



WAR CG notulen lenvatinib in combinatie met pembrolizumab (Lenvima®)

**lenvatinib in combinatie met pembrolizumab (Lenvima®)
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, eerste
bespreking**

13 februari 2023

FT rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR

De interimanalyse van OS en PFS wordt door de referenten als voldoende valide bevonden. Referenten zijn overtuigd van de klinisch relevante winst die wordt behaald met lenvatinib bij deze indicatie. Wel heerste er enige onduidelijkheid over de betekenis van 'ongeacht de setting' in de indicatie. Na korte discussie is kortgesloten dat het gaat om de setting waarin de platinumbevattende behandeling gegeven was. Deze uitleg dient toegevoegd te worden aan het FT-rapport. Daarnaast dient ter verduidelijking in de benaming van de studie 'KEYNOTE-775' te worden toegevoegd in het rapport. De WAR-leden bespreken het feit dat de studie enkel patiënten met ECOG status 0-1 includeerden waarbij het effect op basis van de subgroepanalyses met name gedragen lijkt te zijn door de subgroep met ECOG 0. Op basis hiervan en het dat lenvatinib dus geheel niet onderzocht is in ECOG >1 patiënten concluderen de WAR-leden dat een restrictie op de performance status op zijn plaats is. De concepteindconclusie dient hierop te worden aangepast. Daarnaast moet de afwezigheid van onderzoek naar monotherapie met pembrolizumab meer worden benadrukt in het rapport.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de concept eindconclusie wanneer deze wordt ingeperkt voor enkel patiënten met ECOG status 0-1.

BIA rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich vinden in de conclusie dat er nog onzekerheid bestaat over het aantal patiënten dat voor deze behandeling in aanmerking zal komen. De recidiefpercentages zijn gebaseerd op verouderde buitenlandse studies en moeten gevalideerd worden door Nederlandse klinische experts. In de conclusie dient specifiek genoemd te worden wat precies de onzekerheden zijn.

Verder wordt opgemerkt dat er een rekenfout staat bij de geschatte kosten per patiënt per jaar en per maand. Het Zorginstituut zal die nakijken en eventueel aanpassen.

Een groot deel van de tekst bij marktpenetratie kan verplaatst worden naar paragraaf 2.1 aantal patiënten. Alleen het deel patiënten dat overstapt van doxorubicine/paclitaxel groep dat overstapt naar lenvatinib + pembrolizumab

hoort bij marktpenetratie te staan.

De referenten vinden dat ook bij klinische experts nagevraagd moet worden of de verdeling 74% doxorubicine en 26% paclitaxel ook geldt voor de Nederlandse situatie.

Er wordt een hoog percentage stakers gemeld in de studie maar dit komt eigenlijk al terug in de gemiddelde behandelduur. Ook wordt opgemerkt dat het jammer is dat voor doxorubicine en paclitaxel er alleen een gecombineerde behandelduur bekend is, waardoor je moet aannemen dat die behandelduur gelijk is voor beide. Dat hoeft niet zo te zijn in de praktijk. Door de geconsulteerde klinische experts is echter aangegeven dat de behandelduur vergelijkbaar is.

FE-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR

De referenten zijn het eens met de kritiepunten over de distributiekeuzes voor de extrapolaties van de klinische data. Beide referenten geven aan dat voor de utiliteiten in de basecase het EQ-5D model gebaseerd op progressiestatus dient te worden gebruikt, i.p.v. het EQ-5D model gebaseerd op tijd tot overlijden.

Utiliteiten gebaseerd op tijd tot overlijden komen weleens voor in de literatuur, maar in dit geval is het niet van toepassing. Eén van de referenten geeft daarbij aan dat het opvallend is dat terwijl de interventie arm echt meer ongunstige effecten geeft, dit niet terug lijkt te komen in de kwaliteit van leven metingen. Eén referent geeft aan dat het opvallend is dat de kosten van bijwerkingen in de vergelijkende arm veel hoger zijn dan in de interventie-arm terwijl bijwerkingen vaker voorkomen in de interventie-arm. Dit lijkt te komen doordat de bijwerkingen die juist meer voorkomen in de controle-arm, heel duur zijn. De berekening zelf lijkt te kloppen. De correctie voor toedieningsintensiteit lijkt ook te kloppen.

Verder geven de referenten aan het eens te zijn om *treatment waning* toe te passen in het model, maar dat de registratiehouder meegegeven dient te worden hoe dit precies moet worden toegepast in het model. De beoordelaar licht toe het lastig te vinden om dit te bepalen. In het NICE report is door de ERG in een scenarioanalyse *treatment waning* toegepast vanaf jaar 2 tot 5, de beoordelaar zal dezelfde scenarioanalyse vragen aan de registratiehouder. Daarnaast zal de beoordelaar toelichting vragen aan de registratiehouder voor onderbouwing van de aanname dat het effect van de behandeling levenslang voortduurt. De referenten kunnen zich vinden in deze aanpak.

Conclusie

De referenten kunnen zich vinden in de kritiepunten. De registratiehouder dient aanvullende informatie te leveren en aanpassingen te maken aan het model alvorens definitieve conclusies over de kosteneffectiviteit kunnen worden getrokken.

**lenvatinib in combinatie met pembrolizumab (Lenvima®)
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, eerste
bespreking**

17 april 2023

FT rapport & antwoordbrieven

De beoordelaar deelt de wijzigingen met de WAR. En stelt de vraag zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De WAR leden hebben geen aanvullingen of vragen.

Conclusie

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij 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.

BIA rapport

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR De WAR leden zijn het in grote lijnen eens met getallen en onderbouwingen. Een WAR lid adviseert stadium III en stadium IV patiënten apart te benoemen naast de categorie I-II. Er is echter nog een ding in de specificatie van de patiënten aantallen niet goed te volgen. De beoordelaar zal dit aanpassen en verhelderen. Een WAR Lid adviseert de opmerking over afwezigheid van substitutie in de onbehandelde patiëntengroep weg te laten omdat het niet van toepassing is. Eerder in de BIA is al onderscheid gemaakt in patiënten die nu niet behandeld worden.

Wat betreft de relatieve dosisintensiteit bestaat er nog onduidelijkheid over het verschil in de zogenaamde toedieningsintensiteit zoals gebruikt in het FE-rapport en de RDI zoals gebruikt in de BIA. De beoordelaar zal dit nakijken en nader toelichten in de BIA.

Liposomaal doxorubicine moet als substitutie gebruikt worden in plaats van de conventionele variant, omdat dat volgens de beroepsgroep de Nederlandse praktijk is.

Conclusie

De WAR-leden kunnen zich verder vinden in de BIA zoals deze is opgesteld.

FE-rapport

De beoordelaar licht het FE-rapport toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De WAR referent geeft aan dat de scenarioanalyses van het Zorginstituut waarbij *treatment waning* is toegepast op een gebruikelijke manier zijn gemodelleerd (hazard van de vergelijkende arm wordt toegepast vanaf het gekozen tijdpunt). Daarnaast geeft de referent aan dat in het NICE-rapport een *treatment waning* is toegepast waarbij dit geleidelijk oploopt vanaf jaar 2 tot 5, waarbij op jaar 5 de hazard gelijk is. De referent geeft verder aan dat de argumentatie van de

registratiehouder onvoldoende is om aan te nemen dat het behandeffect levenslang aanhoudt. De WAR referent geeft aan dat een *treatment waning* vanaf jaar 5 realistisch is. Een ander WAR referent is het eens met de punten, en geeft verder aan dat het opvallend is dat de registratiehouder aan veel verzoeken van het Zorginstituut niet heeft voldaan.

Zorginstituut Nederland

Conclusie

Het model is van voldoende kwaliteit en te gebruiken voor besluitvorming. De gerapporteerde ICER van de registratiehouder is te gunstig. Lenvatinib + pembrolizumab hoort geen vervolgbehandelingsoptie in de chemotherapie-arm te zijn. Daarnaast hoort rekening te worden gehouden met *treatment waning*, waarbij *treatment waning* vanaf jaar 5 realistisch is.