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 Eisa 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 overlevings-perspectief 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 behandeleffect (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 endometricumcarcinoom 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 behandeleffect 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 om 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.