doxorubicine toegepast, welke lager zijn dan de kosten van liposomaal doxorubicine. Wanneer het Zorginstituut een scenarioanalyse uitvoert met de kosten van liposomaal doxorubicine, resulteert dit in een ICER/QALY van €107.719. Aangezien dit een conservatieve aanpak betreft kan het Zorginstituut zich vinden in de kosten.

Toedieningskosten

De registratiehouder gaat in het model uit van afleverkosten van €5,60 en IV-toedieningskosten van €119,86. Gecorrigeerd voor de toedieningsintensiteit (voor details zie geneesmiddelenkosten) resulteert dit in €159,72 per toediening voor de lenvatinib + pembrolizumab arm. De toedieningskosten voor de chemotherapie-arm zijn €117,32 per toediening.

Tabel 19. Toedieningskosten

	Kosten per cyclus	Bron
Afleverkosten	€5,60	Kostenhandleiding
IV-toediening	€119,86	Franken et al.

Afkortingen: IV, intraveneus

Kosten bijwerkingen

Kosten voor bijwerkingen zijn in het model meegenomen voor behandeling gerelateerde bijwerkingen van graad 3-5 die in >5% van de patiënten voorkwamen. De kosten voor bijwerkingen zijn in het model als eenmalige kostenpost meegenomen. De kosten per bijwerking komen uit verschillende bronnen. Een overzicht is gegeven in **Tabel 20**. De registratiehouder rapporteert dat per modelcyclus de kosten voor bijwerkingen €7,84 bedragen voor de lenvatinib + pembrolizumab arm en €57,72 voor de vergelijkende arm.

Tabel 20. Kosten bijwerkingen

Adverse event	Cost per event	Source
Appetite decreased	0.00 €	Assumption
Anaemia	0.00 €	Assumption
Diarrhoea	2,161.25 €	Bavencio 2021 ^[8] Zorginstituut Nederland
Febrile neutropenia	1,236.17 €	Assumed equal to neutropenia
Leukopenia	1,236.17 €	Assumed equal to neutropenia
Lipase increased	332.00 €	Ipilimumab + Nivolumab, Zorginstituut Nederland 2021 ^[9]
Neutropenia	1,236.17 €	Bouwmans 2009 ^[10]
Neutrophil count decreased	1,236.17 €	Assumed equal to neutropenia
Hypertension	385.00 €	Venclyxto 2021 Zorginstituut Nederland ^[11]
Weight decreased	0.00 €	Assumption
White blood cell count decreased	99.07 €	NZa, Tarieven Diagnostiek - 79024 ^[12]

Conclusie

Het Zorginstituut begrijpt niet waarom een correctie voor blootstelling aan het geneesmiddel voor de berekening van de kosten voor bijwerkingen nodig is. Het had graag een scenarioanalyse gezien waarbij deze correctie niet was toegepast. Gebaseerd op eigen scenarioanalyses concludeert het Zorginstituut dat dit waarschijnlijk een minimale impact heeft op de resultaten van de analyse.

Kosten vervolgbehandelingen

De registratiehouder heeft kosten voor vervolgbehandeling meegenomen. Deze vervolgbehandelingen zijn gebaseerd op de patiënt-level data analyse van Study-309, waarbij is aangenomen dat dit representatief zou zijn voor de klinische praktijk. De vervolgbehandelingskosten zijn meegenomen als eenmalige kosten wanneer patiënten in de progressie gezondheidstoestand komen. Het gemiddelde aantal vervolgbehandellijnen per patiënt was 1,64 in de lenvatinib + pembrolizumab arm en 1,56 in de vergelijkende arm. Deze waarden werden toegepast op de proportie PFS events dat resulteerden in vervolgbehandeling. Deze proporties waren 52% in de lenvatinib + pembrolizumab arm en 69% in de vergelijkende arm. In **Tabel 21** staat een overzicht van de kosten van de verschillende vervolgbehandelingen. In **Tabel 22** staan de totale kosten van vervolgbehandeling.

Tabel 21. Kostenoverzicht vervolgbehandelingen

Regimen	All subsequent lines % of patients†			Total cost/day
	LEN+PEM	TPC	Duration (days)	
CARBO+PAC	12%	12%	111.00	40,66 €
LEN+PEM	0%	24%	157.08	332,58 €
Gemcitabine	11%	13%	80.22	18,75 €
CARBO	10%	13%	82.17	10.31 €
DOX	44%	11%	83.63	8.05 €
PAC	22%	27%	88.93	36.06 €

Afkorting: CARBO, carboplatine; CARBO+PAC, carboplatine+paclitaxel; DOX, doxorubicine; LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; PAC, paclitaxel; TPC, treatment of physician's choice

Tabel 22. Totaalkosten vervolgbehandeling

	LEN+PEM	TPC
Average number of lines per patient	1.64	1.56
% of PFS events that resulted in subsequent therapy	52%	69%
One-off cost	1,543 €	15,588 €

Afkortingen: LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

De registratiehouder heeft een scenarioanalyse uitgevoerd waarin kosten van vervolgbehandelingen niet zijn meegenomen.

Conclusie vervolgbehandeling kosten

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd om in de basecase analyse de vervolgbehandelingskosten aan te passen voor de chemotherapie-arm, waarbij lenvatinib + pembrolizumab niet is meegenomen als vervolgbehandelingsoptie. De registratiehouder heeft dit niet in de basecase analyse toegepast, maar in een scenarioanalyse laten zien. Dit resulteert in een ICER/QALY van €124.700 (δ : +12%). Het Zorginstituut blijft bij de conclusie dat lenvatinib + pembrolizumab als vervolgbehandelingsoptie voor de chemotherapie-arm geen correcte weergave is van de huidige klinische praktijk is, en dat de vervolgbehandelingskosten incorrect zijn meegenomen in de basecase analyse.

Kosten comedicaatie

De registratiehouder heeft in het model de kosten van comedicaatie meegenomen, zie **Tabel 23**. Voor de lenvatinib + pembrolizumab is clemastine niet meegenomen in de berekening van de kosten omdat dit alleen wordt gebruikt i.c.m. paclitaxel. Er werd aangenomen dat patiënten drie doses per behandelcyclus kregen. De gemiddelde kosten van comedicaatie per behandelcyclus is €1,37 voor lenvatinib + pembrolizumab en €1,12 voor de vergelijkende arm.

Tabel 23. Kosten comedicaatie

Drug	mg/unit	Pack size	Price/pack	Dose intensity	Cost/cycle
Dexamethasone	1.5	1	0.10 €	100%	2.00 €
Metoclopramide	10	1	0.07 €	100%	0.66 €
Ondansetron	8	1	0.48 €	100%	1.45 €
Clemastine	1	1	0.13 €	100%	0.38 €

Kosten zorggebruik

De registratiehouder heeft het type en frequentie van zorggebruik gebaseerd op de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal rapport 620 voor olaparib in ovariumkanker.^[13] De registratiehouder heeft dit gevalideerd met Nederlandse klinische experts. De kosten zijn gebaseerd op de kostenhandleiding (zie **Tabel 24**).

Tabel 24. Kosten per type zorggebruik

Type of Resource	Unit cost	Unit cost source
Consultation	117.67 €	Dutch Costing Manual ^[14]
Oncology	117.67 €	
Blood count	30.26 €	
CT scan	150.99 €	

GP visit	68.73 €	
Nurse visit	17.70 €	

Afkortingen: CT, computer tomografie; GP, general practitioner

Een overzicht van de kosten per gezondheidstoestand is weergegeven in **Tabel 25**. Deze is gelijk per behandelarm, en komt neer op €72,81 voor de progressievrije gezondheidstoestand en €41,68 voor de progressie gezondheidstoestand.

Tabel 25. Kosten zorggebruik per cyclus

Type of resource	Progression-free		Progressed disease	
	LEN+PEM	TPC	LEN+PEM	TPC
Total cost/cycle	72.81 €	72.81 €	41.68 €	41.68 €

Afkortingen: LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

Conclusie kosten zorggebruik

Het Zorginstituut kan zich vinden in de berekening van de kosten van het zorggebruik.

Testkosten

De registratiehouder heeft testkosten meegenomen in het model. De totale kosten van MSI-H en MMR testen is €250,57. Dit is berekend uit de proportie patiënten dat getest zijn op MSI-H en MMR uit de fase II data uit de KEYNOTE-146 studie (Study-111) vanwege het ontbreken van Nederlandse data. Deze kosten zijn meegenomen voor de lenvatinib + pembrolizumab arm.

Tabel 26. Testkosten

	Cost	Source
Cost per PCR test	176.25 €	70006 - DNA/RNA amplificatie, kwantitatief ^[12]
Cost per IHC test	257.82 €	79018 - Immunocytologie onderzoeken, bijzonder (CLB-C) ^[12]

Afkortingen: IHC, immunohistochemistry; PCR, polymerasekettingreactie

Kosten levenseinde

De registratiehouder heeft kosten voor levenseinde meegenomen in het model. Dit is in het model toegepast in elke modelcyclus op de proportie patiënten die overlijden.

Tabel 27. Kosten levenseinde

	Cost	Source
Cost per death	12,636.50 €	Wong 2008 ^[15]

Discussie kosten levenseinde

Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder nader toe te lichten welke gegevens uit de publicatie van Wong et al. (2008) zijn gebruikt om te gebruiken voor kosten van levenseinde in het model. Op dit moment is dit onduidelijk. Daarnaast valt op dat dit een oude studie is. Het Zorginstituut verzoekt te zoeken naar recentere data. De registratiehouder heeft hier niet op gereageerd.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Reiskosten

Reiskosten zijn meegenomen in het model voor bezoek aan het ziekenhuis, de huisarts en de apotheek. Hierbij is gerekend met reiskosten van €0,21/km en parkeerkosten van €3,37 per bezoek.^[14]

Tabel 28. Reiskosten

Destination	Distance one-way (km)	Cost per trip	Resource use per cycle			
			Progression-free		Progressed	
			LEN+PEM	TPC (Study 309)	LEN+PEM	TPC (Study 309)
Hospital	7.00	6.35 €	0.64	0.64	0.16	0.16
Pharmacy	1.30	3.92 €	0.00	0.00	0.00	0.00
GP	1.10	3.83 €	0.00	0.00	0.33	0.33

Afkortingen: GP, general practitioner; LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

Discussie reiskosten

Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder nader toe te lichten hoe tot de frequentie van de bezoeken is gekomen per gezondheidstoestand en behandelarm. Daarnaast is het onduidelijk waarom parkeerkosten zijn geïndexeerd naar 2022 terwijl in het rest van het model kosten worden geïndexeerd naar 2021. De registratiehouder heeft hier niet op gereageerd. Het Zorginstituut verwacht dat dit minimale impact heeft op de resultaten van de analyse.

Mantelzorgkosten

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in gezondheidstoestand. Het aantal mantelzorguren is gebaseerd op wat is gehanteerd in een eerder pakketadvies van olaparib bij ovariumcarcinoom. Voor de progressievrije gezondheidstoestand is 6 uur/week aangehouden, voor de progressie gezondheidstoestand 11 uur/week. De mantelzorgkosten per uur zijn €15,70. Een overzicht is weergegeven in **Tabel 29**.

Tabel 29. Mantelzorgkosten

Health state	Weekly hours	Price per hour	Price per cycle	Reference (time and cost)
Progression-free	6	15.70 €	94.23 €	Time: ZIN Pakketadvies Olaparib 2020 ^[16] Cost: Dutch Costing Manual ^[14]
Progressed	11	15.70 €	172.75 €	

Discussie mantelzorgkosten

Ook hier lijkt geïndexeerd te zijn naar 2022. De registratiehouder heeft de indexering van kosten niet op een transparante wijze uitgevoerd in het model. Hierdoor is het niet mogelijk om dit goed te kunnen controleren.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitsverliezen

De registratiehouder heeft productiviteitsverliezen meegenomen welke zijn berekend o.b.v. de frictiekostenmethode, zie **Tabel 30**.

Tabel 30. Parameters voor berekening productiviteitsverliezen

Parameter	Value	Reference
Employment rate (Females, 65-69 years old)	15%	StatLine, Q4 2021
Mean weekly hours of work	22.63	StatLine
Age of retirement	67	European Commission
Productivity loss cost per hour	31.60 €	Costing guidance Table 6.2 ^[14] [17][16][16][3]
Friction period (weeks)	12.10	Costing guidance Table 6.1 ^[14]

De totale kosten voor productiviteitsverliezen per patiënt was €1.263. Dit werd toegepast op de proportie patiënten op lange termijn ziekteverzuim zoals weergegeven in **Tabel 31**.

Tabel 31. Aanname ziekteverzuim

Health state	% of long term sick leave	Reference
Progression-free	70%	National Health Care
Progressed	100%	Institute

Discussie productiviteitsverliezen

Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder de frictieperiode te berekenen voor het jaar 2021. De registratiehouder heeft hier niet op gereageerd.

Indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de *Practical Application to Include Disease costs (PAID)* tool. Onduidelijk is of hierbij is gecorrigeerd voor de kosten van endometriumkanker. De kosten zijn toegepast als eenmalige kosten in de eerste modelcyclus.

Tabel 32. Indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren

Treatment	Cost	Reference
LEN+PEM	67,302.12 €	Computed using PAID 3.0
TPC	64,974.72 €	Calculator & de Vries 2018 ^[18]

Afkortingen: LEN+PEM, lenvatinib+pembrolizumab; TPC, treatment of physician's choice

2.3.4

Modelaannames

In **Tabel 33** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 33. Overzicht van gedane aannames

	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
1	KM data is gebruikt tot 2,5 jaar en daarna zijn onafhankelijke statistische modellen gebruikt voor de lange termijn extrapolatie van OS en PFS Bron: Study-309	Geen scenarioanalyse met andere tijdsperiode van KM data uitgevoerd. Wel scenarioanalyse met extrapolatie vanaf week 0 (OS & PFS). Geen scenarioanalyse met <i>treatment waning</i> uitgevoerd.
2	De volgende distributies zijn gebruikt om OS en PFS te extrapoleren: OS LEN+PEM: lognormal	Een scenarioanalyse met een PFS extrapolatie voor lenvatinib + pembrolizumab met de exponentiele distributie

	<p>TPC: Gompertz <u>PFS</u> LEN+PEM: loglogistic TPC: generalised gamma Bron: internationale klinische expert input en face validity o.b.v Study-111</p>	
3	<p>Bij pembrolizumab is een stopregel van 24 maanden is toegepast Bron: Study-309</p>	Een scenarioanalyse met een stopcriteria voor lenvatinib met 24 maanden
4	<p>In de base-case analyse wordt aangenomen dat flacons niet worden gedeeld</p>	N.A.
5	<p>Herbehandeling met LEN+PEM is niet geïnccludeerd</p>	N.A.
6	<p>Vervolgbehandeling (crossover) met LEN+PEM in de vergelijkende arm is geïnccludeerd. Bron: Study-309</p>	Een scenarioanalyse zonder vervolgbehandelingen
7	<p>Vervolgbehandelingen geïnccludeerd in het economisch model zijn gelijk aan die in studie 309 Bron: Study-309</p>	Een scenarioanalyse zonder vervolgbehandelingen
8	<p>Medisch zorggebruik is gebaseerd op gepubliceerde literatuur over ovariumkanker Bron: eerdere pakketadviezen Zorginstituut Nederland, gepubliceerde literatuur</p>	N.A.

Afkortingen: KM, kaplan-meier; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; PFS, progressievrije overleving; OS, algehele overleving; TPC, treatment of physician's choice

Discussie modelaannames

De registratiehouder heeft in het model aangenomen dat het effect van behandeling met lenvatinib + pembrolizumab na staken van de behandeling levenslang blijft aanhouden. Pembrolizumab heeft een maximale behandelduur van 2 jaar, en de KM-data voor lenvatinib + pembrolizumab is maar beschikbaar voor 2,5 jaar. Volgens het Zorginstituut bestaat er onzekerheid over hoelang het behandel-effect aanhoudt na staken van de behandeling, en heeft daarom de registratiehouder gevraagd om dit te exploreren in scenarioanalyses. De registratiehouder heeft niet aan dit verzoek voldaan. De registratiehouder geeft hiervoor als reden aan dat er een duurzame respons wordt verwacht en verwijst onder andere naar het (langdurige) effect van immunotherapieën bij andere ziektebeelden.

Omdat de registratiehouder de gevraagde scenario's (met afname in behandel-effect, hierna: *treatment waning*) niet heeft aangeleverd, heeft het Zorginstituut deze zelf uitgevoerd. Hierbij wordt *treatment waning* toegepast vanaf 2,5 jaar en 5 jaar. Dit houdt in dat vanaf jaar 2,5 respectievelijk jaar 5 de hazards voor lenvatinib + pembrolizumab gelijk worden gezet aan de chemotherapie-arm. Uit deze scenarioanalyses blijkt dat de aanname van de registratiehouder dat het behandel-effect aanhoudt na staken van behandeling, een grote impact heeft op de resultaten van de analyse (zie **Tabel 34**).

Tabel 34. Resultaten scenarioanalyses Zorginstituut treatment waning vanaf 2,5 jaar en 5 jaar

	Chemotherapie arm	LEN+PEM	Incrementeel
Treatment waning: vanaf 2,5 jaar			
Total costs	€45.296	€140.679	€95.384
Total QALY	0,89	1,27	0,38
ICER/QALY			€253.253
Treatment waning: vanaf 5 jaar			
Total costs	€45.296	€144.903	99.607
Total QALY	0,89	1,46	0,57
ICER/QALY			€175.198

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Er zijn geen (klinische) experts gevraagd om het conceptuele model te beoordelen. Volgens de registratiehouder was dit niet nodig omdat *partitioned survival modelling* veelvuldig wordt toegepast in de oncologie. Uit de economische SLR die de registratiehouder heeft uitgevoerd blijkt dat in het verleden o.a. ook Markov modellen zijn toegepast om de kosteneffectiviteit bij endometriumkanker te analyseren.

2.4.2 Validatie van de input data

Een internationale expertmeeting heeft plaatsgevonden in 2021 waarin onder andere de distributies voor de lange termijn extrapolaties van de OS en PFS data zijn besproken. Nederlandse klinische experts hebben een aantal inputs voor de Nederlandse situatie geverifieerd (o.a. patiëntenpopulatie, vervolgbehandelingen, verwachte marktaandeel). De extrapolaties van de klinische data gebruikt in het model zijn statistisch getoetst. De berekening van de utiliteiten zijn ook statistisch getoetst. Zie voor details desbetreffende paragrafen in het rapport. Daarnaast heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut in februari 2023 additionele validatiesessie met een Nederlandse klinische expert uitgevoerd, voor de validatie van de extrapolaties van de klinische data (PFS, OS).

2.4.3 Technische validatie

Technische validatie is éénmaal uitgevoerd door de primaire modelleur en éénmaal door een modelleur die niet betrokken was bij het project.

2.4.4 Output validatie

De modeluitkomsten (gewonnen levensjaren en totale kosten) voor lenvatinib + pembrolizumab zijn vergeleken met gepubliceerde kosteneffectiviteitsmodellen in de setting voor de Verenigde Staten en Zweden. Het kosteneffectiviteitsmodel voor Zweden betreft een abstract.^[19, 20]

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de

waarden zoals weergegeven in Bijlage 0. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 0. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. In **Tabel 35** hieronder staan alle scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd.

Tabel 35. Scenarioanalyses

Area of uncertainty	Base case	Scenario
Discount rate	1.5% for outcomes and 4% for costs	No discounting for costs and outcomes
Population	ITT	pMMR
Definition of PFS	PFS BICR (primary endpoint of Study 309)	PFS INV PFS BICR SC2
LEN stopping rule	No stopping rule applied	Stopping rule applied at 24 months
Use K-M within trial	Not applied	Applied for LEN TTD
Extrapolation (OS & PFS)	KM curve for 2.50 years and extrapolation thereafter	Extrapolation from week 0
OS distribution	LEN+PEM: lognormal TPC: gompertz	LEN+PEM: log-logistic TPC: weibull
PEM TTD	KM used directly	Generalised gamma distribution used
Cap TTD with PFS	Cap applied	Cap not applied
RDI and administration intensity	Included	Excluded (100% RDI or administration intensity assumed for all therapies)
Societal costs	Included (excluding future medical costs)	All societal costs excluded Future medical costs included
Subsequent therapies	Included	Excluded
HRQoL approach, utility model measured using EQ-5D	Progression only model (model 13)	Progression only model Model 10: time to death and by treatment arm

Afkortingen: AIC/BIC, Akaike information criterion/Bayesian information criterion; BICR, blinded, independent central review; EQ-5D, EuroQol 5 dimensions; HRQoL, health-related quality of life; ITT, intention to treat; KM, kaplan meier; LEN, lenvatinib; LEN+PEM, lenvatinib + pembrolizumab; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pMMR, mismatch repair proficient

2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid

bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van lenvatinib + pembrolizumab. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie *Expected Value of Perfect Information* (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Discussie gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut mist nog meerdere scenarioanalyses. Zo heeft de registratiehouder geen scenarioanalyses laten zien van:

- de alternatieve distributies voor extrapolatie van de PFS curves
- een scenarioanalyse waarbij geen progressie event correctie plaatsvindt
- een scenarioanalyse waarbij *treatment waning* is toegepast

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziekteelast (**Tabel 36**) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziekteelast tussen de 0,7 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 36. Berekening ziekteelast van endometriumcarcinoom

Resterende QALYs met standaard behandeling	0,89
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	15,07
Absoluut QALY verlies (fair innings)	14,18
Proportional shortfall	0,94

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met lenvatinib resulteert in een winst in gewonnen levensjaren (LYG) en QALYs ten opzichte van chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) (zie **Tabel 37**).

Tabel 37. Incrementele effecten van behandeling met lenvatinib + pembrolizumab versus chemotherapie (met en zonder discontering)

	lenvatinib + pembrolizumab	doxorubicine of paclitaxel	incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
PFS LYG	1,47	0,60	0,87
PD LYG	1,39	0,82	0,57
Totaal LYG	2,86	1,42	1,44
PFS QALYs	0,93	0,38	0,55
PD QALYs	0,82	0,48	0,33
Totaal QALYs	1,87	0,89	0,98
Niet verdisconteerd			
PFS LYG	1,57	0,61	0,96
PD LYG	1,50	0,84	0,66
Gewonnen levensjaren (LYG)	3,06	1,45	1,61
PFS QALYs	0,99	0,39	0,60
PD QALYs	0,88	0,50	0,39
QALYs	2,00	0,91	1,10

Het totaal QALYs wijkt af van de opsomming van PFS en PD alleen, omdat er nog QALYs on treatment en voor AEs worden meegenomen.

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met lenvatinib resulteert in €110.461 extra kosten (verdisconteerd). Zie **Tabel 38** voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Zoals eerder in het rapport benoemd, valt op dat er een groot verschil in vervolgbehandelingkosten tussen de behandelarmen is.

Tabel 38. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van lenvatinib + pembrolizumab versus chemotherapie, discontering 4%

	lenvatinib + pembrolizumab	doxorubicine of paclitaxel	incrementeel
Geneesmiddelenkosten	€111.694	€1.233	€110.461
Toedieningskosten	€2.351	€727	€1.624
Kosten zorggebruik	€19.176	€15.897	€3.278
Kosten comedatie	€30	€5	€25
Kosten vervolgbehandelingen	€1.462	€15.230	-€13.768
Maatschappelijke kosten	€19.252	€11.300	€7.952
Testkosten	€251	€0	€251
Kosten bijwerkingen	€499	€904	-€404
Totale kosten (verdisconteerd)	€154.714	€45.296	€109.418
Totale kosten (niet verdisconteerd)	€169.344	€47.151	€122.193

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €76.039 per gewonnen levensjaar en €111.764 per gewonnen QALY ten opzichte van chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) (zie **Tabel 39**).

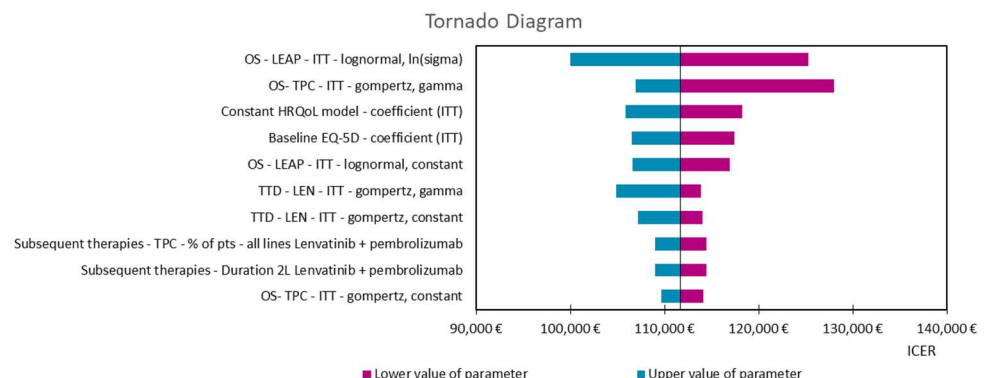
Tabel 39. Incrementele kosteneffectiviteit van + pembrolizumab versus chemotherapie

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€76.039/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€111.764/gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 9 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De parameters met de grootste invloed op de ICER hebben, betreffen extrapolatie van de OS data. Daarnaast hebben de parameters betreffende de utiliteiten en de TTD extrapolaties ook invloed op de resultaten van het model.

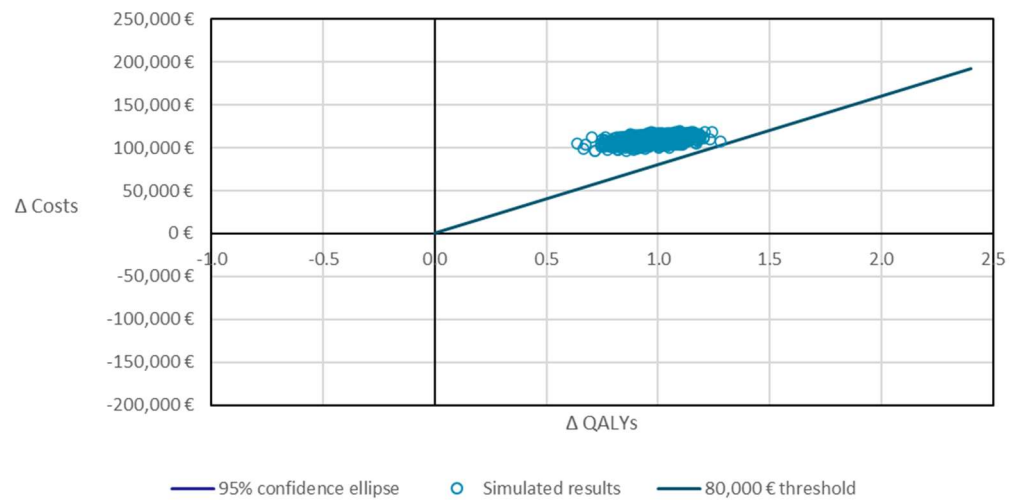


Figuur 9. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

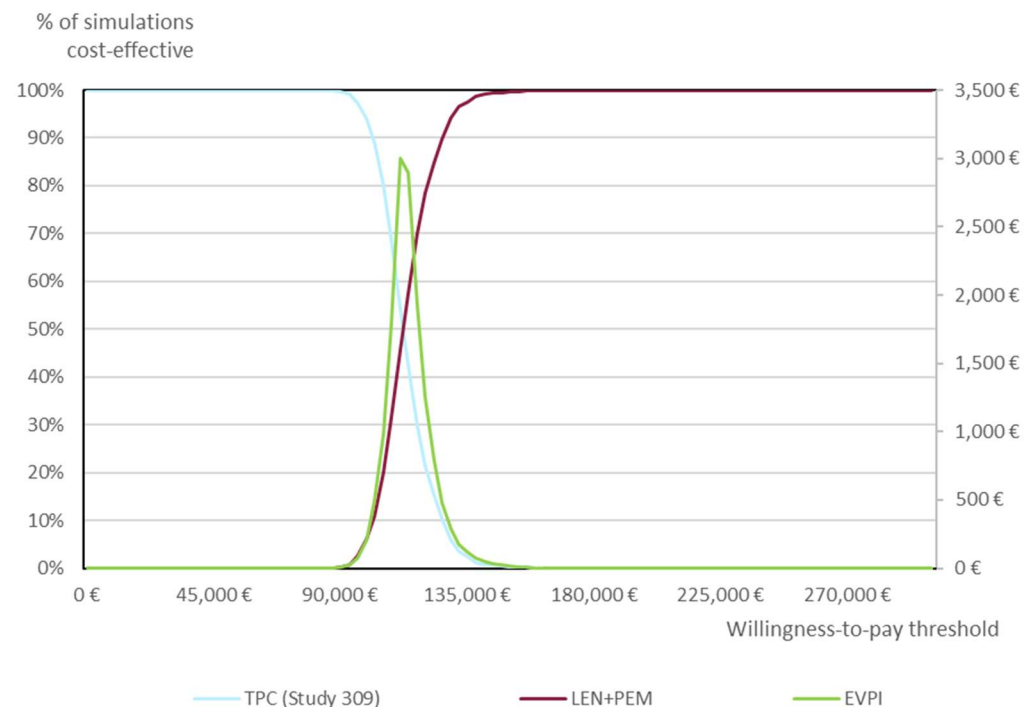
3.5.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 10 en **Figuur 11** geven de resultaten van de PSA ten opzichte van chemotherapie weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat lenvatinib kosteneffectief is 0%. De ICER op basis van 1.000 simulaties is €112.234/QALY.



Figuur 10. Incrementele kosten en effecten van lenvatinib ten opzichte van chemotherapie: PSA met 1.000 simulaties



Figuur 11. Multiple CEAC en EVPI van de vergelijking tussen lenvatinib + pembrolizumab en chemotherapie (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

3.5.3

Scenarioanalyses

In **Tabel 40** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De scenarioanalyse voor pMMR

subpopulatie en de scenarioanalyse waarbij vervolgbehandelingskosten niet zijn meegenomen hebben de grootste invloed op de ICER. N.B. er ontbreken meerdere scenarioanalyses die het effect toetsen van de gekozen distributies voor extrapolatie van de OS, PFS en TTD data.

Tabel 40. Resultaten scenarioanalyses

Subject	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
Base-case	76.039 €	111.674 €
Discount rate (costs and outcomes) = 0%	75.703 €	111.545 €
pMMR	86.775 €	126.784 €
PFS INV	75.237 €	111.754 €
PFS BICR SC2	72.491 €	109.286 €
Progression only HRQoL	76.039 €	111.674 €
Apply LEN stopping rule at 24 months	65.701 €	101.985 €
Apply KM within trial for LEN (TTD)	75.219 €	110.882 €
All societal costs excluded	70.513 €	103.558 €
Include future medical costs	77.657 €	114.050 €
Extrapolation from week 0 (OS & PFS)	73.174 €	109.334 €
No subsequent therapies	85.607 €	125.726 €
Utility model: model 10	76.039 €	102.353 €
Pessimistic PFS extrapolation for LEN+PEM (exponential distribution)	70.669 €	109.173 €
Extrapolation for PEM TTD	74.725 €	109.744 €
No TTD cap by PFS	79.043 €	114.542 €
Admin/dose intensities excluded	86.978 €	127.739 €
No subsequent LEN+PEM in TPC arm	84.908 €	124.700 €
LEN+PEM OS: loglogistic	71.561 €	105.817 €
TPC OS: Weibull	74.374 €	109.592 €

Abbreviations: HRQoL, health-related quality of life; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; K-M, Kaplan-Meier; LEN, lenvatinib; LYG, life year gained; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PFS BICR SC2, progression-free survival by blinded independent central review scenario 2; PFS INV, progression-free survival by local investigator; pMMR, mismatch repair proficient; QALY, quality-adjusted life year; TPC, treatment of physician's choice

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat lenvatinib + pembrolizumab bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 0% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (*Expected Value of Perfect Information*; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor lenvatinib + pembrolizumab bedraagt de EVPI €0 (**Figuur 11**). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting weinig risico om een verkeerde beslissing te nemen. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van lenvatinib + pembrolizumab. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheden) en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van lenvatinib + pembrolizumab in het model.

4 Discussie en Conclusies

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- In de berekening van de kosten voor vervolgbehandeling is lenvatinib + pembrolizumab meegenomen als vervolgbehandelingsoptie in de chemotherapie-arm. Dit is geen correcte weergave van de huidige klinische praktijk. De registratiehouder heeft dit niet aangepast in de basecase analyse, maar alleen in een scenarioanalyse meegenomen. Het Zorginstituut kan zich hier niet in vinden, in de basecase analyse moet ervan worden uitgegaan dat er in de chemotherapie-arm geen vervolgbehandeling met lenvatinib + pembrolizumab plaatsvindt.
- Er is onzekerheid over de aanname van *treatment waning*. Volgens het Zorginstituut is er geen bewijs voor het levenslang aanhouden van het behandelingseffect van lenvatinib + pembrolizumab na staken van de behandeling bij dit ziektebeeld. Het Zorginstituut verwacht dat het behandelingseffect na verloop van tijd zal afnemen. Scenarioanalyses uitgevoerd door het Zorginstituut, waarbij wel rekening wordt gehouden met een afname van het behandelingseffect, laten zien dat deze aanname van invloed is op de resultaten van het model.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is lenvatinib + pembrolizumab niet kosteneffectief ten opzichte van de chemotherapie arm.

Het Zorginstituut is van mening dat lenvatinib + pembrolizumab geen vervolgbehandelingsoptie in de chemotherapie-arm hoort te zijn. Als deze vervolgbehandeling achterwege wordt gelaten, resulteert dit in een ICER van €124.700 per QALY (in de basecase gerapporteerd door de registratiehouder was de ICER €111.764 per QALY). Volgens het Zorginstituut is er geen bewijs voor de aanname van de registratiehouder over het levenslang aanhouden van het behandelingseffect van lenvatinib + pembrolizumab na staken van behandeling bij dit ziektebeeld.

Uit scenarioanalyses blijkt dat de aanname van de registratiehouder over het levenslang aanhouden van het behandelingseffect (waarbij dus geen *treatment waning* is toegepast) een grote impact heeft op de resultaten. Het Zorginstituut verwacht dat het effect na staken van de behandeling na verloop van tijd zal afnemen. Er is grote onzekerheid hoe lang het in de studie geobserveerde behandelingseffect aanhoudt. Dit heeft groot effect op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). In scenarioanalyses is een behandelingseffect wat 5 respectievelijk 2,5 jaar aanhoudt,

meegenomen. Dit resulteert in een ICER tussen de €197.645 tot €287.138. Op basis van de studieresultaten in andere populaties is het echter meer plausibel dat het behandel-effect 5 jaar aanhoudt dan 2,5 jaar.

Vanwege de onzekerheden rondom het toepassen van *treatment waning* kiest het Zorginstituut ervoor om twee scenario's te presenteren:

Scenario a) waarin lenvatinib + pembrolizumab niet als vervolgbehandelingsoptie is meegenomen in de chemotherapie-arm. Dit scenario zou het meest realistisch zijn wanneer er voldoende evidence is voor een levenslang behandel-effect.

Scenario b) waarin scenario a) wordt gecombineerd met afname in het behandel-effect (*treatment waning*) vanaf jaar 5 na start van de behandeling.

Ten tijde van het schrijven van dit rapport zijn er OS en PFS data tot 2,5 jaar na het starten van de behandeling met lenvatinib + pembrolizumab beschikbaar.

Scenario a) resulteert in een ICER van €124.700 per QALY waarbij de prijskorting minstens 40% moeten zijn. Scenario b) resulteert in een ICER van €197.645 per QALY waarbij de prijskorting minstens 65% moeten zijn.

5 Referenties

1. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-48.
2. Eisai. CSR study 309 - data on file. 2021.
3. Eisai. Nederlandse klinische expert validatiesessie februari 2023 - data on file. 2023.
4. M MV, K MV, S MAAE, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52.
5. Zorginstituut Nederland. (n.d.). Medicijnkosten.nl. from <https://www.medicijnkosten.nl/>.
6. National Health Care Institute (2022). Medicijnkosten.nl. Retrieved 7th March, 2022, from Medicijnkosten.nl.
7. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 791-801.
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Bavencio. 2021.
9. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ipilimumab + nivolumab. 2021.
10. Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, et al. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ* 2009; 12: 164-9.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Venclyxto. 2021.
12. Eisai. NZa tarieven diagnostiek - data on file. 2021.
13. NICE. TA620 Olaparib. 2018.
14. Roijen H-v. Kostenhandleiding. 2015.
15. Wong A. KG, Polder JJ., . RIVM Rapport 270082001: Levensloop en zorgkosten. 2008.
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Olaparib. 2020.
17. Hakkaart-van Roijen L VdLN, Bouwmans CAM, Kanters TA, Tan SS. . Costing manual: Methodology of costing research and reference prices for economic evaluations in healthcare [in Dutch: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentiepreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg]. 2015.
18. de Vries LM, van Baal PHM and Brouwer WBF. Future Costs in Cost-Effectiveness Analyses: Past, Present, Future. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 119-30.
19. Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. *J Med Econ* 2021; 24: 675-88.
20. Upadhyay N, Ralph L, Ljungcrantz C, et al. EPV129/#529 Long-term clinical and economic value of pembrolizumab + lenvatinib compared with chemotherapy in previously treated advanced endometrial cancer patients in Sweden: a cost-effectiveness analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: A81-A.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Makker, 2022 ^[1]	Multicenter, open-label, gerandomiseerde, fase III studie	827	Patiënten ≥18 jaar met gevorderd, recidiverend of gemetastaseerd endometriumcarcinoom, niet geschikt voor curatieve chirurgie of bestraling Meetbare progressie (volgens RECIST 1.1) na 1 platinumbevattende chemotherapie of maximaal 2 wanneer 1 ervan in (neo)adjuvante setting was gegeven, ECOG status 0 of 1	Lenvatinib + pembrolizumab vs. paclitaxel of doxorubicine	26,6	Primair: PFS en OS Secundair: ORR, bijwerkingenprofiel en kwaliteit van leven

Afkortingen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyse

Tabel 41. Distributies en parameter limieten gebruikt in de deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Age	Not varied	63.53	62.91	64.15	Analysis of Study 309 patient-level data. February 2021.
% PFS events that are progression	Beta	0.87	0.84	0.89	Analysis of Study 309 patient-level data. February 2021.
Appetite decreased, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	24.00	19.20	28.80	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Anaemia, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	9.00	7.20	10.80	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Diarrhoea, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	33.00	26.40	39.60	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Febrile neutropenia, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	1.00	0.80	1.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Lipase increased, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	25.00	20.00	30.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutropenia, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	5.00	4.00	6.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutrophil count decreased, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	7.00	5.60	8.40	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Hypertension, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	203.00	162.40	243.60	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Weight decreased, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	25.00	20.00	30.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
White blood cell count decreased, ITT, number of events, LEN+PEM	Not varied	4.00	3.20	4.80	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Anaemia, ITT, number of events, TPC	Not varied	53.00	42.40	63.60	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Diarrhoea, ITT, number of events, TPC	Not varied	3.00	2.40	3.60	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Febrile neutropenia, ITT, number of events,	Not varied	22.00	17.60	26.40	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

TPC					
Leukopenia, ITT, number of events, TPC	Not varied	36.00	28.80	43.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Lipase increased, ITT, number of events, TPC	Not varied	2.00	1.60	2.40	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutropenia, ITT, number of events, TPC	Not varied	138.00	110.40	165.60	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutrophil count decreased, ITT, number of events, TPC	Not varied	170.00	136.00	204.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Hypertension, ITT, number of events, TPC	Not varied	2.00	1.60	2.40	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Appetite decreased, ITT, average duration per event (days)	Gamma	113.79	29.22	212.95	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Anaemia, ITT, average duration per event (days)	Gamma	70.94	34.78	82.42	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Diarrhoea, ITT, average duration per event (days)	Gamma	34.08	8.05	47.63	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Febrile neutropenia, ITT, average duration per event (days)	Gamma	4.28	3.36	5.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Leukopenia, ITT, average duration per event (days)	Gamma	11.83	-7.82	31.48	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Lipase increased, ITT, average duration per event (days)	Gamma	86.60	33.59	100.77	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutropenia, ITT, average duration per event (days)	Gamma	24.61	7.26	41.96	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Neutrophil count decreased, ITT, average duration per event (days)	Gamma	19.24	10.24	28.25	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Hypertension, ITT, average duration per event (days)	Gamma	79.22	35.02	83.35	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Weight decreased, ITT, average duration per event (days)	Gamma	283.18	196.31	428.48	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

White blood cell count decreased, ITT, average duration per event (days)	Gamma	38.36	29.54	47.18	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Mean baseline EQ-5D (ITT)	Normal	0.78	0.76	0.79	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Baseline EQ-5D - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	0.64	0.59	0.68	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
0-29 days away from death - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.24	-0.28	-0.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
30-89 days away from death - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.10	-0.12	-0.08	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
90-179 days away from death - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.04	-0.06	-0.02	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
180-359 days away from death - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.01	-0.02	0.01	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
On treatment increment - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	0.08	0.07	0.10	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
AE disutility - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.02	-0.03	-0.01	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Post-progression decrement - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	-0.03	-0.04	-0.02	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Constant HRQoL model - coefficient TTD (ITT)	Multivariate normal	0.19	0.15	0.23	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Baseline EQ-5D - coefficient (ITT)	Multivariate normal	0.67	0.63	0.72	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
On treatment increment - coefficient (ITT)	Multivariate normal	0.10	0.09	0.11	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
AE disutility - coefficient (ITT)	Multivariate normal	-0.02	-0.03	-0.01	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Post-progression decrement - coefficient (ITT)	Multivariate normal	-0.04	-0.05	-0.03	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Constant HRQoL model - coefficient (ITT)	Multivariate normal	0.13	0.09	0.17	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

Weight	Normal	70.51	69.23	71.79	Study 309. Patient-level data analysis, March 2021.
BSA (body surface area), m ²	Normal	1.73	1.29	2.16	Study 309. Patient-level data analysis, March 2021.
Mean serum creatinine (mg/dL)	Normal	0.79	0.78	0.81	Study 309. Patient-level data analysis, March 2021.
Pembrolizumab, admin cost	Gamma	119.86	95.89	143.83	Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, Jager A, Uyl-de Groot CA. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. <i>Anti-cancer drugs</i> . 2018 Sep 1;29(8):791-801. Updated to 2022.
Pembrolizumab, administration dose intensity	Gamma	0.95	0.95	0.96	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Paclitaxel, admin cost	Gamma	119.86	95.89	143.83	Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, Jager A, Uyl-de Groot CA. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. <i>Anti-cancer drugs</i> . 2018 Sep 1;29(8):791-801. Updated to 2022.
Paclitaxel, dose intensity	Gamma	0.95	0.76	1.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Doxorubicin, dose intensity	Gamma	0.99	0.79	1.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - LEN+PEM - % of pts - all lines Carboplatin + paclitaxel	Beta	0.12	0.10	0.15	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - LEN+PEM - % of pts - all lines Gemcitabine	Beta	0.11	0.09	0.13	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - LEN+PEM - % of	Beta	0.44	0.36	0.53	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

pts - all lines Doxorubicin					
Subsequent therapies - LEN+PEM - % of pts - all lines Paclitaxel	Beta	0.22	0.18	0.27	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - TPC - % of pts - all lines Carboplatin + paclitaxel	Beta	0.12	0.09	0.14	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - TPC - % of pts - all lines Lenvatinib + pembrolizumab	Beta	0.24	0.19	0.29	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - TPC - % of pts - all lines Gemcitabine	Beta	0.13	0.10	0.16	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - TPC - % of pts - all lines Doxorubicin	Beta	0.11	0.09	0.13	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - TPC - % of pts - all lines Paclitaxel	Beta	0.27	0.21	0.32	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - Duration 2L Carboplatin + paclitaxel	Gamma	111.00	88.80	133.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - Duration 2L Lenvatinib + pembrolizumab	Gamma	157.08	125.67	188.50	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - Duration 2L Gemcitabine	Gamma	80.22	64.18	96.27	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - Duration 2L Doxorubicin	Gamma	83.63	66.90	100.35	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Subsequent therapies - Duration 2L Paclitaxel	Gamma	88.93	71.15	106.72	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
Cost of death	Gamma	12636.50	10109.20	15163.80	End of life Cost - Table 4.1, cost updated in euro 2021
% tested with MSI	Beta	0.70	0.56	0.84	Assumption from US model.

test					
Of those tested, MSI-H and MMR	Beta	0.67	0.54	0.80	Assumption from US model.
Of those tested, MSI-H	Beta	0.22	0.18	0.26	Assumption from US model.
Of those tested, MMR	Beta	0.11	0.09	0.13	Assumption from US model.
Cost of pCR test	Gamma	176.25	141.00	211.50	70006 - DNA/RNA amplificatie, kwantitatief
Cost of IHC test	Gamma	257.82	206.26	309.38	79018 - Immunocytologie onderzoeken, bijzonder (CLB-C).
Consultation, oncology, unit cost	Gamma	117.67	94.13	141.20	"Methodologie van kostenonderzoek en
Blood count, unit cost	Gamma	30.26	24.21	36.31	referentieprijzen voor economische evaluaties
CT scan, unit cost	Gamma	150.99	120.79	181.19	in de gezondheidszorg - 3.1.2.8"
GP visit, unit cost	Gamma	68.73	54.98	82.47	"Methodologie van kostenonderzoek en
Nurse visit, unit cost	Gamma	17.70	14.16	21.24	referentieprijzen voor economische evaluaties
Consultation, gynaecology, unit cost	Gamma	117.67	94.13	141.20	in de gezondheidszorg - 4.8"
Diarrhoea, unit cost	Gamma	2161.25	1729.00	2593.50	"Methodologie van kostenonderzoek en
Febrile neutropenia, unit cost	Gamma	1236.17	988.94	1483.40	referentieprijzen voor economische evaluaties
Leukopenia, unit cost	Gamma	1236.17	988.94	1483.40	in de gezondheidszorg - 4.8"
Lipase increased, unit cost	Gamma	332.00	265.60	398.40	"Methodologie van kostenonderzoek en
Neutropenia, unit cost	Gamma	1236.17	988.94	1483.40	referentieprijzen voor economische evaluaties
Neutrophil count decreased, unit cost	Not varied	1236.17	988.94	1483.40	in de gezondheidszorg - 4.15.1"
Hypertension, unit cost	Gamma	385.00	308.00	462.00	"Methodologie van kostenonderzoek en
White blood cell count decreased, unit cost	Gamma	99.07	79.26	118.88	referentieprijzen voor economische evaluaties
Lenvatinib - daily dose 0, % of days	Dirichlet	0.11	0.11	0.12	in de gezondheidszorg - 4.15.1"

Lenvatinib - daily dose 4, % of days	Dirichlet	0.05	0.04	0.06	"Methodologie van kostenonderzoek en
Lenvatinib - daily dose 8, % of days	Dirichlet	0.11	0.11	0.12	referentieprijzen voor economische evaluaties
Lenvatinib - daily dose 10, % of days	Dirichlet	0.24	0.23	0.24	in de gezondheidszorg - 3.1.2.8"
Lenvatinib - daily dose 14, % of days	Dirichlet	0.22	0.22	0.23	Bavencio, 2021. Primary source is IPI/Nivo 2018
Lenvatinib - daily dose 20, % of days	Dirichlet	0.27	0.26	0.27	Assumed equal to neutropenia
Lenvatinib - daily dose 28, % of days	Dirichlet	0.00	0.00	0.01	Assumed equal to neutropenia
Lenvatinib - daily dose 40, % of days	Dirichlet	0.00	0.00	0.01	Ipilimumab + Nivolumab, 2021
TTD- TPC - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	4.79	4.66	4.91	Bowmans, 2009. Also used in Ipi Nivo 2021, Venclyxto 2021, Venclyxto 2020
TTD- TPC - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	-0.04	-0.12	0.03	Assumed equal to neutropenia
TTD- TPC - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	1.02	0.85	1.20	Venclyxto, 2021
TTD- TPC - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-4.98	-5.40	-4.56	NZA Tarieven Diagnostiek - 79024
TTD- TPC - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	0.04	-0.03	0.12	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-4.72	-4.84	-4.59	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	0.00	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - exponential, constant	Normal	-4.76	-4.86	-4.66	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	4.22	4.08	4.35	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.30	0.23	0.37	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	4.41	4.30	4.51	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD- TPC - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.44	-0.53	-0.35	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	5.66	5.46	5.85	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

TTD - LEN - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	0.21	0.11	0.31	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	0.63	0.36	0.89	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-5.20	-5.67	-4.73	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.12	-0.20	-0.04	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-5.62	-5.77	-5.47	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	-0.0015	-0.0006	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - exponential, constant	Normal	-5.90	-6.00	-5.79	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	5.28	5.14	5.42	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.36	0.28	0.43	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	5.34	5.21	5.47	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - LEN - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.25	-0.33	-0.16	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	6.01	5.81	6.20	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	-0.02	-0.19	0.14	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	1.43	1.05	1.82	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-5.10	-5.57	-4.62	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.13	-0.22	-0.04	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-5.76	-5.93	-5.59	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	0.00	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - exponential, constant	Normal	-5.84	-5.94	-5.73	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	5.19	5.02	5.36	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - lognormal,	Multivariate normal	0.55	0.47	0.62	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

In(sigma)					
TTD - PEM - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	5.34	5.20	5.48	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
TTD - PEM - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.15	-0.24	-0.06	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	6.78	6.52	7.04	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	0.14	-0.19	0.46	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	1.08	0.48	1.68	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-5.66	-6.34	-4.99	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.18	-0.30	-0.05	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-6.47	-6.70	-6.24	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	0.00	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - exponential, constant	Normal	-6.70	-6.84	-6.56	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	6.30	6.08	6.52	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.61	0.51	0.72	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	6.30	6.11	6.49	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - LEAP - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.01	-0.13	0.11	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - ggamma,	Multivariate normal	6.02	5.76	6.28	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

constant					
OS week 26 - TPC - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	0.22	0.05	0.40	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	0.68	0.26	1.09	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-5.53	-6.16	-4.91	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.11	-0.22	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-5.96	-6.16	-5.76	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	-0.0014	-0.0002	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - exponential, constant	Normal	-6.18	-6.31	-6.05	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	5.64	5.46	5.82	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.42	0.33	0.52	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	5.69	5.52	5.85	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
OS week 26 - TPC - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.16	-0.27	-0.05	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	5.31	4.85	5.77	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	0.48	0.36	0.61	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	-0.44	-1.02	0.13	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-4.91	-5.60	-4.22	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.24	-0.37	-0.10	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

PFS week 26 - LEAP - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-5.67	-5.92	-5.43	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	0.00	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - exponential, constant	Normal	-6.20	-6.37	-6.03	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	5.60	5.37	5.84	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.45	0.32	0.57	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	5.58	5.35	5.81	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - LEAP - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.07	-0.21	0.06	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - ggamma, constant	Multivariate normal	4.73	4.18	5.29	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - ggamma, ln(sigma)	Multivariate normal	0.44	0.25	0.62	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - ggamma, kappa	Multivariate normal	0.04	-0.60	0.69	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - Weibull, constant	Multivariate normal	-4.06	-4.85	-3.27	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - Weibull, ln(p)	Multivariate normal	-0.28	-0.46	-0.10	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - gompertz, constant	Multivariate normal	-4.94	-5.25	-4.62	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - gompertz, gamma	Multivariate normal	0.00	0.00	0.00	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - exponential,	Normal	-5.44	-5.68	-5.21	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.

constant					
PFS week 26 - TPC - ITT - lognormal, constant	Multivariate normal	4.70	4.37	5.04	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - lognormal, ln(sigma)	Multivariate normal	0.44	0.27	0.61	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - loglogistic, constant	Multivariate normal	4.69	4.36	5.02	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.
PFS week 26 - TPC - ITT - loglogistic, ln(gamma)	Multivariate normal	-0.11	-0.31	0.08	Analysis of Study 309 patient-level data. July 2022.