

Medicinrådets anbefaling  
vedr. lenvatinib i  
kombination med  
pembrolizumab til  
behandling af fremskreden  
eller tilbagevendende kræft  
i livmoderslimhinden

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 29. marts 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 30. marts 2023

**Dokumentnummer** 200744

**Versionsnummer** 1.1

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Lenvatinib (Lenvima) i kombination med pembrolizumab (Keytruda)

**Indikation** Lenvatinib er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden eller recidiverende endometriekarcinom (EC), som har sygdomsprogression med eller efter tidligere behandling med en hvilken som helst anden behandling, som indeholder platin, og som ikke er kandidater til kurativ operation eller strålebehandling.

**Lægemiddelfirma** Eisai AB

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

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 28. juli 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 30. november 2022

**Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information** 15. december 2022

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 9. januar 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 17. februar 2023

**Rådets anbefaling** 29. marts 2023

**Sagsbehandlingstid** 98 dage.



**Sagsbehandling**

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft

---



## Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke lenvatinib i kombination med pembrolizumab til fremskreden (avanceret) kræft i livmoderslimhinden efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi.

Medicinerådet vurderer, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med den behandling, patienterne får i dag (pegylet liposomt doxorubicin). Behandlingen er forbundet med lidt flere og lidt sværere bivirkninger.

Behandling med lenvatinib i kombination med pembrolizumab er dog væsentligt dyrere end den nuværende standardbehandling, og Medicinerådet vurderer samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje.

Medicinerådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at benytte sig af muligheden for at byde ind med en lavere pris.

©Medicinerådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 27. september 2024



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge lenvatinib i kombination med pembrolizumab (lenvatinib + pembrolizumab) til behandling af patienter med avanceret, recidiverende eller metastatisk kræft (samlet betegnet som avanceret endometriecancer) i livmoderslimhinden, som er progredieret efter 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi og ikke kandiderer til genbehandling med platinbaseret kemoterapi. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eisai AB.

## **Avanceret kræft i livmoderslimhinden**

I Danmark er der ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometriecancer, som tilbydes livsforlængende behandling. Prognosen for denne patientgruppe er en median overlevelse på ca. 4 år for stadie III og 2 år for stadie IV. Omkring 75 af patienterne vil opleve progression efter 1. linjebehandling med platinholdig kemoterapi og stadig være i en almen tilstand til at kunne modtage 2. linjebehandling. Patienter inddeles efter, om de har deficient-mismatch repair (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) eller proficient-mismatch repair (pMMR)/microsatellite stable (MSS) status, hvilket har betydning for hvor godt de responderer på immunterapi i 2. linje.

## **Lenvatinib i kombination med pembrolizumab**

Lenvatinib er en tyrosinkinasehæmmer. Lenvatinib gives oralt i en dosis på 20 mg én gang dagligt.

Pembrolizumab er en immun-checkpoint-hæmmer. Ifølge dansk klinisk praksis forventes pembrolizumab at blive givet intravenøst vægtbaseret med 2 mg/kg hver 3. uge.

Lenvatinib kan dosisreduceres. Dosisreduktion af pembrolizumab anbefales ikke. Både lenvatinib og pembrolizumab gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 24 måneder.

## **Nuværende behandling i Danmark**

Patienter, der progredierer ca. 6 måneder eller mere efter afsluttet 1. linjebehandling med platinbehandling, betragtes som platininsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi.

Patienter, som har pMMR/MSS-status og progredierer under eller mindre end 6 måneder efter behandling med platinholdig kemoterapi eller af andre årsager ikke kandiderer til platinholdig kemoterapi, bliver i dag behandlet med pegyleret liposomal doxorubicin (PLD). Det er denne patientgruppe, som kandiderer til behandling med lenvatinib + pembrolizumab. Det har i vurderingen ikke været muligt at tage højde for, at dostarlimab den 16. november 2022 blev anbefalet som mulig standard behandling i 2. linje til patienter med dMMR/MSI-H status, hvilket forventes at udgøre 15-30 % af



patientpopulationen. Lenvatinib + pembrolizumab udgør et muligt behandlingsalternativ til de 70-85 % af patientpopulation, som i dag bliver tilbudt PLD i 2. linje, men ikke som et alternativ til dostarlimab hos patienter med dMMR/MSI-H.

### Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning fra det randomiserede open-label fase III-studie 309/KN775 (n=827). I 309/KN775 sammenlignes effekt og sikkerhed af lenvatinib + pembrolizumab med en komparator, der efter behandlerens valg består af enten doxorubicin eller paclitaxel. Der er i vurderingen, hvor det er muligt, taget udgangspunkt i den subpopulation (DOX-subpopulationen, n=416) som er præselekeret til behandling med doxorubicin, og som er progredieret < 6 måneder efter platinholdig kemoterapi. Doxorubicin vurderes effektmæssigt at være ligeværdig med PLD, som anvendes i dansk praksis. I alt blev 205 patienter fra DOX-subpopulationen randomiseret til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, mens 211 blev randomiseret til doxorubicin.

Den mediane samlede overlevelse blev forøget med [redacted] ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med doxorubicin (HR [redacted]). Den mediane samlede overlevelse for patienter i armen med lenvatinib + pembrolizumab var [redacted] måneder. For armen med doxorubicin var den samlede overlevelse mediant [redacted]. Efter 12 måneders opfølgning var der [redacted] flere patienter i live i armen med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med armen med doxorubicin.

Den progressionsfri overlevelse blev øget med [redacted] måneder ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med doxorubicin ([redacted]). Den mediane progressionsfri overlevelse for patienter i armen med lenvatinib + pembrolizumab var [redacted] måneder, og i armen med doxorubicin var den progressionsfrie overlevelse på [redacted] måneder. Efter 12 måneder var [redacted]-point flere patienter progressionsfri i armen med lenvatinib + pembrolizumab, sammenlignet med dem som fik doxorubicin alene.

Der er ikke forskel på den helbredsrelaterede livskvalitet for behandlingsarmen med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med doxorubicin evalueret ved EORTC QLQ-C30 ved baseline og uge 12.

Samtlige patienter (> 99 %) oplevede uønskede hændelser uanset behandlingsarm. I DOX-subpopulationen oplevede 74,5 % i armen med lenvatinib + pembrolizumab grad  $\geq 3$  behandlingsrelaterede uønskede hændelser, mens det var tilfældet for 71,5 % doxorubicin-armen. Typen af uønskede hændelser var dog forskellige for de to behandlingsarme. I alt ophørte 12,3 % af patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab med behandling på grund af uønskede hændelser, mens det var gældende for 8,5 % af patienterne i armen med doxorubicin. Sikkerhedsdata fra 309/KN775 er ikke helt repræsentative for dansk klinisk praksis, idet PLD vurderes at være mere veltolereret end doxorubicin.



### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget en række ændringer, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) at være ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret Tabel 1. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib + pembrolizumab. Ud af de totale lægemiddelomkostninger for kombinationsbehandlingen (ca. [REDACTED]) er omkostningsfordelingen mellem lenvatinib og pembrolizumab hhv. ca. [REDACTED] og [REDACTED]. QALY-gevinsten er drevet af, at lenvatinib + pembrolizumab forlænger patienternes overlevelse, sammenlignet med nuværende standardbehandling. Derudover udskyder lenvatinib + pembrolizumab patienternes tid til progression, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, herunder ekstrapoleringen af patienternes gennemsnitlige overlevelse og justering af antagelser vedr. lægemiddelpild. Derudover er der usikkerheder forbundet med, at en andel af patienterne, som indgik i 309/KN755-studiet, havde dMMR (ca. 20 %), og at data fra disse patienter bidrager til at estimere omkostningseffektiviteten i denne analyse.

**Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Lenvatinib + pembrolizumab	PLD	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale leveår</b>	<b>1,83</b>	<b>0,80</b>	<b>1,03</b>
<b>Totale QALY</b>	<b>1,25</b>	<b>0,53</b>	<b>0,72</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>		Beregnet med AIP: 620.159 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		Beregnet med AIP: 882.504 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lenvatinib + pembrolizumab som mulig standardbehandling til kræft i livmoderslimhinden vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 23,5 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 37 patienter i år 5.



# Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund.....	12
1.1	Om vurderingen .....	12
1.2	Kræft i livmoderslimhinden .....	12
1.3	Lenvatinib i kombination med pembrolizumab .....	13
1.4	Nuværende behandling .....	14
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>17</b>
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier .....	18
2.2.1	E7080 G000309/ KEYNOTE 775 (309/KN775).....	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	20
2.3.2	Intervention .....	23
2.3.3	Komparator .....	24
2.3.4	Effektmål .....	25
2.3.5	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.3.6	Samlet overlevelse .....	26
2.3.7	Progressionsfri overlevelse .....	34
2.3.8	Livskvalitet .....	40
2.4	Sammenligning af sikkerhed .....	42
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	44
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse.....</b>	<b>46</b>
3.1	Indsendte analyser.....	46
3.2	Analyseperspektiv .....	46
3.3	Model.....	46
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	48
3.5	Omkostninger .....	50
3.5.1	Lægemiddelomkostninger .....	51
3.5.2	Hospitalsomkostninger .....	51
3.5.3	Bivirkningsomkostninger .....	52
3.5.4	Patientomkostninger .....	53
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	53
3.7	Resultater.....	55
3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	55
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	56
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>61</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	61
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	61





<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>66</b>
7.1	ITT Patientpopulation .....	66
7.2	Sikkerhed .....	67
7.3	Patientdiagram flow for 309/KN775.....	70
7.4	Vurdering af proportional hazards, samlet overlevelse.....	70
7.5	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse hos patienter med dMMR patienter .....	71
7.6	Probabilistisk følsomhedsanalyse .....	73
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>76</b>

#### **Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger**

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

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

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

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

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 74.



# Begreber og forkortelser

<b>309/KN775</b>	E7080 G000309/ KEYNOTE 775
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>BMI:</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>DGCG</b>	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe
<b>dMMR</b>	<i>Deficient mitch match repair</i>
<b>DOX-subpopulation:</b>	Subpopulationen fra 309/KN775-studiet, som er preassigned til doxorubicin, og som samtidigt har et platinfrit interval på ≤ 6 måneder
<b>ECOG:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICER:</b>	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY ( <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>i.v.</b>	Intravenøst
<b>MMR</b>	<i>Mismatch repair</i>
<b>MSI-H</b>	<i>Microsatellite instability-High</i>
<b>MSS</b>	<i>Microsatellite stable</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PDL</b>	Peglyeret liposomalt doxorubicin
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>pMMR</b>	<i>Proficient mitch match repair</i>



<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TPC:</b>	<i>Physician's choice</i> , komparatorarmen, hvor investigator forud for randomisering har valgt mellem paclitaxel og doxorubicin
<b>QALY:</b>	<i>Quality adjusted life years</i> , kvalitetsjusterede leveår



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet lenvatinib + pembrolizumab til behandling af patienter med kræft i livmoderslimhinden for patienter, der er progredieret under eller op til 6 måneder efter behandling med platinbaseret kemoterapi eller af andre årsager ikke kandiderer til platinholdig kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eisai.

Eisai fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. november 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Eisai AB. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Kræft i livmoderslimhinden

Kræft i livmoderen er den 5. hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark, og den hyppigste form for gynækologisk kræft [1]. Omkring 800 kvinder får hvert år konstateret livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) [1,2]. Sygdommen rammer typisk ældre kvinder (median alder 63 år) [3], og knap 11.000 patienter i Danmark lever med diagnosen [2].

Endometriecancer diagnosticeres i ca. 80 % af tilfældene tidligt (lokaliseret til livmoderen). En diagnose i et tidligt stadium betragtes som kirurgisk helbredelig med en 5-års overlevelse på omkring 80-85 %. Omkring 100 patienter om året diagnosticeres med lokalavanceret, recidiverende eller metastatisk endometriecancer (samlet benævnt avanceret endometriecancer) og har en dårligere prognose med 5-års overlevelse på hhv. 49 % og 28 % for stadium III og IV [4].

*Mismatch repair* (MMR)-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [5]. En arvelig eller somatisk mutation i et af generne MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2 kan medføre dMMR. I væv med dMMR ophobes mutationer. Dette sker særligt i de såkaldte mikrosatellitregioner af DNA, hvorved dMMR ofte kan identificeres ved en høj grad af ustabilitet i disse DNA-regioner (MSI-H/*Microsatellite instability-High*) [5]. Funktionelle defekter i MMR-systemet i tumorvæv medfører en ophobning af såkaldt mutations-associerede neoantigener, som kan genkendes af immunsystemet [6].

Neoantigener er tumorspecifikke og dermed også patientspecifikke. Derved spiller et aktivt immunrespons en vigtig rolle i at bekæmpe dMMR/MSI-H-tumorer, hvilket giver et rationalt grundlag for immunterapi til patienter med disse tumorer. dMMR/MSI-H skyldes oftest somatiske forandringer men kan også være arvelige (Lynch syndrom).



Ca. 15-30 % af tilfældene med endometriecancer har ifølge litteraturen dMMR/MSI-H, uanset sygdomsstadie [7,8]. Det er uvist, i hvilken grad MMR/MSI-status påvirker patientens prognose. Der findes en række faktorer med vigtig prognostisk betydning. Disse er bl.a. histologien (endometrioid/serøst/clearcelle adenokarcinom eller karcinosarkom), molekylære biologiske faktorer (særligt POLE og p53) og hormonreceptorpositivitet [9]. MMR/MSI-status har vist sig at være af stor betydning for effekten af PD-L1-targeteret behandling [10].

### 1.3 Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Lenvatinib (Lenvima) er en tyrosinkinasehæmmer, der blokerer aktiviteten af enzymerne VEGR1, 2, 3 og FGFR1, 2, 3 og 4 samt PDGF-, KIT- og RET-receptorer. Ved at blokere disse enzymer kan lenvatinib standse dannelsen af nye blodkar og derved afskære blodforsyningen til kræftcellerne, så de ikke kan vokse. Dette bremser kræftens udvikling. Lenvatinib kan også ændre immunforsvarets aktivitet.

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

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

Ifølge EMAs produktresumé administreres pembrolizumab som intravenøs infusion på enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret over 30 minutter. Dog anvendes pembrolizumab i dansk klinisk praksis som vægtbaseret dosering. For denne indikation vil det betyde 2 mg/kg hver 3. uge.

Den daglige dosis af lenvatinib skal modificeres i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen i produktresuméet. Behandlingen med lenvatinib kan ifølge produktresuméet fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dog forventes det i praksis, at behandlingen maksimalt gives indtil behandlingen med pembrolizumab ophører.

Behandling med pembrolizumab kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller den maksimale varighed på 2 år. Pembrolizumab dosisjusteres ikke.

Den 14.oktober 2021 fik lenvatinib + pembrolizumab *positiv opinion* af EMA til to indikationer:

- Patienter med avanceret endometriecancer, som er progredieret efter tidligere systemisk behandling, og som ikke er kandidater til kurativ operation eller stråleterapi.
- 1. linjebehandling til voksne behandlingsnaive patienter med fremskreden nyrecellekarcinom (clearcelle og non-clearcelle) uden forudgående systemisk behandling af deres fremskredne sygdom.



Lenvatinib monoterapi blev anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet den 10. april 2019 til ikke resektabelt hepatocellulært karcinom (leverkræft, HCC), som ikke tidligere har fået systemisk behandling. Desuden er lenvatinib af EMA indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv, lokalt fremskreden eller metastatisk, differentieret (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideacancer (DTC), refraktært over for radioaktivt jod (RAI).

## 1.4 Nuværende behandling

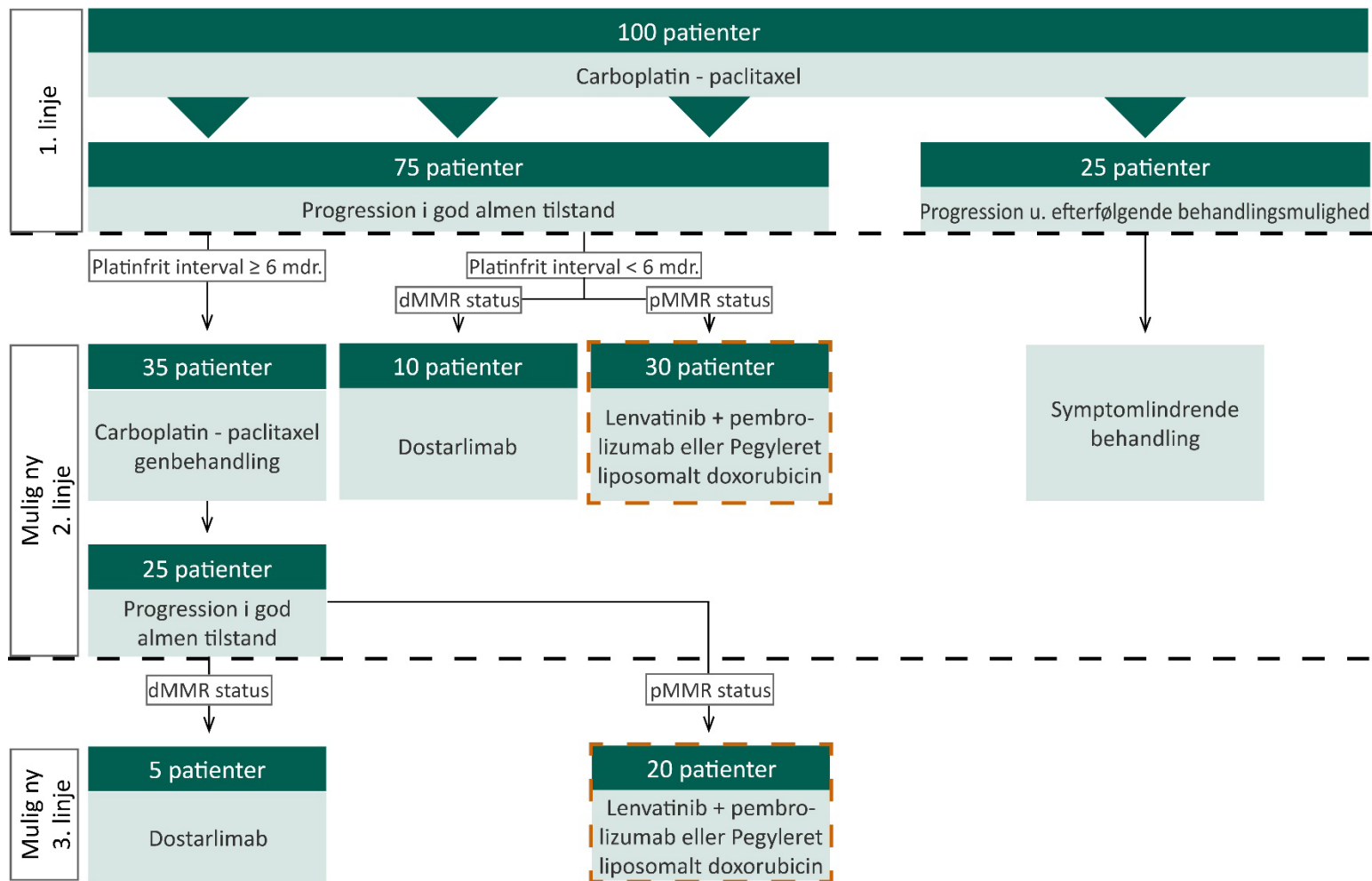
Behandlingen af endometriecancer er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) [11,12]. Størstedelen af patienter med endometriecancer i de tidlige stadier behandles ved operation med kurativt (helbredende) sigte [1,11]. I Danmark er der ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometriecancer, som ikke kandiderer til kurativ behandling [1,13]. Omkring 75 patienter vil få progression efter 1. linjebehandling og stadig være i en almen tilstand til at kunne modtage 2. linjebehandling. Hvis lokoregional behandling med kurativt sigte ikke er muligt for avanceret endometriecancer, behandles patienten med carboplatin og paclitaxel i op til 6 serier som standard (med mulighed for flere serier) [12]. Formålet med denne behandling er at forlænge overlevelsen ved at begrænse yderligere sygdomsprogression. Herved opnås medianoverlevelse fra 15 måneder til over 3 år [14,15]. En mindre andel patienter kan også behandles med antihormonel behandling i anden linje, særligt ved tumorer med østrogenreceptor-positiv status.

Den 16. november 2022 anbefalede Medicinrådet dostarlimab som mulig standard behandling til patienter med dMMR/MSI-H, som er progredieret under eller kort tid efter behandling med platinholdig kemoterapi. Dostarlimab har haft markedsføringstilladelse fra EMA siden 25. februar 2021, men var endnu ikke anbefalet af Medicinrådet, da ansøgningen for indeværende vurdering blev udfærdiget (første udkast indsendt 15. november 2021 og med dag 0 30. november 2022). Det forventes efter anbefalingen af dostarlimab, at lenvatinib + pembrolizumab udelukkende vil komme i betragtning til patienter med pMMR/MSS-status.

Ved progression under eller op til et halvt år efter behandling med carboplatin og paclitaxel gives som standard pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD). Denne behandling er ikke godkendt af EMA til indikationen, hvorfor brugen kan betragtes som off-label. I Danmark anses behandlingen med PLD som standard i dansk klinisk praksis [12]. Klinikerne i Danmark har flere års erfaring med brugen af PLD til disse patienter, og anvendelsen af PLD er også beskrevet som behandling til denne patientpopulation i de danske kliniske retningslinjer (DGCG) [12]. Den kliniske effekt af denne behandling er begrænset, og fagudvalget vurderer, at patienter, der modtager behandling med PLD, har en median overlevelse på ca. 12 måneder [16]. Lenvatinib + pembrolizumab forventes at udgøre et potentielt behandlingsalternativ til de patienter, der i dag tilbydes PLD. **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** illustrerer, hvor PLD og lenvatinib + pembrolizumab hører til i behandlingsoversigten.



Patienter, der progredierer ca. 6 måneder eller mere efter afsluttet platinbehandling, betragtes som platinsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi [3,17]. Patienter, der oplever progression efter genbehandling af platinholdig kemoterapi, vurderes ligeledes at kunne komme i betragtning til behandling med PLD såfremt almentilstanden tillader det. Datagrundlaget fra E7080 G000309/ KEYNOTE 775 (309/KN775) er designet til at evaluere lenvatinib + pembrolizumab i 2. linje. EMAs indikation udelukker dog ikke, at patienter efter genbehandling med platinholdig kemoterapi kan komme i betragtning til behandlingen. Derfor er vurderingen, at patienter, som i dag kommer i betragtning til PLD, potentielt kandiderer til lenvatinib + pembrolizumab, uanset om de har modtaget en eller to linjer platinholdig kemoterapi. Dette gælder dog kun pMMR/MSS-patienter, idet dostarlimab nu er standardbehandling for patienter med dMMR/MSI-H-status. Forventningen er, at ca. 50 patienter årligt vil komme i betragtning til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, som det fremgår af oversigten på **Fejl! Henvissningskilde ikke fundet.**



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af avanceret eller reciderende endometrie-cancer, samt hvorledes lenvatinib i kombination med pembrolizumab hører til i behandlingsalgoritmen (i de to felter markeret med rød stiplede linje).





## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Der er ikke udført nogen systematisk litteratursøgning, da der kun findes et studie, som sammenligner lenvatinib + pembrolizumab direkte med doxorubicin til patienter med avanceret kræft i livmoderslimhinden efter tilbagefald. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
E7080 G000309/ KEYNOTE 775 (309/KN775) [NCT025011096] [18,19]	Patienter med avanceret kræft i livmoderslimhinden for patienter, der er progredieret efter behandling med platinholdig kemoterapi	Lenvatinib + pembrolizumab	Doxorubicin eller paclitaxel (investigators choice)	Primære effektmål: Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Sekundære endepunkter: objektivi respons, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet (QLQ-C30).	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed



### 2.2.1 E7080 G000309/ KEYNOTE 775 (309/KN775)

309/KN775 er et multicenter open-label randomiseret fase III-studie. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten interventionsarmen med lenvatinib + pembrolizumab eller komparatorerne doxorubicin eller paclitaxel valgt af investigator (physicians' choice, (TPC)). Valget af komparator skete forud for randomiseringen. I denne rapport er fokus på den subpopulation, for hvem investigator valgte doxorubicin som komparator.

Studiet inkluderede kvinder på mindst 18 år med avanceret endometriecancer. Alle inkluderede patienter var progredieret efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi. Patienterne kunne potentielt have modtaget to tidligere linjer med platinbaseret kemoterapi, såfremt den ene linje var givet enten neoadjuvant eller adjuvant. Der var ingen restriktion på tidligere hormonterapi. Andre inklusionskriterier indbefattede mindst en læsion (klassificeret efter RECIST, version 1.1), tilgængelig biopsi til evaluering af MMR-status og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) og performance-status score 0-1. Blandt eksklusionskriterierne var tidligere behandling med PD-1 targeteret regimer.

Patienterne blev ved randomiseringen stratificeret efter MMR-status (dMMR vs. pMMR), ECOG performance-status score (0 vs. 1), geografisk region (Australien, Canada, Europa, Israel, New Zealand og USA vs. resten af verden) og tidligere stråleterapi af bækkenet (ja vs. nej).

I alt blev 827 (heraf 697 pMMR og 130 dMMR) patienter rekrutteret fra 167 sites fordelt på 21 lande mellem juni 2018 og februar 2020. For patienter i lenvatinib + pembrolizumab-armen blev lenvatinib doseret oralt 20 mg/dag i kombination med pembrolizumab 200 mg/hver 3. uge doseret i.v. over 30 minutter. Patienter kunne få pembrolizumab i op til 35 doseringer. Doxorubicin blev givet som 60 mg/m<sup>2</sup> kropsareal doseret i.v. over 60 minutter hver 3. uge. Paclitaxel blev administreret i en dosis på 80 mg/m<sup>2</sup> kropsareal doseret i.v. over 60 minutter hver uge i en serie på tre uger efterfulgt af en uges pause.

De to primære effektmål var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Sekundære endepunkter var objektiv responsrate, sikkerhed og livskvalitet evalueret ved European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30). Varighed af respons var et eksplorativt effektmål. Progressionsfri overlevelse samt objektiv responsrate blev evalueret blindet ved uafhængigt centralt review efter RECIST, version 1.1. Alle effektmål blev evalueret i den samlede patientpopulation og for patienter med pMMR alene.

Første data-cut var oktober 2020, som er det data-cut, der er anvendt i denne vurdering med en median opfølgningstid på 12,2 måneder for interventionen med lenvatinib + pembrolizumab og 10,7 måneder for komparator. På daværende tidspunkt var 30,5 % patienter i lenvatinib + pembrolizumab-armen fortsat i behandling, mens det var gældende for 2,6 % af patienterne i armen med kemoterapi. Efterfølgende data-cut fra marts 2022 er siden præsenteret i et abstract af Makker et al [20]. Abstractet konkluderer, at opfølgende data er i god overensstemmelse med første data-cut [20].



Det har ikke været muligt for ansøger at opdatere ansøgningen med data fra det nyeste data-cut.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

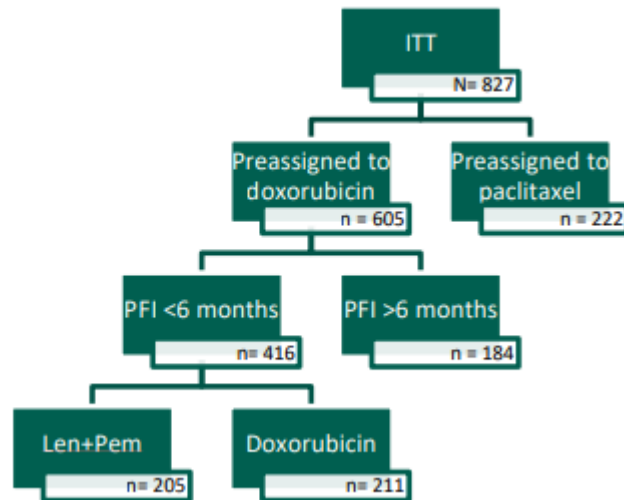
	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter fra 309/KN775, som har kræft i livmoderslimhinden, og som er progredieret $\leq 6$ måneder efter behandling med platinholdig kemoterapi	Medicinrådet vurderer, at den selekterede subpopulation afspejler de patienter, som kandiderer til behandlingen i dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data fra subpopulationen (præselekeret til doxorubicin, PFI $\leq 6$ mdr.)
<b>Intervention</b>	Lenvatinib (oralt) i kombination med pembrolizumab (i.v.)	Medicinrådet vurderer, at behandlingslængden for lenvatinib vil følge pembrolizumab og være på maks. 2 år.	Doseringen af pembrolizumab er i den sundhedsøkonomiske hovedanalyse doseret vægtbaseret 2 mg/kg hver 3. uge.
<b>Komparator</b>	Doxorubicin (i.v.)	Effektmæssigt er doxorubicin ligeværdig med PLD, som anvendes i dansk klinisk praksis, dog anses PLD for at være en mindre bivirkningstung behandling.	Data for doxorubicin anvendes som proxy for PLD.
<b>Effektmål</b>	Samlet overlevelse, Progressionsfri overlevelse, sikkerhed og Livskvalitet	Medicinrådet anvender resultater for de indsendte effektmål	Samlet overlevelse, Progressionsfri overlevelse, sikkerhed Livskvalitet (EQ-5D)

### 2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for den samlede *intention-to-treat* (ITT)-population (n=827) fra 309/KN775 fremgår af bilag 7.1. ITT-populationen blev forud for randomisering inddelt efter, om investigator ville vælge doxorubicin (n=605) eller paclitaxel (n=222) som standardbehandling. Paclitaxel som monoterapi anvendes normalt ikke i dansk klinisk praksis som 2. linjebehandling til denne type patienter. Vurderingen tager derfor udgangspunkt i den subpopulation, som er præselekeret til doxorubicin. I Danmark er normen at genbehandle med platinholdig kemoterapi for patienter, der progredierer



efter et platinfrit interval > 6 måneder. Vurderingen tager derfor udgangspunkt i den subpopulation, som progredierer under eller op til 6 måneder efter endt behandling med platinholdig kemoterapi. Denne subpopulation præselekeret til doxorubicin og med kort platinfrit interval omtales i følgende afsnit som DOX-subpopulationen (n=416) og fremgår af diagrammet i Figur 2. Heraf er 205 patienter randomiseret til interventionen med lenvatinib + pembrolizumab og 211 til komparatoren doxorubicin. Baseline karakteristika for DOX-subpopulationen fremgår af Tabel 3.



**Figur 2. Diagram for udvælgelsen af DOX-subpopulationen (n=416), der indgår i vurderingen selekeret fra 309/KN775 ITT-populationen (n=827)**

Forkortelser: ITT, intention to treat; Len+Pem, lenvatinib + pembrolizumab; PFI, platin free interval. For 5 patienter var PFI ukendt, hvorfor data fra disse patienter ikke indgår i sammenligningen.



**Tabel 3. Patientkarakteristik for DOX-subpopulationen fra 309/KN775**

	Lenvatinib + pembrolizumab (n=205) (%)	Doxorubicin (n=211) (%)
Alder, gennemsnit (år)	■	■
< 65 år	■	■
≥ 65 år	■	■
Aldersspænd, år	■	■
Etnicitet	■	■
Asiatisk	■	■
Kaukasisk	■	■
Ikke oplyst	■	■
Anden	■	■
MMR-status		
pMMR	■	■
dMMR	■	■
ECOG		
0	■	■
1	■	■
Tidligere radioterapi af bækken		
ja	■	■
nej	■	■
Tid til relaps fra diagnose (år)		
Gennemsnit	■	■
SD	■	■
Median	■	■
Histologi ved diagnose		
Endometrioid karcinom	■	■
High grade endometrioid karcinom	■	■
Low grade endometrioid karcinom	■	■
Ikke specificeret	■	■
Serøst karcinom	■	■
Clearcelle karcinom	■	■
Blandet histologi	■	■



### Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet tager i vurderingen udgangspunkt i DOX-subpopulationen, som endvidere ligner ITT-populationen (se bilag 7.1), idet den valgte subpopulation i en dansk kontekst bedst afspejler intervention og komparator for de patienter, som kandiderer til behandlingen. Det vurderes, at de forskellige patientkarakteristika er sammenlignelige mellem de to arme. Patientkarakteristika vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

### 2.3.2 Intervention

Den ansøgte intervention svarer til den, der er anvendt i 309/KN775, dvs. lenvatinib + pembrolizumab, som gives indtil progression eller toksicitet i maksimalt 35 serier (svarende til 2 år). Doseringen fremgår af Tabel 4.

For behandlingsarm med lenvatinib + pembrolizumab i 309/KN775 var den mediane dosis af lenvatinib på 13,8 mg/dag for, og antallet af behandlingsserier var mediant 10. Den relative dosisintensitet (RDI) var for pembrolizumab 96 %.

**Tabel 4. Dosering for lenvatinib + pembrolizumab til den ansøgte indikation tager udgangspunkt i doseringerne anvendt i studiet 309/KN775**

Intervention; Lenvatinib + pembrolizumab (309/KN775)			
Lægemiddel:	Dosis	Behandlingslængde	Bemærkninger til dosering
Lenvatinib	20 mg gives oralt én gang daglig med mulighed for reduktion til 10 mg/dag	Til progression eller uacceptabel toksicitet	Studieprotokollen tillader dosisreduktion til hhv. 14, 10 og 8 mg/dag. Det vurderes, at behandling med lenvatinib ophører samtidigt med pembrolizumab
Pembrolizumab	200 mg gives i.v. hver 3. uge	Til progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier (2 år)	Vægtbaseret dosis: 2 mg/kg i.v. hver 3. uge

### Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af lenvatinib og pembrolizumab i 309/KN775 forventes at være overførbart til en dansk kontekst. Dog doseres pembrolizumab som udgangspunkt efter vægtbaseret dosering i dansk klinisk praksis. Det skyldes, at farmakologiske data har vist, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast versus vægtbaseret dosering [21]. Effekten ved vægtbaseret dosering antages at være ligestillet med den faste dosering, der er anvendt i 309/KN775.



I den sundhedsøkonomiske analyse afsnit 3.5.1 administreres pembrolizumab som vægtbaseret dosis og under antagelse af, at der vil være en relativ dosis intensitet (RDI) på 100 %, idet dosisreduktion af pembrolizumab ikke anbefales jf. produktresuméet.

Forventningen er, at lenvatinib i dansk klinisk praksis vil blive doseret som i 309/KN775 med en startdosis på 20 mg/dag, som over tid vil blive reduceret. Medicinrådet antager patienterne ligesom i 309/KN775 mediant vil få ca. 10 behandlingsserier af 13,8 mg/dag i op til to år.

### 2.3.3 Komparator

Behandlingsarmen fra 309/KN775, der tildeles doxorubicin og har  $\leq 6$  måneders platinfrit interval, udgør komparator for vurderingen. Doxorubicin afviger en anelse fra dansk klinisk praksis, hvor der er præference for PLD. Doxorubicin og PLD betragtes som effektmæssigt ligeværdige [22]. Anvendelsen af PLD er ikke godkendt af EMA til indikationen, hvorfor brugen kan betragtes som off-label. Behandlingen er dog standard i dansk klinisk praksis [12], og klinikerne i Danmark har flere års erfaring med brugen af PLD til disse patienter. Anvendelsen af PLD er også beskrevet som behandling til denne patientpopulation i de danske kliniske retningslinjer fra DGCG [12]. Dosering og behandlingstid fremgår af Tabel 5.

**Tabel 5. Dosering for doxorubicin tager udgangspunkt i doseringen anvendt i studiet 309/KN775 [18]. I dansk klinisk praksis er der præference for pegyleret liposomt doxorubicin (PLD), som ligeledes er listet i tabellen.**

Komparator: doxorubicin (309/KN775) og liposomt pegyleret doxorubicin (dansk klinisk praksis)		
Lægemiddel:	Dosis	Behandlingslængde
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 3. uge	Antallet af behandlingsserier følger i 309/KN775 lokale <i>institutional guidelines</i>
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> kropsareal doseret i.v. over 60 minutter hver uge i serier på tre uger efterfulgt af en uges pause	Antallet af behandlingsserier følger i 309/KN775 lokale <i>institutional guidelines</i>
PLD	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 4. uge	Op til 6* serier

\*i sjældne tilfælde, hvor PLD er op til 9 serier.

### Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis er PLD standardvalget for behandling af kræft i livmoderslimhinden i 2. linje til størstedelen af patienterne. Paclitaxel bruges stort set ikke i dansk klinisk praksis, da erfaringen er, at patienterne har større gavn af PLD. Denne vurdering tager derfor udgangspunkt i DOX-subpopulationen fra 309/KN775. Det vurderes, at effekten af





doxorubicin og pegyleret liposomal doxorubicin er ligeværdige, og der er således ikke noget problem i at anvende effektdata fra 309/ KN775 DOX-subpopulationen. Relativt til dansk praksis kan resultaterne for sværhedsgrad og frekvens af bivirkninger i komparatorarmen for DOX-subpopulationen være overestimeret, da PLD har færre alvorlige bivirkninger end doxorubicin [23,24].

Som nævnt har dostarlimab siden den 16. november 2022 været godkendt og udgør nu et relevant behandlingstilbud til de 15-30 % af patienterne med avanceret kræft i livmoderslimhinden dMMR/MSI-H. Der findes endnu ikke studier, som sammenligner lenvatinib + pembrolizumab med dostarlimab til patienter med dMMR/MSI-H. Det fremgår dog af ansøgers eksplorative analyser fra 309/KN775, at overlevelseseffekten af lenvatinib + pembrolizumab er størst for patienter med dMMR/MSI-H, hvilket i studiet udgør ca. 20 % af ITT-populationen. For 309/KN775 ITT-populationen er der lavet eksplorative analyser, hvor den mediane samlede overlevelse i armen med lenvatinib + pembrolizumab for patienter med dMMR/MSI-H ikke blev nået. Den mediane progressionsfri overlevelse var for dMMR/MSI-H patienter i behandling med lenvatinib + pembrolizumab på 10,7 måneder (95 % CI: 5,6; ikke nået) ved en medianopfølgningstid på 13,5 måneder (se bilag 7.5). Dostarlimab er godkendt på baggrund af data fra det ikke-kontrollerede fase I/II-studie GARNET [25,26]. I GARNET var medianoverlevelsen ikke nået for patienter med dMMR/MSI-H (n= 129) ved en median opfølgningstid 19,2 måneder. Den mediane progressionsfri overlevelse er senest blevet opgjort til 12,2 måneder for patienter behandlet med dostarlimab [25].

Med forbehold for de store usikkerheder, der er forbundet med en naiv sammenstilling, indikerer de indledende data, at progressionsfri overlevelse er sammenlignelig for behandling med lenvatinib + pembrolizumab (309/KN775[18]) vs. dostarlimab (GARNET [25]) for patienter med dMMR/MSI-H. Begrænsningerne i det tilgængelige data gør det dog svært at foretage konklusioner, ligesom det endnu ikke er muligt at vurdere forskelle i overlevelsen. Sikkerhedsprofilen fra GARNET indikerer, at dostarlimab er mindre bivirkningstung, idet kun 13,2 % af patienterne oplevede grad  $\geq 3$  behandlingsrelaterede uønskede hændelser [25], mens det var gældende for 77,8 % af patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab og 59,0 % i armen med TPC i 309/KN775 [18].

Medicinerådet vurderer, at lenvatinib + pembrolizumab kan udgøre et potentielt behandlingstilbud for patienter med pMMR-status, der i dag bliver tilbudt PLD. Det har ikke været muligt at tage højde for betydningen af dostarlimabs anbefaling i vurderingen af effekt og sikkerhed såvel som i sundhedsøkonomiske analyse, idet anbefalingen af dostarlimab er sket efter ansøgningens udfærdigelse.

#### **2.3.4 Effektmål**

Til sammenligningen mellem lenvatinib + pembrolizumab med doxorubicin som komparator har virksomheden indsendt data for DOX-subpopulationen vedr. effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse samt sikkerhedsdata opgjort ved behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal hændelser grad  $\geq 3$ . Derudover har virksomheden indsendt oversigter over hændelsestyperne og disses alvorlighed. Uønskede hændelser er registreret og graderet, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).



Virksomheden har indsendt data for livskvalitet målt ved EQORT for den samlede ITT-population. Virksomheden har derudover anvendt data specifikt for DOX-subpopulationen for EQ-5D-3L transformeret til EQ-5D-5L og danske præferencevægte, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### **Medicinrådets vurdering af effektmål**

Medicinrådet inkluderer ansøgningens effektmål i vurderingen.

### **2.3.5 Analysemetode for sammenligning af effekt**

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Ansøger har inkluderet resultater fra 309/KN775. Den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse er opgjort for hhv. den samlede ITT-population og for en subpopulation bestående i de patienter, der er er præselektet til behandling med doxorubicin, og som er progredieret indenfor de seneste 6 måneder (DOX-subpopulationen). Resultaterne er en direkte sammenligning mellem lenvatinib + pembrolizumab og doxorubicin. Analysen for primære effektmål er samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Effektmålet helbredsrelateret livskvalitet og uønskede hændelser er opgjort for den samlede studiepopulation.

#### **Medicinrådets vurdering af analysemetode**

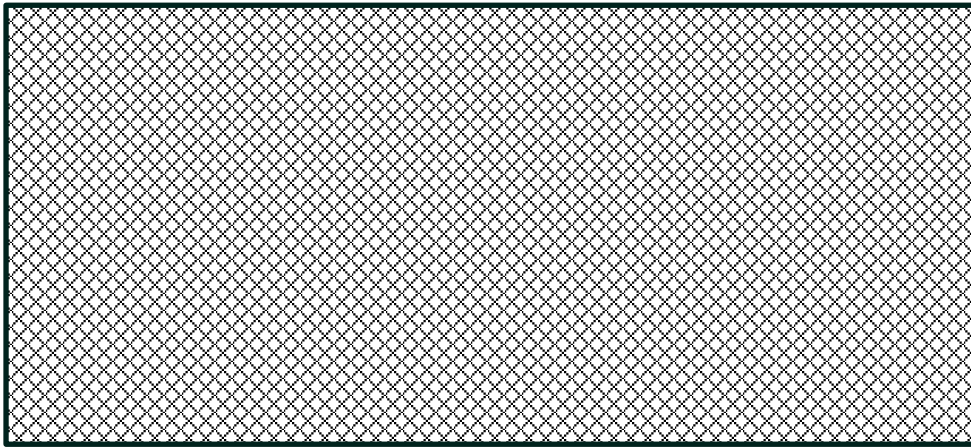
Medicinrådet har ikke foretaget ændringer i ansøgers analyse. Det forventes dog, at lenvatinib + pembrolizumab udelukkende udgør en behandlingsalternativ til patienter med pMMR/MSS-status.

### **2.3.6 Samlet overlevelse**

Den mediane opfølgningstid for patienter i behandling med pembrolizumab + lenvatinib var 12,3 måneder. Den mediane overlevelse for subpopulationen var på 16,1 måneder (95 % CI: 12,1; 19,4) for armen med lenvatinib + pembrolizumab, mens doxorubicin-armen havde en median overlevelse på 7,5 (95 % CI: 6,4; 8,9). Forskellen mellem de to behandlingsarme var således på 8,6 måneder og en relativ risiko på HR: 0,46 (95 % CI: 0,35; 0,59). Overlevelseshraten var efter 12 måneder 58,3 % (95 % CI: 51,0; 64,9) vs. 32,2 (25,7; 38,9) for hhv. armen med pembrolizumab + kemoterapi og doxorubicin. Forskellen på 12-måneders overlevelseshraten var således på 26,1 %. Data fra den samlede overlevelse er samlet i



Tabel 6, og Kaplan-Meier-plot fremgår af Figur 3.

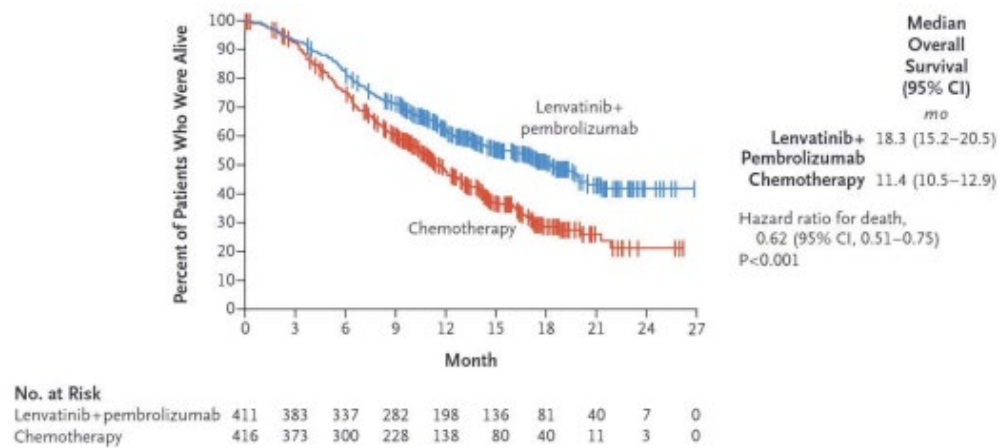


**Figur 3. Kaplan-Meier plot for samlet overlevelse i DOX-subpopulationen (ikke publicerede data)**

Data fra den samlede overlevelse for ITT-populationen fremgår ligeledes af



Tabel 6 og Kaplan-Meier-plot kan ses på Figur 4. For ITT var den samlede overlevelse mediant 18,3 (95 % CI: 15,2; 20,5) måneder for lenvatinib + pembrolizumab-armen, mens TPC-armen (på figuren angivet som *chemotherapy*) havde en median overlevelse på 11,4 måneder (95 % CI: 10,5; 12,9). Forskellen mellem de to behandlingsarme var således på 6,9 måneder og en relativ risiko på HR: 0,62 (95 % CI: 0,51; 0,75).



Figur 4. Kaplan-Meier-plot for samlet overlevelse i ITT populationen [18]



**Table 6. Samlet overlevelse (OS) opgjort for DOX-subpopulationen og ITT i 309/KN775**

Population	Behandlingsarm	Median OS, måneder (95 % CI)	OS-rate 12 måneder (95 % CI)	Relativ forskel
DOX Subpopulation	Lenvatinib + pembrolizumab (n= 205)	■	■	■
	Doxorubicin (n= 211)	■	■	
ITT-population	Lenvatinib + pembrolizumab (n= 411)	18,3 (95% CI: 15,2; 20,5)	-	HR:0,62 (0,51; 0,75), p < 0,001
	TPC (n= 416)	11,4 (10,5; 12,9)	-	

#### Medicinerådets vurdering af den samlede overlevelse

Medicinerådet vurderer, at behandling med lenvatinib + pembrolizumab medfører, at patienterne lever væsentligt længere end med behandling med doxorubicin eller TPC (overlevelsesgevinst på ■ måneder og en forbedring på ■ for 12-måneders overlevelsesraten). Der er rimelig overensstemmelse mellem DOX-subpopulationen og ITT-populationen, dog med lidt større overlevelsesgevinst for lenvatinib + pembrolizumab i DOX-subpopulationen sammenlignet med ITT, men med overlappende konfidensintervaller. Resultaterne vurderes at være klinisk relevante, hvilket blev understreget af den relative forskel (■) og ■ point forskel på 12-måneders OS-raten for lenvatinib + pembrolizumab vs. DOX-subpopulationen. Det har ikke været muligt at indsnævre populationen til patienter med pMMR/MSS. Dog fremgår overlevelsesdata for subpopulationerne pMMR og fra ITT-populationen af bilag 7.5. Af dem fremgår, at den relative effekt af lenvatinib + pembrolizumab vs. doxorubicin er højere for patienter med dMMR (HR 0,37 (95 % CI: 0,22; 0,62) sammenlignet med pMMR (HR 0,68 (95 % CI:0,56;0,84)). Det kan derfor konstateres, at det er sandsynligt, at en del af den observerede overlevelsesgevinst drives af patienter med dMMR (der udgør 20 % af den samlede studiepopulation), som i dansk klinisk praksis behandles med dostarlimab og ikke PLD. Det er imidlertid ikke muligt at vurdere, i hvilket omfang dette påvirker resultaterne.

#### Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

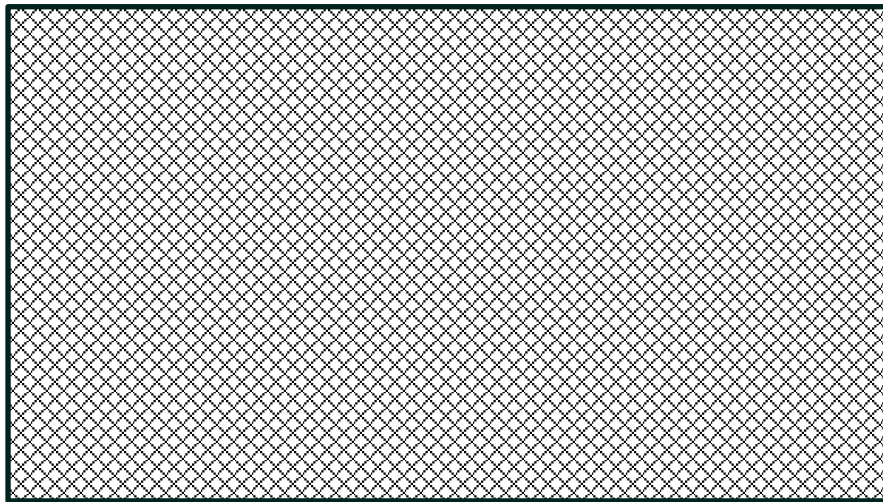
I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet. OS-data for doxorubicin anvendes som proxy for PLD.

For at estimere de samlede forventede omkostninger og sundhedseffekter ved at anvende lenvatinib + pembrolizumab er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede data for den samlede overlevelse, da opfølgningen i 309/KN775-studiet er kortere end den relevante tidshorisont.

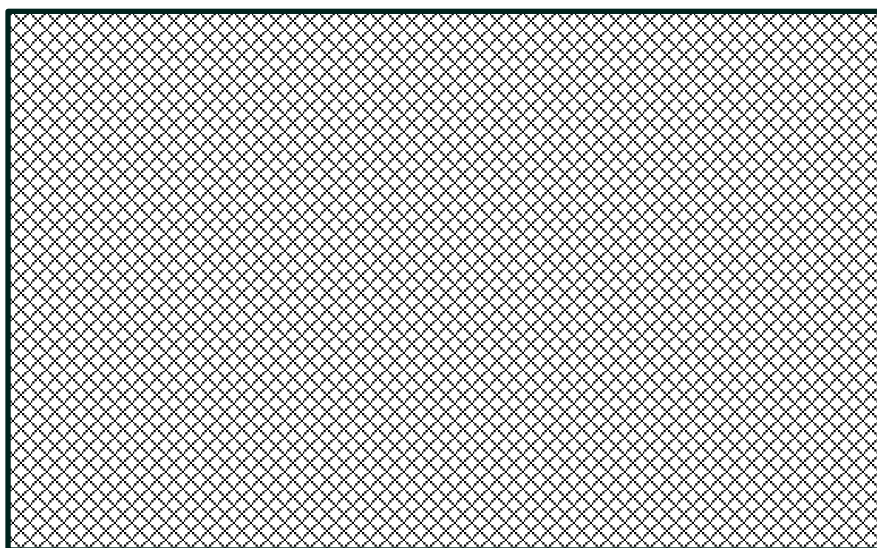


Ansøger har vurderet antagelsen om proportionale hazards for lenvatinib + pembrolizumab og PLD på baggrund af kumulative hazard plots, Schoenfeld residualer (se bilag 7.4) og konsultation med kliniske eksperter. De kliniske eksperter vurderer, at antagelsen om proportional hazards ikke bør antages at holde over lang tid, idet virkningsmekanismerne er forskellige mellem immunterapi og kemoterapi. Ansøger vælger derfor at estimere og ekstrapolere OS som separate modeller for hhv. lenvatinib + pembrolizumab og PLD.

Ansøger har testet 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS, se hhv. Figur 5 og Figur 6.



**Figur 5. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for lenvatinib i kombination med pembrolizumab. Ansøger anvender OS-kurven, der er genereret med en log-normal fordeling.**



**Figur 6. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for pegyleret liposomal doxorubicin (PLD). Ansøger anvender OS-kurven, der er genereret med en Gompertz-fordeling.**

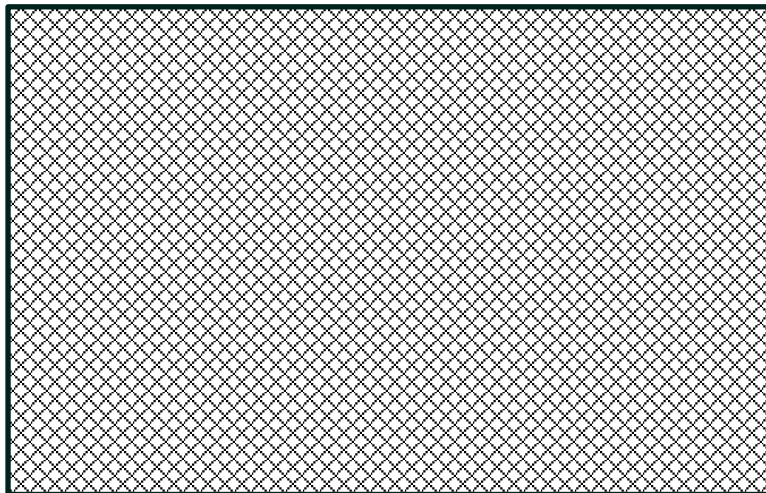


Ansøger anvender en log-normal fordeling til ekstrapolering af OS-data for lenvatinib + pembrolizumab, idet denne fordeling har et af de bedste statistiske fit jf. AIC/BIC. Ansøger vurderer desuden, at fordelingen har et godt visuelt fit til det observerede data, og at den estimerede overlevelse ved år 2 stemmer nogenlunde overens med 309/KN775-studiet (ca. 34 %). Ved anvendelse af den log-normale funktion estimeres langtidsoverlevelsen ved 5 år og 10 år at være hhv. 11 % og 3 %.

Til ekstrapolering af OS-data for PLD anvender ansøger en Gompertz-fordeling baseret på visuel inspektion. Ved anvendelse af denne fordeling antages det, at der ikke vil være nogen patienter, der er i behandling med PLD, som er i live efter ca. 2,5 år.

Ansøger vurderer, at det er rimeligt at anvende *forskellige* fordelinger til at ekstrapolere OS-data for de to behandlingsarme (hhv. log-normal og Gompertz), idet virkningsmekanismen ved immunterapi (pembrolizumab) adskiller sig fra kemoterapi.

De estimerede OS-kurver, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Figur 7, mens OS-estimerterne fremgår af Tabel 7.



**Figur 7. De observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede OS-kurver for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD i ansøgers analyse.**

**Tabel 7. Samlet overlevelse (OS) i 309/KN775-studiet og i ansøgers analyse, ikke-diskonterede estimerter**

	Median OS [år], 309/KN775-studiet	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	1,34	1,26	2,31
Pegylet liposomal doxorubicin*	0,63	0,69	0,81

\*Data for doxorubicin anvendes som proxy for pegylet liposomal doxorubicin.



### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse**

Medicinrådet anvender samme datasæt som ansøger i den sundhedsøkonomiske analyse (DOX-subpopulation i 309/KN775-studiet) med forebehold for, at der indgår færre patienter i subpopulationen sammenlignet med ITT-populationen, hvilket kan øge usikkerheden. Medicinrådet vurderer dog, at en analyse baseret på ITT-data vil være forbundet med en række usikkerheder i fortolkningen af analysens resultater, idet ITT-data også inkluderer patienter behandlet med paclitaxel og med PFI > 6 måneder. På den baggrund udarbejder Medicinrådet kun en analyse, der er baseret på data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet.

I den sundhedsøkonomiske model er der ikke mulighed for at justere analysen, så en andel af patienterne modtager behandling med dostarlimab. Det introducerer en risiko for, at både effekten og lægemiddelomkostningerne af analysens komparator er underestimeret for den mindre del af patientpopulationen, som har dMMR/MSI-high.

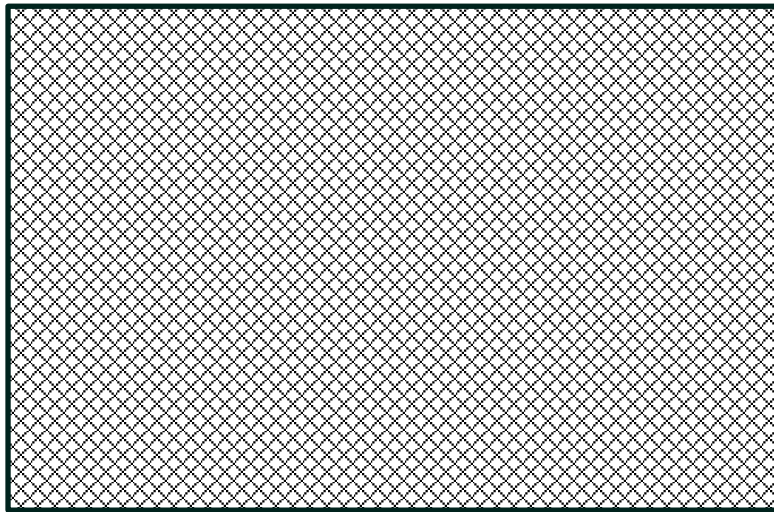




Vedrørende ekstrapolering af det observerede data fra 309/KN755-studiet vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at anvende forskellige fordelinger for de to behandlingsarme grundet lægemidlernes forskellige virkningsmekanismer. For PLD vurderer Medicinrådet, at alle ekstrapolerede kurver genererer 1-års overlevelsesserater, som synes klinisk plausible (ca. 29-33 %). De estimerede overlevelsesserater ved år 2 er ca. 4-11 % afhængigt af valg af fordeling. Medicinrådet vurderer, at det er mest klinisk plausibelt at anvende en fordeling, der genererer en 2-års overlevelse på ca. 5 %, hvorfor Gompertz-fordelingen anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Denne kurve anvendes også i ansøgers model. Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor den log-normale fordeling anvendes, idet denne fordeling har det bedste statistiske fit jf. AIC/BIC, samtidig med at den genererer en modelleret median OS, der er næsten identisk med data fra 309/KN775-studiet. I følsomhedsanalysen resulterer valget af log-normal fordeling i, at den gennemsnitlige OS for PLD forlænges med ca. 1,6 mdr. sammenlignet med hovedanalysen; denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultater.

For lenvatinib + pembrolizumab vurderer Medicinrådet, at ansøgers anvendelse af en log-normal fordeling umiddelbart synes optimistisk taget 3- og 4-års overlevelsen i betragtning (hhv. ca. 22 % og 15 %). Baseret på visuel inspektion anvendes en eksponentiel fordeling i Medicinrådets hovedanalyse, mens der udarbejdes følsomhedsanalyser, hvor hhv. Gompertz og log-logistisk-fordelingen anvendes til at ekstrapolere OS for lenvatinib + pembrolizumab. Det er velkendt, at der kan være langtidsoverlevelse ved behandling med immunterapi i andre kræftformer, herunder melanom og ikke-småcellet lungekræft, men hvorvidt dette også er gældende for patienter med kræft i livmodersslimhinden er uvist. Den log-logistiske fordeling anvendes, idet denne har det bedste statistiske fit jf. AIC/BIC, mens Gompertz fordelingen er udtryk for en mere pessimistisk ekstrapolering af OS end den eksponentielle fordeling. I disse følsomhedsanalyser reduceres og øges den gennemsnitlige OS for lenvatinib + pembrolizumab med hhv. 4,4 mdr. og 5,8 mdr. sammenlignet med hovedanalysen; disse ændringer vurderes at have betydning for analysens resultater.

De estimerede OS-kurver, som genereres i Medicinrådets analyse, fremgår af Figur 8, mens OS-estimerne fremgår af Figur 8.



Figur 8. De observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede OS-kurver for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD i Medicinrådets analyse.

Tabel 8. Samlet overlevelse (OS) i 309/KN775-studiet og i Medicinrådets analyse, ikke-diskonterede estimater

	Median OS [år], 309/KN775-studiet*	Median OS i Medicinrådets model [år]	Gennemsnitlig OS i Medicinrådet model [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	1,34	1,32	1,92
Peglyleret liposomal doxorubicin	0,63	0,69	0,81

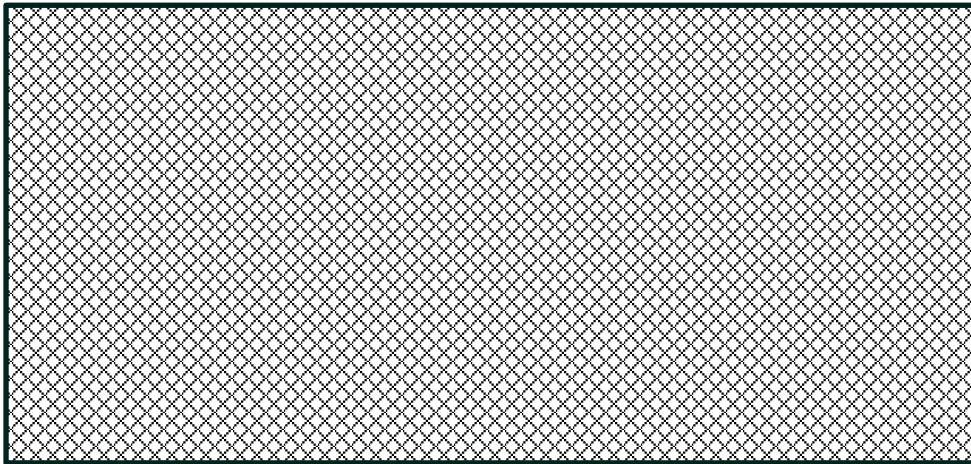
\*Data for doxorubicin anvendes som proxy for peglyleret liposomal doxorubicin.

### 2.3.7 Progressionsfri overlevelse

Ligesom for den samlede overlevelse var mediane opfølgningstid for progressionsfri overlevelse for DOX-subpopulationen for patienter i behandling med pembrolizumab + lenvatinib på 12,3 måneder. For doxorubicin-armen var den mediane opfølgningstid på 10,0 måneder. Den mediane progressionsfri overlevelse for subpopulationen var på [redacted] måneder for armen med lenvatinib + pembrolizumab, mens doxorubicin-armen havde en median progressionsfri overlevelse på [redacted]. Forskellen mellem de to behandlingsarme var således på [redacted] måneder, og den relative risiko var på [redacted]. Den progressionsfri overlevelseshastighed var efter 12 måneder [redacted] vs. [redacted] for hhv. armen med pembrolizumab + kemoterapi og doxorubicin. Forskellen på 1-måneders raten for progressionsfri overlevelse var således på [redacted]. Data fra den progressionsfri overlevelse fremgår af



Tabel 9, og Kaplan-Meier-plot fremgår af Figur 9.

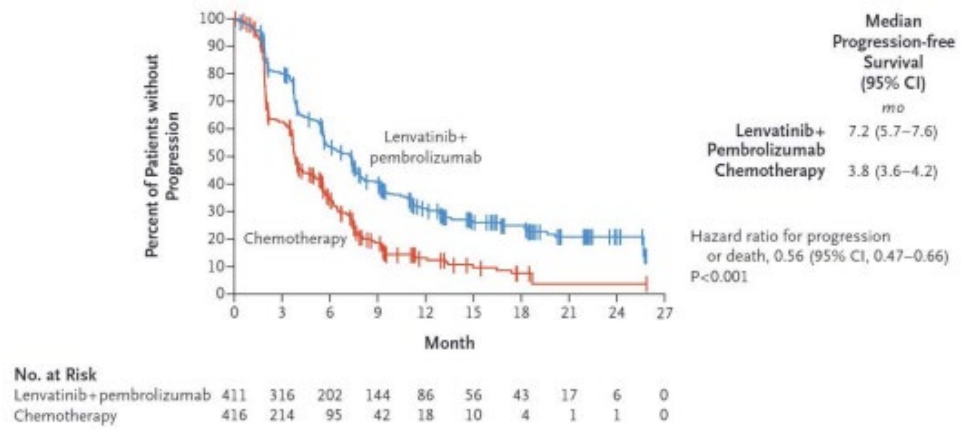


**Figur 9. Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse for patienter i DOX-subpopulationen med PFI < 6 måneder (ikke publicerede data)**

For ITT-populationen var den mediane opfølgningstid for progressionsfri overlevelse 12,2 måneder for lenvatinib + pembrolizumab og 10,7 måneder for TPC-armen. Den progressionsfri overlevelse var her for lenvatinib + pembrolizumab-armen på 7,2 måneder (95 % CI: 5,7; 7,6) mens TPC-armen havde en median progressionsfri overlevelse på 3,8 måneder (95 % CI: 3,6; 4,2). Forskellen mellem de to behandlingsarme var således på 3,4 måneder med en relativ risiko på HR: 0,56 (95 % CI: 0,47; 0,66),  $p < 0,001$  (



Tabel 9). Kaplan-Meier-plot for den progressionsfri overlevelse i ITT fremgår af Figur 10.



Figur 10. Kaplan-Meier-plot for progressionsfri overlevelse i ITT-populationen [18]



**Tabel 9. Progressionsfri overlevelse (PFS) opgjort for DOX-subpopulationen og ITT i 309/ KN775**

Population	Behandlingsarm	Median PFS, måneder (95 % CI)	PFS rate 12 måneder (95 % CI), %	Relativ forskel
DOX Subpopulation	Lenvatinib + pembrolizumab (n= 205)	■	■	■
	Doxorubicin (n= 211)	■	■	
ITT-population	Lenvatinib + pembrolizumab (n= 411)	7,2 (5,7; 7,6)	-	HR:0,56 (0,47; 0,66)
	TPC (n= 416)	3,8 (3,6; 4,2)	-	

Forkortelser: CI, konfidensinterval; ITT, Intention to treat; HR, Hazard ratio; SD, Standard Deviation; TPC, Treatment of Physician's Choice.

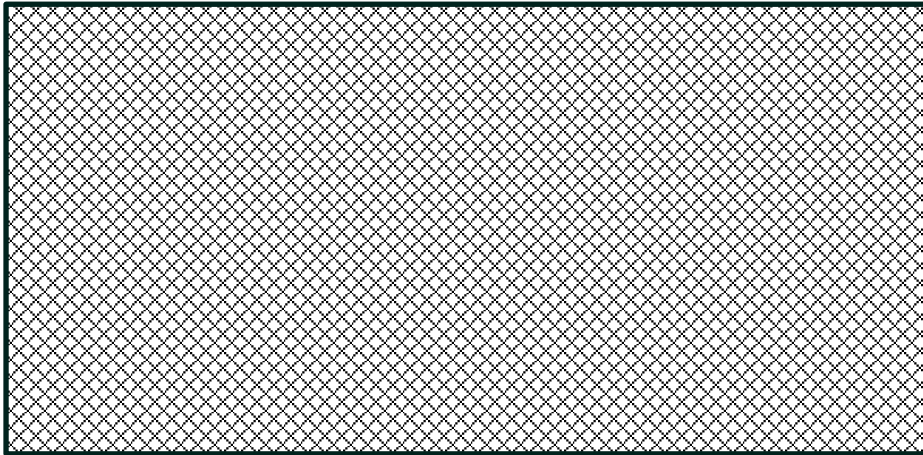
### Medicinrådets vurdering af den progressionsfrie overlevelse

Behandling med lenvatinib + pembrolizumab medfører længere progressionsfri overlevelse sammenlignet med doxorubicin for DOX-subpopulationen og ITT-population. Der er endvidere god overensstemmelse mellem estimaterne fra DOX-subpopulationen og ITT-populationen. Resultaterne vurderes at være kliniske relevante med den relative forskel, der giver en ■ og ■-point forskel på 12-måneders overlevelseshraten for DOX-subpopulationen). Ligesom for den samlede overlevelse har det ikke været muligt at indsnævre populationen til patienter med pMMR/MSS. Eksplorative data for subpopulationerne pMMR og fra ITT-populationen fremgår ligesom for den samlede overlevelse af bilag 7.5. Den relative effekt af lenvatinib + pembrolizumab vs. doxorubicin var også her højere for patienter med dMMR (HR: 0,36 (95 % CI: 0,23; 0,57) sammenlignet med pMMR (HR: 0,62 (95 % CI: 0,52; 0,75)). Igen kan det konstateres, at det er sandsynligt, at en del af den observerede overlevelseshæst drives af patienter med dMMR (der udgør 20 % af den samlede studiepopulation), som i dansk klinisk praksis behandles med dostarlimab og ikke PLD. Det er dog ikke muligt at vurdere, hvor stor betydning det har for resultaterne.

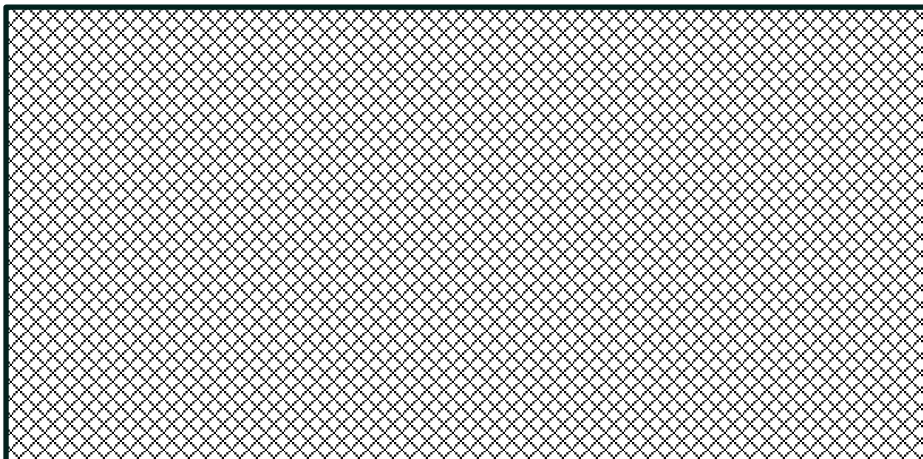
### Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme vis som for den samlede overlevelse, se afsnit 2.3.6, ekstrapolerer ansøger data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske model med separate modeller for hhv. lenvatinib + pembrolizumab og PLD.

Ansøger har testet 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS, se hhv. Figur 11 og Figur 12.

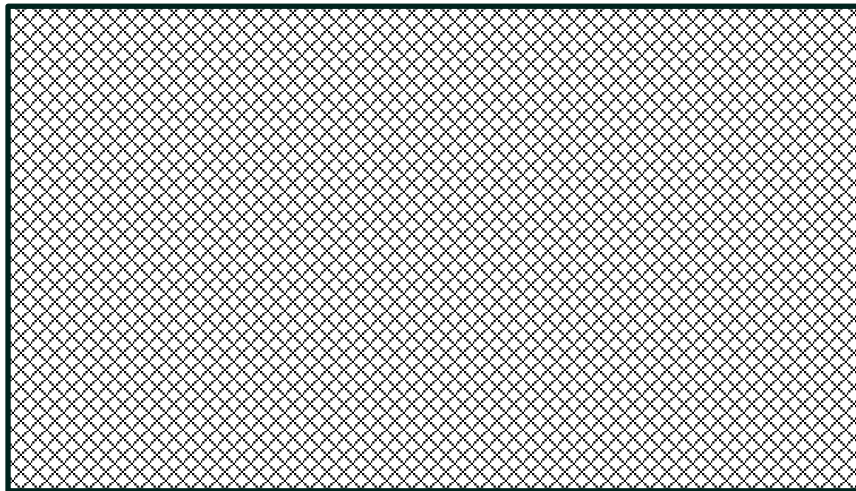


**Figur 11. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for lenvatinib i kombination med pembrolizumab. Ansøger anvender PFS-kurven, der er genereret med en log-logistisk fordeling.**



**Figur 12. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for pegyleret liposomal doxorubicin (PLD). Ansøger anvender PFS-kurven, der er genereret med en generaliseret gamma-fordeling.**

Baseret på en vurdering af statistisk fit har ansøger ekstrapoleret PFS-data for lenvatinib + pembrolizumab og PLD med hhv. en log-logistisk fordeling og en generaliseret gamma-fordeling. De estimerede PFS-kurver, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Figur 13, mens PFS-estimerterne fremgår af Tabel 10.



**Figur 13. De observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede PFS-kurver for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD i ansøgers analyse.**

**Tabel 10. PFS i 309/KN775-studiet og i ansøgers analyse, ikke-diskonterede estimater, ansøgers analyse**

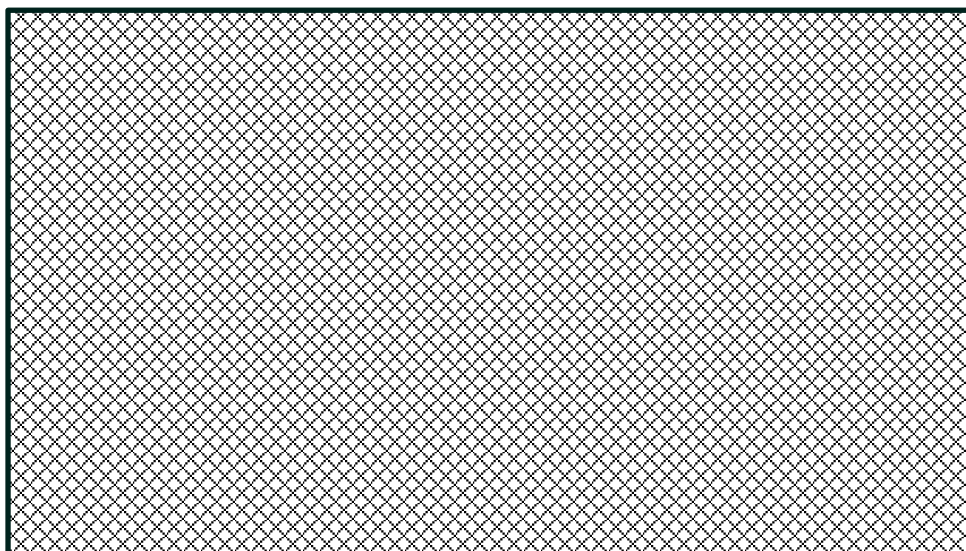
	Median PFS [år], 309/KN775-studiet*	Median PFS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	0,47	0,50	1,09
Peglyleret liposomal doxorubicin*	0,18	0,21	0,34

\*Data for doxorubicin anvendes som proxy for peglyleret liposomal doxorubicin.

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse**

Data for PFS fra DOX-subpopulationen i 309/KN755-studiet vurderes at være relativt modne, særligt for komparatorarmen. Det er derfor af mindre betydning for analysens resultater at anvende andre fordelinger til ekstrapolering af PFS-data, end hvad ansøger har valgt. Medicinerådet anvender dog en mindre optimistisk Weibull-fordeling til at ekstrapolere PFS for lenvatinib + pembrolizumab, så forløbet af interventionsarmens prædikerede PFS- og OS-kurver synes mere klinisk plausible, idet de derved ikke krydser i den ekstrapolerede del af OS-kurvernes forløb.

De estimerede PFS-kurver, som genereres i Medicinerådets analyse, fremgår af Figur 14, mens PFS-estimaterne fremgår af Tabel 11. Medicinerådet bemærker, at det visuelle fit mellem det observerede PFS-data og den modellerede PFS-kurve (med Weibull-fordelingen) er afvigende for lenvatinib + pembrolizumab jf. Figur 14. Som nævnt er valget af fordeling til ekstrapolering af PFS dog af mindre betydning for analysens resultater.



Figur 14. De observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede PFS-kurver for hhv. lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD i Medicinrådets analyse.

Tabel 11. PFS i 309/KN775-studiet og i ansøgers analyse, ikke-diskonterede estimater, Medicinrådets analyse

	Median PFS [år], 309/KN775-studiet*	Median PFS i Medicinrådets model [år]	Gennemsnitlig PFS i Medicinrådets model [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	0,47	0,57	0,82
Pegylet liposomal doxorubicin*	0,18	0,21	0,34

\*Data for doxorubicin anvendes som proxy for pegylet liposomal doxorubicin.

### 2.3.8 Livskvalitet

#### EORTC QLQ-C30

Spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 blev anvendt som mål for den helbredsrelaterede livskvalitet i 309/KN775. EORTC QLQ er et cancerspecifikt mål bestående af 30 spørgsmål vedrørende det fysiske funktionsniveau samt det psykiske velbefindende. Data er endnu ikke publiceret, men ansøger har indsendt en graf der viser ændringen fra baseline til efterfølgende opfølgningstidspunkter Figur 15 samt data for ITT-populationen fra baseline og ved 12 ugers opfølgning som fremgår af Tabel 12. For interventionsarmen med lenvatinib + pembrolizumab var scoren ved baselline og follow-up på hhv. [redacted], ændringen blev opgjort som *least square mean* på [redacted]. For komparatoren var TPC-scoren ved baselline og follow-up på hhv. [redacted] og en *least square mean* på [redacted]. Forskellen på de to behandlingsarme for ændringen mellem baseline og uge 12 var således på [redacted].

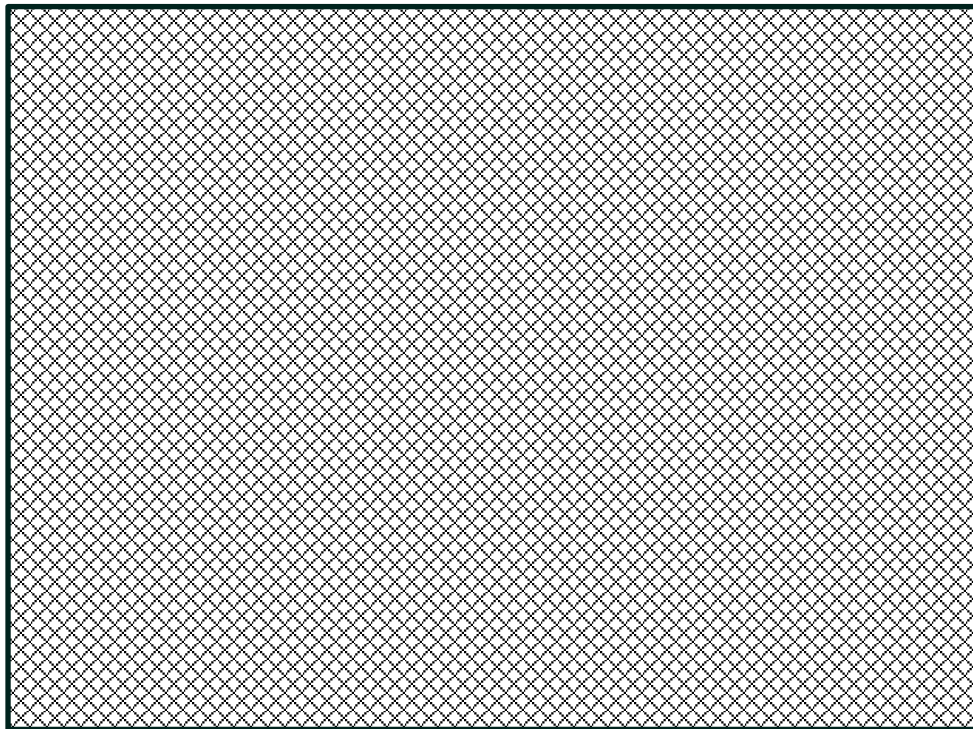




**Tabel 12. EORTC QLQ-C30 global health status ved baseline og efter 12 uger for den samlede intention to treat (ITT)-population<sup>a</sup>**

Behandling	Baseline		Uge 12		Ændring fra baseline til uge 12 Least square mean (95% CI)
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)	
Lenvatinib + pembrolizumab	■	■	■	■	■
TPC	■	■	■	■	■

**Forkortelser:** CI, konfidensinterval; ITT, Intention to treat; LEN, lenvatinib; PEM, pembrolizumab; SD, Standard Deviation; TPC, Treatment of Physician's Choice.



**Figur 15. EORTC QLQ-C30 vist som gennemsnitsændringen fra baseline til de evaluerede opfølgningstidspunkter for ITT-populationen. Forkortelser: CI, Confidence Interval; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT, Intention to treat; TPC, Treatment of Physician's Choice.**



### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

De tilgængelige data er sparsomme, og estimaterne for helbredsrelateret livskvalitet er derfor usikre. Det vurderes dog ud fra de tilgængelige data, at den gennemsnitlige forandring over tid er lille, og dermed ikke har væsentlig betydning for patienternes samlede oplevelse af helbredsrelateret livskvalitet. Den reduktion i livskvalitet, som observeres, er sammenlignelig for intervention og komparator. Der findes ikke data for DOX-subpopulationen alene, men der er ikke indikationer for, at det skulle forholde sig væsentligt anderledes i den del af populationen.

## 2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger baserer en sammenligning af sikkerhed på DOX-subpopulationen fra 309/KN775 blandt de patienter, som har modtaget minimum 1 dosis af enten lenvatinib + pembrolizumab (n= 204) eller doxorubicin (n=200). Ansøger vurderer, at resultaterne er repræsentative for patienter i dansk klinisk praksis. Sikkerhedsdata er opsummeret i Tabel 13.

Medicinrådet har valgt også at inkludere sikkerhedsdata for den samlede sikkerhedspopulation fra 309/KN775 (patienter, der har modtaget minimum en dosis af enten lenvatinib + pembrolizumab eller doxorubicin) fra den samlede studiepopulation i 309/KN775, da det giver en større stikprøve (Tabel 13). For sikkerhedspopulationens behandlingsarm med lenvatinib + pembrolizumab var den mediane dosis for lenvatinib på 13,8 mg/dag, og antallet af behandlingsserier var mediant 10. For TPC-armen var det mediane antal behandlingsserier 5 for doxorubicin og 6 for paclitaxel. Den mediane tid til dosisreduktion af lenvatinib i armen med lenvatinib + pembrolizumab var 1,9 måneder (spænd 0,1-22,8 måneder), og 45,6 % af patienterne havde to eller flere reduktioner af lenvatinib.

Sikkerhedsdata for uønskede hændelser (*Treatment-emergent adverse event*) er opsummeret i Tabel 13 for både DOX-subpopulationen og sikkerhedspopulationen fra 309/KN775. Her fremgår det, at samtlige patienter uanset behandlingsarm (> 99 %) oplevede uønskede hændelser.

I DOX-subpopulationen oplevede 74,5 % i armen med lenvatinib + pembrolizumab grad  $\geq 3$  behandlingsrelaterede uønskede hændelser, mens det var tilfældet for 71,5 % for doxorubicin-armen. Andelen af uønskede hændelser med fatalt udfald var det samme for lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet doxorubicin. I alt ophørte 12,3 % patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab med behandling på grund af uønskede hændelser, mens det var gældende for 8,5 % af patienterne i armen med doxorubicin. I Bilag Tabel 27. Patienter med grad  $\geq 3$  **behandlingsrelaterede uønskede hændelser for DOX-subpopulationen, der havde modtaget minimum en dosis af den tildelte behandling.** Tabellen er gengivet på engelsk for at bevare definitionerne. fremgår en oversigt over uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  for DOX-subpopulationen, der havde modtaget mindst en administration af intervention eller komparator. Bivirkningsprofilerne var forskellige for de to behandlingsarme. De mest hyppigt forekommende grad  $\geq 3$  uønskede hændelser for armen med lenvatinib + pembrolizumab var: hypertension (32,8 %), diarré (6,4 %), nedsat appetit (5,9 %) og



asteni (5,4 %). For armen med doxorubicin var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser af grad  $\geq 3$ : nedsat antal neutrofile celler (24,5 %), anæmi (14,5 %) nedsat antal hvide blodceller (11 %) og asteni (4 %).

**Tablet 13. Opsummering af sikkerhedsdata for henholdsvis DOX-subpopulationen og sikkerhedspopulationen fra 309/KN775**

	DOX-subpopulation, der har modtaget min. en dosis		Den samlede population fra 309/KN775*, som modtog min. en dosis	
	Lenvatinib + pembrolizumab (n=204) n (%)	Doxorubicin (n=200) n (%)	Lenvatinib + pembrolizumab (n=406) (%)	TPC (n=388) (%)
Alle uønskede hændelser	203 (99,5)	199 (99,5)	405 (99,8)	386 (99,5)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser	196 (96,1)	187 (93,5)	395 (97,3)	364 (93,8)
Grad $\geq 3$ uønskede hændelser	182 (89,2)	172 (86,0)	361 (88,9)	282 (72,7)
Grad $\geq 3$ behandlingsrelaterede uønskede hændelser	152 (74,5)	143 (71,5)	316 (77,8)	229 (59,0)
Alvorlige uønskede hændelser	104 (51,0)	78 (39,0)	214 (52,7)	118 (30,4)
Behandlingsrelaterede alvorlige uønskede hændelser	62 (30,4)	38 (19,0)	135 (33,3)	55 (14,2)
Fatale uønskede hændelser	11 (5,4)	11 (5,5)	23 (5,7)	19 (4,9)
Behandlingsrelaterede fatale uønskede hændelser	2 (1,0)	4 (2,0)	6 (1,5)	8 (2,1)
Uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør	25 (12,3)	17 (8,5)	134 (33)	31 (8)

\* fra Doki et al [18]

#### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Generelt blev der observeret flere bivirkninger for behandlingsarmen med lenvatinib + pembrolizumab vs. doxorubicin. Det bemærkes, at PLD, som anvendes i dansk klinisk praksis, har en mere favorabel sikkerhedsprofil end doxorubicin [23,24,27]. Studiedata fra 309/KN775 er i den henseende ikke helt repræsentative for dansk klinisk praksis, og PLD forventes at være mere veltolereret end doxorubicin. Doxorubicin betragtes generelt som en bivirkningstung behandling, der kan medføre en række bivirkninger ofte af alvorlig grad. Hæmatologiske bivirkninger som neutropeni, anæmi og leukopeni er hyppige og ofte alvorlige. Derudover er træthed, kvalme og hårtab hyppigt forekommende. Palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fod-syndrom) opstår også hyppigt og kan være meget generende for patienterne og medføre dosisreduktion eller behandlingsstop. Doxorubicin kan medføre hjertesvigt, særligt ved længerevarende



behandling. PLDs bivirkningsprofil adskiller sig fra doxorubicin ved, at kvalme og hårtab og forekommer sjældent, mens hånd-fod-syndrom, slimhindeirritation og eksem er hyppigere og ofte i mere udtalt grad. Dette kan i nogle tilfælde medføre behandlingsstop eller dosisreduktion. PLD medfører derudover sjældnere alvorlig hjertetoksicitet end doxorubicin [23,24,27].

Det bemærkes, at en relativ høj andel af patienterne i behandlingsarmen med lenvatinib + pembrolizumab fik reduceret dosis i løbet af studiet, og at en højere andel af patienterne behandlet med lenvatinib + pembrolizumab måtte ophøre med behandlingen grundet uønskede hændelser.

Vurderingen er, at patienter i behandling med lenvatinib + pembrolizumab skal følges tæt. Vægttab og nedsat appetit er et opmærksomhedspunkt. Derudover er der bekymring for, at lenvatinib kan påvirke hjertet (forlængelse af QT-intervallet). På trods af en højere forekomst af bivirkninger vurderes det, at man har lang klinisk erfaring fra andre sygdomsområder med at håndtere bivirkninger, der er forbundet med lenvatinib + pembrolizumab.

Overordnet er der god overensstemmelse mellem DOX-subpopulationen, der har fået min. en behandlingsdosis, og den samlede sikkerhedspopulation fra 309/KN775. Dog er det bemærkelsesværdigt, at kun 12,3 % patienter i armen med lenvatinib + pembrolizumab fra DOX-subpopulationen oplevede uønskede hændelser, som førte til behandlingsophør, når det gjaldt for 33 % af patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab fra 309/KN775s samlede sikkerhedspopulation.

## 2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De største usikkerheder er forbundet med, at komparatorarmen i 309/KN775-studiet består af en blanding mellem doxorubicin og paclitaxel, mens man i dansk klinisk praksis foretrækker PLD. For at øge sammenligneligheden med den danske patientpopulation, der vil være kandidater til lenvatinib + pembrolizumab, har ansøger indsendt data fra DOX-subpopulationen, hvor det var muligt. Selv om dette potentielt øger usikkerheden ved analyserne, har Medicinrådet taget udgangspunkt i denne tilgang, da doxorubicin – for flertallet af patienter – svarer til dansk standard, som er PLD.

Studieprotokollen tillod overkrydsning for patienter i TPC-armen, som efter progression (målt ved RECIST 1.1) havde mulighed for at få lenvatinib + pembrolizumab. Ansøger oplyser, at der i alt var 32 patienter fra ITT-populationens TPC-arm, som modtog lenvatinib + pembrolizumab efter progression. Ansøger angiver, at der blev anvendt "two stage-estimation analysis" til at justere for effekten af overkrydsning, men analysens resultater er ikke præsenteret. Ansøger har ikke svaret på, hvor stor en andel af DOX-subpopulationen, som krydsede over fra doxorubicin til lenvatinib + pembrolizumab efter progression. Såfremt andelen svarer til TPC-armen, drejer det sig om under 5 % af patienterne i doxorubicin-armen, og det antages, at betydningen for effektestimaterne er lille.



Som nævnt i 2.3.3 er det derudover en svaghed, at dostarlimab siden vurderingens påbegyndelse er blevet anbefalet som mulig standardbehandling til de 20-30 %, der har dMMR/MSI-H-status. Særligt idet, det ikke har været muligt at tage højde for, at dostarlimab nu er den relevante komparator for patienter med dMMR/MSI-H, hverken i vurderingen af den kliniske effekt eller i de sundhedsøkonomiske modelantagelser.

309/KN775-studiet var et open-label-studie, hvilket kan have indvirkning på de rapporterede data, særligt for sikkerhed og livskvalitet. Der var lidt færre patienter i TPC-armen, der modtog den behandling, de blev randomiseret til (93 %) sammenlignet med armen for lenvatinib + kemoterapi (99 %) (patientdiagram flow fremgår af bilag 7.3). Derudover er alle resultater baseret på et enkelt studie, hvilket bidrager med usikkerhed.



## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

### 3.1 Indsendte analyser

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Ansøger har indsendt to separate modeller, der er baseret på data fra hhv. ITT-populationen og DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers indsendte analyser**

Jf. afsnit 2.3.6 vælger Medicinerådet at basere den sundhedsøkonomiske analyse på data fra DOX-subpopulationen fra 309/KN775-studiet.

Omkostningseffektiviteten af den nuværende standardbehandling (PLD) er ikke tidligere blevet vurderet og anbefalet af Medicinerådet. PLD anses dog som værende etableret dansk behandlingspraksis over en lang periode, og lægemiddelomkostningerne forbundet med PLD vurderes at være lave grundet den korte gennemsnitlige behandlingsvarighed.

### 3.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorisont på 36 år, da patienterne gennemsnitligt var 63,5 år ved studiestart i 309/KN775-studiet.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og herefter 2,5 %.

#### **Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinerådet justerer tidshorisonten til 10 år, idet der – baseret på de ekstrapolerede overlevelseskurver, som fremgår af Figur 8 – ikke vil være nogen patienter i live efter dette tidspunkt. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultater. Medicinerådet anvender samme perspektiv og diskonteringsrente som ansøger.

### 3.3 Model

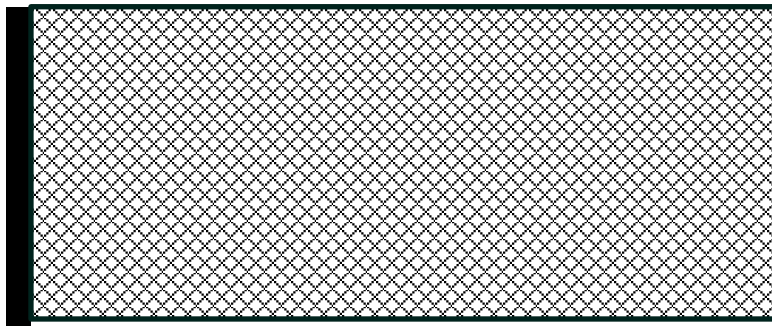
Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier: progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD) og stadiet død, se Figur 16.



Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri overlevelse, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra det ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i PFS-stadiet bestemmes ud fra PFS-data fra 309/KN775-studiet. Fra PFS kan patienten bevæge sig videre til PD-stadiet eller til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra 309/KN775-studiet som den andel patienter, der hverken befinder sig i PFS-stadiet eller i stadiet død. Fra PD kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra 309/KN775-studiet.

Modellen har en cykluslængde på én uge. Ansøger benytter *half-cycle correction*.

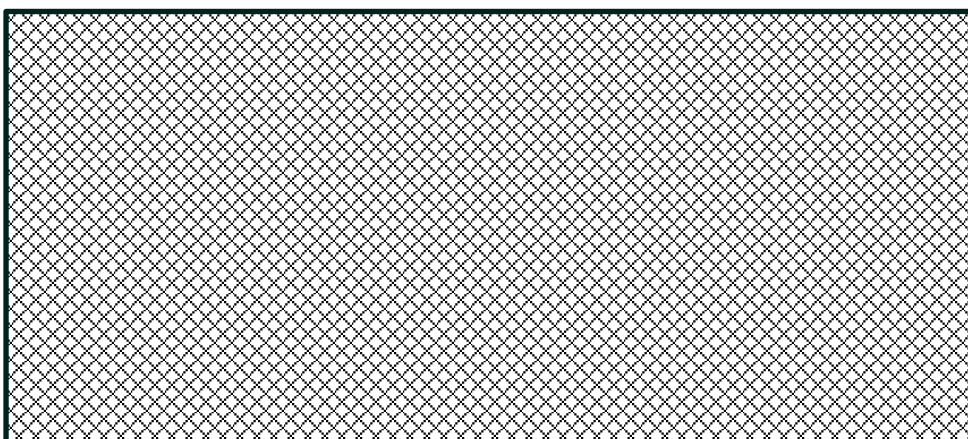


**Figur 16. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model**

Idet opfølgningen i 309/KN775-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse, se hhv. afsnit 2.3.6 og 2.3.7.

#### **Behandlingsvarighed**

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for hhv. lenvatinib + pembrolizumab og PLD anvender ansøger *time to discontinuation* (TTD)-data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet. Det observerede TTD-data fremgår af Figur 17.



**Figur 17. TTD-data fra 309/KN775-studiet, DOX-subpopulation**



Ansøger anvender ikke parametriske fordelinger til at ekstrapolere TTD-data i hovedanalysen, idet data vurderes at være modent. Ansøger har anvendt en stopregel for behandlingsvarighed for pembrolizumab på 2 år, og det antages, at data for TTD ikke kan overstige data for PFS. De gennemsnitlige og mediane behandlingsvarigheder, som estimeres i ansøgers model, fremgår af Tabel 14.

**Tabel 14. Estimer for modelleret behandlingsvarighed, ansøgers analyse**

Behandling	Median behandlingslængde [år]	Gennemsnitlig behandlingslængde [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	0,50	0,74
PLD	0,13	0,21

#### Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at en *partitioned survival* model er relevant at anvende til at estimere omkostningerne og effekten af behandlinger indenfor det pågældende sygdomsområde. Vedrørende behandlingsvarigheden med lægemidlerne vurderer Medicinerådet, at estimerne, som fremgår af Tabel 14 synes rimelige, hvorfor disse også anvendes i Medicinerådets analyse. Ligeledes anvendes der en maks. behandlingsvarighed af pembrolizumab på 2 år, hvilket er i overensstemmelse med øvrige immunterapi-anbefalinger fra Medicinerådet. De gennemsnitlige estimer for OS, PFS og behandlingsvarighed, som anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 15.

**Tabel 15. Gennemsnitlige estimer for OS, PFS og behandlingsvarighed, Medicinerådets analyse**

Behandling	OS [år]	PFS [år]	Behandlingsvarighed [år]
Lenvatinib + pembrolizumab	1,92	0,82	0,74
PLD	0,81	0,34	0,21

### 3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I 309/KN775-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L på dag 1 i hver cyklus og på tidspunktet for behandlingsophør. Cykluslængden i studiet har en varighed á 21 dage. I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet, hvorfra der i alt blev indsamlet ■■■■ EQ-5D-observationer fra ■■■■ patienter på tværs af de to behandlingsarme. Ud af de patienter, som udfyldte EQ-5D ved baseline (■■■■ patienter), blev der indsamlet ■■■■ EQ-5D-observationer, heraf blev 2.284 observationer og 775 observationer indsamlet hhv. før og efter sygdomsprogression. Majoriteten af observationerne, som er tilgængelige fra





309/KN775-studiet, stammer derfor fra patienter, som ikke havde oplevet et PFS-event, og som formentlig fortsat var i behandling.

Ansøger har anvendt en multivariabel lineær *mixed model* med en række kovariater (baseline EQ-5D-index score, bivirkninger grad 3-5 med incidens > 5 %, progressionsstatus m.v.) til at estimere nytteværdierne. Parametrene fra analysen fremgår af Tabel 16.

**Tabel 16. Parametre og associerede koefficienter, 309/KN775-studiet (DOX-subpopulation)**

Parameter	Koefficient [95 % CI]
Baseline EQ-5D	■
Post-progression, fald i helbredsrelateret livskvalitet	■
Bivirkninger, fald i helbredsrelateret livskvalitet	■
På behandling, stigning i helbredsrelateret livskvalitet	■
Konstant	■

Ansøger har anvendt præferencevægte fra den danske befolkning samt aldersjusteret nytteværdierne for at tage højde for den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Nytteværdierne, der er forbundet med analysens behandlinger, er præsenteret i Tabel 17 for sygdomsstadierne progressionsfri sygdom og progredieret sygdom.

**Tabel 17. Estimerede nytteværdier for lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD, ujusteret for patienter i behandling**

Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Reference
Progressionsfri sygdom	0,652*	■	309/KN775-studiet, patienter præselekeret til doxorubicin (PFI < 6 mdr.)
Progredieret sygdom	0,615	■	309/KN775-studiet, patienter præselekeret til doxorubicin (PFI < 6 mdr.)

\*I ansøgers model er nytteværdien i helbredsstadiet 'progressionsfri sygdom' afhængigt af, om patienterne er i behandling eller ej jf. data for *time to discontinuation*.

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne er estimeret på baggrund af data for helbredsrelateret livskvalitet, der blev indsamlet ved forskellige tidsintervaller frem mod patienternes død i 309/KN775-studiet. Tidsintervallerne og de associerede nytteværdier fremgår af Tabel 18.



**Tabel 18. Nyttværdier forbundet med tiden til død, 309/KN775-studiet (DOX-subpopulation)**

Tidsinterval (tid-til-død)	Nyttværdi [95 % CI]
≥ 365 dage	0,814 [0,805; 0,824]
184 – 364 dage	0,799 [0,780; 0,818]
92 – 182 dage	0,752 [0,728; 0,766]
29 – 91 dage	0,702 [0,644; 0,740]
0 – 28 dage	0,505 [0,421; 0,589]

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Ansøger har indsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet med EQ-5D-5L-spørgeskemaet i 309/KN775-studiet, som, jf. Medicinrådets metodevejledning, er det foretrukne instrument. Medicinrådet bemærker, at der foreligger relativt mange EQ-5D-5L-besvarelser fra patienterne både før og efter progression. Der er dog usikkerheder forbundet med nytteværdierne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, herunder at det ikke vides, hvor mange patienter, der udfyldte EQ-5D-5L-besvarelserne pr. helbredsstadium, at ansøger ikke har beskrevet håndtering af bl.a. frafald samt at betydningen af bivirkninger på patienternes helbredsrelateret livskvalitet muligvis ikke er opfanget tilstrækkeligt i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet har efterspurgt en oversigt over antal EQ-5D-besvarelser pr. cyklus, hvilket ansøger ikke har kunne levere.

Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne baseret på tid-til-død anvendes. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultater.

### **3.5 Omkostninger**

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

Medicinrådet inkluderer alle omkostninger i analysen på nær omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Det skyldes, at ansøgers model og ansøgers estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling med PLD er baseret på lægemiddelomkostningerne for doxorubicin (fremfor PLD).



### 3.5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Administrationen af lægemidlerne er beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Ansøger anvender et estimat for patienternes gennemsnitlige kropsvægt på 68,90 kg baseret på patienterne i 309/KN775-studiet. Ansøger inkluderer omkostninger til lægemiddelpild forbundet med de behandlinger, der er afhængig af patienternes vægt.

Lenvatinib (Lenvima) findes i to pakningsstørrelser på hhv. 4 mg og 10 mg. I ansøgers analyse inkluderes begge pakninger til at estimere lægemiddelomkostninger for lenvatinib.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.3.2 anvender Medicinerådet en vægtbaseret dosering for pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uge) fremfor fast dosering samt en RDI på 100 %. Håndteringen af lægemidlerne, som er afhængige af patienternes kropsvægt (pembrolizumab og PLD), administreres således, at der så vidt muligt undgås lægemiddelpild, hvorfor dette ekskluderes i Medicinerådets hovedanalyse. Idet der dog er usikkerheder forbundet med estimeringen af det potentielle lægemiddelpild, inkluderes dette i en følsomhedsanalyse.

Medicinerådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 19.

Tabel 19. Lægemiddelpriser i Medicinerådets hovedanalyse, AIP og SAIP (marts 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP [DKK]	SAIP [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg	4 ml	22624,49	■	Amgros
Lenvatinib (Lenvima)*	4 mg	30 stk.	12.237,92	■	Amgros
	10 mg	30 stk.	12.237,92	■	Amgros
Peglyleret liposomal doxorubicin (Caelyx)	2 mg/ml	10 ml	2.520,46	■	Amgros

\*Priserne for Lenvima gælder fra 01.04.2023.

### 3.5.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

#### Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer kun administrationsomkostninger for de lægemidler, der administreres intravenøst (pembrolizumab og PLD). Ansøger værdisætter omkostninger



forbundet med en infusion efter 2022 DRG-taksten for et ambulant besøg på 1.921 DKK (13MA98: MDC13 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Ansøger antager, at disse omkostninger er forskellige, alt efter hvilket stadie patienten er i, se Figur 16. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med onkologbesøg og CT-scanning. Til at estimere omkostningerne forbundet med blodprøver og besøg hos praktiserende læge anvender ansøger hhv. laboratorimedicensk vejledning og en honorartabel for almen praksis.

### Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostningerne

Medicinerådet vurderer, at der vil være ekstra blodprøver, telefonkonsultationer og vurdering af hypertensionsdagbøger forbundet med behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Ligeledes vil patienterne også få foretaget EKG under behandling. Det vurderes dog, at dette ressourceforbrug er af mindre betydning for analysens resultater (idet lægemiddelomkostninger driver analysens resultater), hvorfor Medicinerådet anvender de samme antagelser vedr. hospitalsomkostningerne som ansøger, se Tabel 20.

**Tabel 20. Medicinerådet antagelser vedr. månedlige frekvenser for monitorering**

Ydelse	Antal pr. måned, PF-stadie	Antal besøg pr. måned, PD-stadie	Omkostning [DKK]	Kilde
Onkologbesøg	1 ydelse pr. måned	1 ydelse hver 3. måned	1.921	DRG 2022: 13MA98
Blodprøve	1 ydelse pr. måned	-	300	Laboratorimedicensk vejledning
CT-scanning	1 ydelse pr. måned	-	2.411	DRG 2022: 30PR06
Almen læge	1 ydelse hver 2. måned	1 ydelse hver 2. måned	149	Honorartabel dagtid: Overenskomst om almen praksis, 0101 – Konsultation

### 3.5.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af grad  $\geq 3$  bivirkninger, som opstod hos minimum 5 % af patienterne i 309/KN775-studiet (DOX-subpopulation). Bivirkningsfrekvenserne fra studiet fremgår af afsnit 2.4. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af de respektive bivirkninger.



#### **Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Jf. afsnit 2.3.3 vurderer Medicinrådet, at bivirkningerne forbundet med PLD kan være overestimeret, idet bivirkningsdata for doxorubicin er anvendt som proxy for PLD i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådet vurderer, at ressourceforbruget, der er forbundet med håndteringen af bivirkninger i klinisk praksis, kan være meget forskelligt afhængigt af sværhedsgraden af bivirkningen. Nogle bivirkninger (fx leukopeni og neutropeni) vil i de fleste tilfælde ikke være behandlingskrævende, mens andre bivirkninger (fx grad 3 diarré eller febril neutropeni) kan medføre, at patienterne skal indlægges. Medicinrådet vælger dog at anvende de samme antagelser som ansøger, idet det er af mindre betydning for analysens resultater at op- eller nedjustere enhedsomkostningerne, der er forbundet med bivirkningerne.

#### **3.5.4 Patientomkostninger**

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen, som er estimeret på baggrund af ansøgers antagelser for administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, jf. afsnit 0. Ansøger antager, at patienten bruger 1 time pr. onkologbesøg præ-progression og 0,5 time post-progression, 3 timer pr. administrationsbesøg og 4 timer ved bivirkninger.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

#### **Medicinrådets vurdering af patientomkostninger**

I Medicinrådets analyse anvendes de samme antagelser for patientomkostningerne som i ansøgers analyse.

### **3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse**

Medicinrådet har foretaget en række ændringer i ansøgers analyse, se



Tabel 21.



**Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	36 år	10 år	Afsnit 3.2
Inkluderede omkostninger	Lægemiddel Hospital Bivirkninger Efterfølgende behandling Patienttid og - transport	Lægemiddel Hospital Bivirkninger Patienttid og - transport	Afsnit 3.5
Dosering af pembrolizumab	Fast dosis 200 mg hver 3. uge	Vægtbaseret 2 mg hver 3. uge	Afsnit 2.3.2
Pembrolizumab RDI	96 %	100 %	Afsnit 2.3.2
Lægemiddelspild: antagelse om deling af hætteglas	Nej	Ja	Afsnit 3.5.1
Parametriske fordelinger for PFS, lenvatinib + pembrolizumab	Log-logistisk	Weibull	Afsnit 2.3.7
Parametriske fordelinger for OS, lenvatinib + pembrolizumab	Log-normal	Eksponentiel	Afsnit 2.3.6

## 3.7 Resultater

### 3.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,72 QALY, mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 632.000 DKK, mens ICER er ca. 883.000 DKK pr. QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib + pembrolizumab. Ud af de totale lægemiddelomkostninger for kombinationsbehandlingen (ca. [REDACTED]) er omkostningsfordelingen mellem lenvatinib og pembrolizumab hhv. ca. [REDACTED] og [REDACTED] QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression, samt at kombinationsbehandlingen har en positiv effekt på patienternes overlevelse.



**Table 22. Result of the Medicines Board's main analysis, discounted values**

	<b>Lenvatinib + pembrolizumab</b>	<b>PLD</b>	<b>Forskel</b>
Lægemiddelomkostninger	█	█	█
Hospitalsomkostninger og bivirkningsomkostninger	65.411	27.900	37.511
Patientomkostninger	20.680	8.502	12.1178
<b>Totale omkostninger</b>	█	█	█
Totale leveår	<b>1,83</b>	<b>0,80</b>	<b>1,03</b>
Totale QALY	<b>1,25</b>	<b>0,53</b>	<b>0,72</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 620.159
	Beregnet med SAIP: █
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 882.504
	Beregnet med SAIP: █

### 3.7.2 Medicines Board's sensitivity analyses

#### Deterministic sensitivity analyses

The applicant has developed a range of sensitivity analyses, where the effect of variation in different parameters is investigated. The Medicines Board presents only the sensitivity analyses, which are considered to be relevant. In addition, the Medicines Board chooses to perform:

- Sensitivity analyses, where OS for lenvatinib + pembrolizumab and PLD are extrapolated with other clinically plausible distributions.
- Sensitivity analysis, where drug-related side effects are included.
- Sensitivity analysis, where the net benefits are based on time-to-death data.

The sensitivity analyses are presented in





Tabel 23.

Det har ikke været muligt for Medicinrådet at udarbejde en følsomhedsanalyse, der tager højde for, at ca. 20 % af patientpopulation i 309/KN 755-studiet havde dMMR.

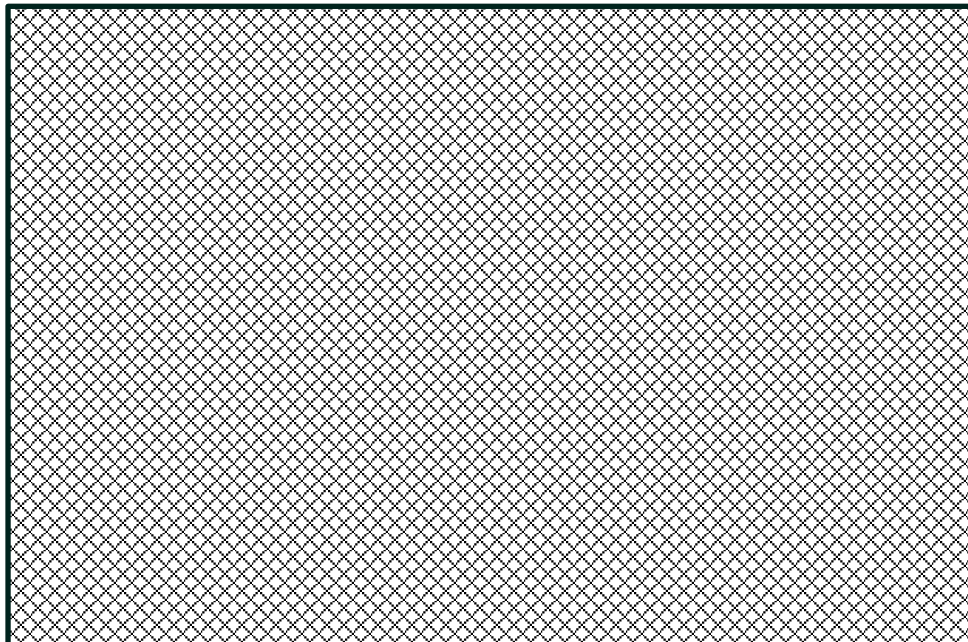


**Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>	-	-	0,72	■	■
Ekstrapolering OS - lenvatinib + pembrolizumab	Anvendelse af log-logistisk fordeling (og ansøgers tidshorisont)	Bedste statistiske fit jf. AIC/BIC (optimistisk scenarie)	0,91	■	■
	Anvendelse af Gompertz-fordeling	Klinisk plausibel jf. overlevelseshastigheder (pessimistisk scenarie)	0,53	■	■
Ekstrapolering OS – PLD	Anvendelse af log-normal fordeling	Bedste statistiske fit jf. AIC/BIC og modelleret median OS, der er næsten identisk med data fra 309/KN775-studiet	0,64	■	■
Lægemedelspild for PLD og pembrolizumab	Inkluderes	Usikkerhed vedr. størrelsen af lægemedelspild	0,72	■	■
Data for nytteværdier	Data for tid-tid-død anvendes	Usikkerhed vedr. data for helbredsrelateret livskvalitet	0,75	■	■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for pembrolizumab i kombination med kemoterapi beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, se Figur 18.

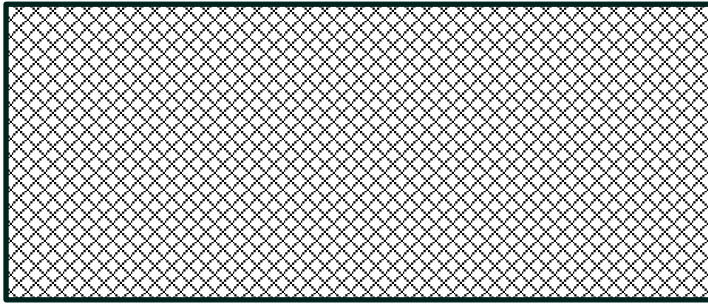


**Figur 18. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for lenvatinib**

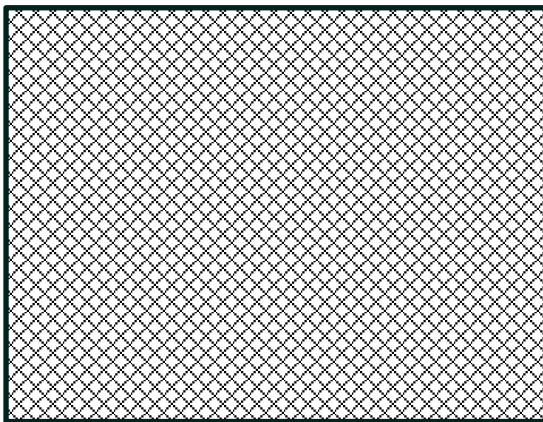
#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede usikkerhed for alle parametre. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom baselinekarakteristika og helbredsrelateret livskvalitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 7.6.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 19. Figur 20 præsenterer sandsynligheden for, at lenvatinib + pembrolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 19.



**Figur 19. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og pegyleret liposomal doxorubicin**



**Figur 20. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er omkostningseffektiv**

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse**

De probabilistiske følsomhedsanalyser viser, at der – ved ændring af centrale parameterestimer – er usikkerhed om både de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst, der er forbundet med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at disse analyser udelukkende belyser usikkerheden i analysens parameterestimer. Analyserne adresserer således ikke metodiske usikkerheder, der er forbundet med analysens datagrundlag eller strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske model, f.eks. valg af parametrisk funktion ved ekstrapolering.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 31 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med lenvatinib + pembrolizumab. Ansøger antager et markedsoptag for år 1, 2, 3 og 4-5 på hhv. 9 %, 25 %, 50 % og 91 %.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, jf. afsnit 1.4, at der er ca. 50 patienter pr. år, der forventes at være kandidater til behandling med lenvatinib + pembrolizumab. Markedsoptaget antages at være 50 % i år 1 og 75 % i de efterfølgende år. Det forventede antal nye patienter pr. år fremgår af Tabel 24.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Lenvatinib + pembrolizumab	25	37	37	37	37
PLD	25	13	13	13	13
<b>Anbefales ikke</b>					
Lenvatinib + pembrolizumab	0	0	0	0	0
PLD	50	50	50	50	50

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Patientantallet justeres til 50 patienter pr. år
- Markedsoptaget justeres til 50 % i år 1 og 75 % i de efterfølgende år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af lenvatinib + pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 23,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med doxorubicin til behandling af avanceret kræft i livmoderslimhinden til patienter, der er progredieret under eller kort tid efter behandling med platinbaseret kemoterapi. Doxorubicin forventes at være sammenlignelig med PLD som hovedsageligt anvendes i dansk klinisk praksis. 309/KN775 er foreløbigt det eneste relevante studie for lenvatinib + pembrolizumab til denne indikation. Analyserne for DOX-subpopulationen er upublicerede eksplorative analyser, som udelukkende er lavet for at imødekomme behovet for en sammenligning, der er relevant i relation til dansk klinisk praksis. Derfor er de publicerede data for den samlede studiepopulation også inddraget i den kliniske vurdering. Generelt er der nogenlunde overensstemmelse mellem DOX-subpopulationen og den samlede patientpopulation.

### Omkostningseffektivitet

Medicinerådet estimerer, at behandling med lenvatinib + pembrolizumab er forbundet med en gennemsnitlig QALY-gevinst på ca. 0,72 QALY (1,03 leveår) og inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK sammenlignet med PLD. Dette er svarende til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ pr. vundet QALY. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib + pembrolizumab. Ud af de totale lægemiddelomkostninger for kombinationsbehandlingen (ca. ■) er omkostningsfordelingen mellem lenvatinib og pembrolizumab hhv. ca. ■ og ■ QALY-gevinsten er drevet af, at lenvatinib + pembrolizumab forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling. Derudover udskyder lenvatinib + pembrolizumab patienternes tid til progression, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ- og post-progression.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, herunder ekstrapoleringen af patienternes gennemsnitlige overlevelse og justering af antagelser vedr. lægemiddelspild. Når OS-data for lenvatinib + pembrolizumab ekstrapoleres med en fordeling, der er mere optimistisk og pessimistisk end i hovedanalysen, estimeres ICER at være hhv. ca. ■ DKK pr. QALY og ■ DKK pr. QALY. Derudover er der usikkerheder forbundet med, at en andel af patienterne, som indgik i 309/KN755-studiet, havde dMMR (ca. 20 %), og at data fra disse patienter lader til at drive en del af



behandlingseffekten for den samlede population. Det er ikke med det tilgængelige data muligt at kvantificere den potentielle overestimering af effekten af lenvatinib + pembrolizumab i denne analyse.



## 6. Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 1. Indledning. 2016;(3. udgave):1–7.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer - Danmark Livmoder. 2017.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Bd. 31, International Journal of Gynecological Cancer. 2021.
4. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2019/2020. 2021.
5. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). Int J Oncol. 2015;47(4):1189–202.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science (80-). 2017;357(6349):409–13.
7. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. J Oncol. 2020;2020.
8. De Felice F, Marchetti C, Tombolini V, Panici PB. Immune check-point in endometrial cancer. Int J Clin Oncol. 2019;24(8):910–6.
9. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, Mackay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; A TransPORTEC initiative. Mod Pathol. 2015;28(6):836–44.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409–13.
11. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation , diagnostik , behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 3. Behandling af primær sygdom. 2019;(april):1–21.
12. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 5. Onkologisk behandling. 2019;(4. udgave):1–20.
13. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. J Gynecol Oncol. 2018;29(1):1–10.
14. SORBE B, ANDERSSON H, BOMAN K, ROSENBERG P, KALLING M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxellong-term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):803–8.
15. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. J Clin Oncol. 2001;19(20):4048–53.
16. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2002;20(9).
17. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol Reports. 2019;28.
18. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med.





- 2022;386(5):437–48.
19. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):711–8.
  20. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, et al. 525MO Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician’s choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): Study 309/KEYNOTE-775. *Ann Oncol.* 2022;33:S785–6.
  21. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):1–9.
  22. O’Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004;15(3):440–9.
  23. Julius JM, Tanyi JL, Nogueras-Gonzalez GM, Watkins JL, Coleman RL, Wolf JK, et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):348–54.
  24. Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS, Campos SM, Gordon AN, Markman M, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):10–8.
  25. Oaknin A, Gilbert L, Tinker A V., Brown J, Mathews C, Press J, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: Interim results from GARNET - A phase I, sin. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1):1–10.
  26. Oaknin A, Tinker A V., Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients with Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766–72.
  27. Tanyi JL, Smith JA, Ramos L, Parker CL, Munsell MF, Wolf JK. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):219–24.



## 7. Bilag

### 7.1 ITT Patientpopulation

**Tabel 26. Patientkarakteristika for ITT, præsenteret i Tabel 1 fra publikationen af Makker et al[18].**

<b>Table 1. Demographic and Disease Characteristics of All the Trial Patients at Baseline.*</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=411)</b>	<b>Chemotherapy (N=416)</b>
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	64 (30–82)	65 (35–86)
<65 yr — no. (%)	206 (50.1)	204 (49.0)
<b>Race — no. (%)†</b>		
White	261 (63.5)	246 (59.1)
Black	17 (4.1)	14 (3.4)
Asian	85 (20.7)	92 (22.1)
<b>Geographic region — no. (%)‡</b>		
Region 1	234 (56.9)	240 (57.7)
Region 2	177 (43.1)	176 (42.3)
<b>MMR status — no. (%)</b>		
pMMR	346 (84.2)	351 (84.4)
dMMR	65 (15.8)	65 (15.6)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)§</b>		
0	246 (59.9)	241 (57.9)
1	164 (39.9)	175 (42.1)
History of pelvic irradiation — no. (%)	174 (42.3)	186 (44.7)
<b>Histologic features at initial diagnosis — no. (%)¶</b>		
Endometrioid carcinoma	243 (59.1)	254 (61.1)
High grade	94 (22.9)	90 (21.6)
Low grade	59 (14.4)	54 (13.0)
Not specified	90 (21.9)	110 (26.4)
Serous carcinoma	103 (25.1)	115 (27.6)
Clear-cell carcinoma	30 (7.3)	17 (4.1)
Mixed features	22 (5.4)	16 (3.8)

\* Percentages may not total 100 because of rounding. The term dMMR denotes mismatch repair–deficient, MMR mismatch repair, and pMMR mismatch repair–proficient.

† Race was reported by the patient. Data on race were missing for 36 patients (8.8%) in the lenvatinib–pembrolizumab group and for 44 (10.6%) in the chemotherapy group. Other races or ethnic groups (reported by 12 patients [2.9%] in the lenvatinib–pembrolizumab group and by 20 [4.8%] in the chemotherapy group) included American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and multiple.

‡ Region 1 was defined as Australia, Canada, Europe, Israel, New Zealand, and the United States, and region 2 as the rest of the world.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores are assessed on a 5-point scale, with higher scores indicating greater disability. One patient in the lenvatinib–pembrolizumab group had an ECOG performance-status score of 3 (was enrolled in error).

¶ Information regarding histologic features at diagnosis for categories that included less than 5% of the patients is provided in Table S2.

| The “not specified” category included endometrioid carcinoma (grade not specified) and endometrioid carcinoma with squamous differentiation.



## 7.2 Sikkerhed

**Tabel 27. Patienter med grad  $\geq 3$  behandlingsrelaterede uønskede hændelser for DOX-** subpopulationen, der havde modtaget minimum en dosis af den tildelte behandling. Tabellen er gengivet på engelsk for at bevare definitionerne.

	Lenvatinib + Pembrolizumab (n=204), n (%)	Doxorubicin (n=200), n (%)
Participants in population	■	■
with one or more adverse events	■	■
with no adverse events	■	■
Hypertension	■	■
Diarrhoea	■	■
Decreased appetite	■	■
Weight decreased	■	■
Asthenia	■	■
Lipase increased	■	■
Nausea	■	■
Proteinuria	■	■
Alanine aminotransferase increased	■	■
Aspartate aminotransferase increased	■	■
Pulmonary embolism	■	■
Vomiting	■	■
Anaemia	■	■
Fatigue	■	■
Hyponatraemia	■	■
Mucosal inflammation	■	■
Neutrophil count decreased	■	■
Platelet count decreased	■	■
Abdominal pain	■	■



	Lenvatinib + Pembrolizumab (n=204), n (%)	Doxorubicin (n=200), n (%)
Acute kidney injury	■	■
Amylase increased	■	■
Colitis	■	■
Female genital tract fistula	■	■
Pain in extremity	■	■
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	■	■
Stomatitis	■	■
Type 1 diabetes mellitus	■	■
Urinary tract infection	■	■
White blood cell count decreased	■	■
Arthralgia	■	■
Blood creatine phosphokinase increased	■	■
Gamma-glutamyltransferase increased	■	■
Hepatotoxicity	■	■
Hyperglycaemia	■	■
Hypothyroidism	■	■
Immune-mediated hepatitis	■	■
Peritonitis	■	■
Pneumonitis	■	■
Thrombocytopenia	■	■
Adrenal insufficiency	■	■
Autoimmune nephritis	■	■
Blood alkaline phosphatase increased	■	■
Bundle branch block left	■	■
Cerebral haemorrhage	■	■

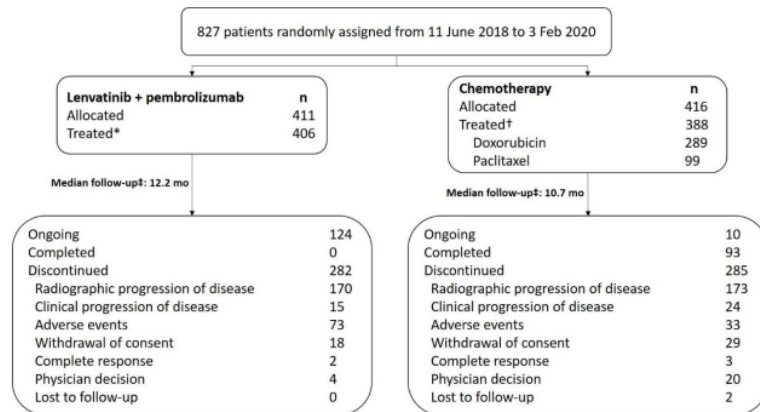


Cerebrovascular accident	■	■
Chronic kidney disease	■	■
Death	■	■
Dehydration	■	■
Depression	■	■
Dermatitis bullous	■	■
Drug eruption	■	■
Dyspepsia	■	■
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	■	■
Embolism	■	■
Encephalitis autoimmune	■	■
Erythema	■	■
Gastritis erosive	■	■
Gastroenteritis	■	■
General physical health deterioration	■	■
Haemorrhagic stroke	■	■
Hepatic enzyme increased	■	■
Hypertriglyceridaemia	■	■
Hypoalbuminaemia	■	■
Hypoglycaemia	■	■
Hypokalaemia	■	■
Hypomagnesaemia	■	■
Hypophysitis	■	■
Hypotension	■	■
Intestinal fistula	■	■
Large intestine perforation	■	■
Leukocytosis	■	■



### 7.3 Patientdiagram flow for 309/KN775

Supplementary Figure S2. Disposition of patients in Study 309/KEYNOTE-775.

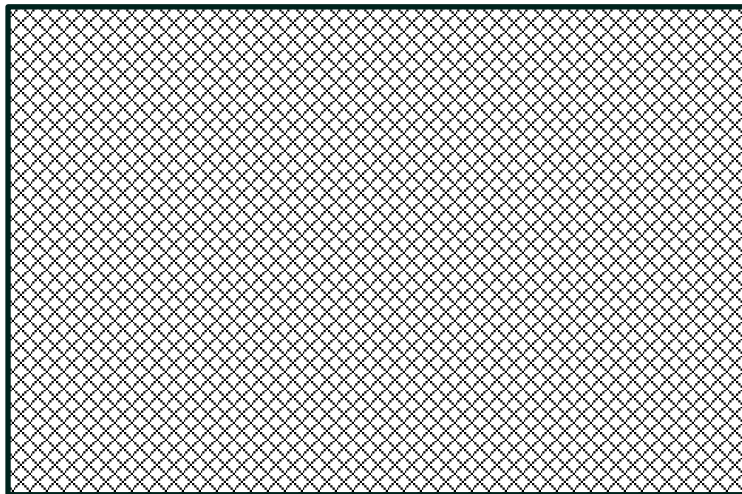


\*A total of 342 pMMR patients started treatment with lenvatinib plus pembrolizumab.

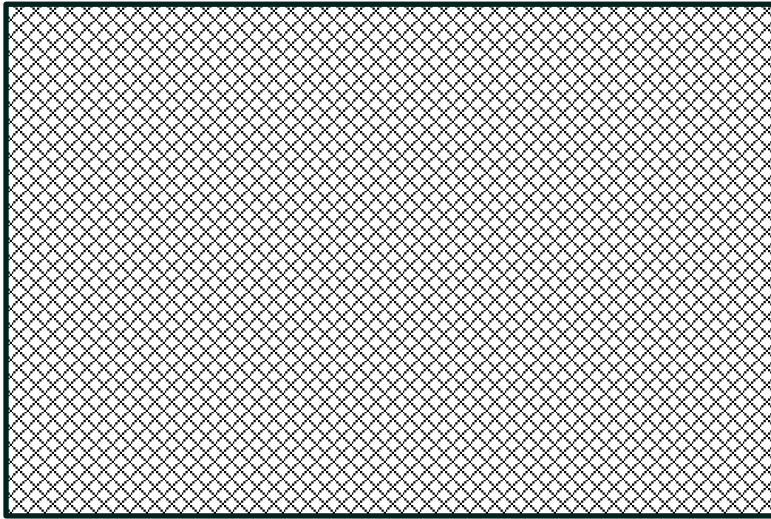
†A total of 325 pMMR patients started treatment with doxorubicin (n=239) or paclitaxel (n=86).

‡Defined as the time from randomization to the date of death or database cutoff date of 26 October, 2020, if the patient was alive.

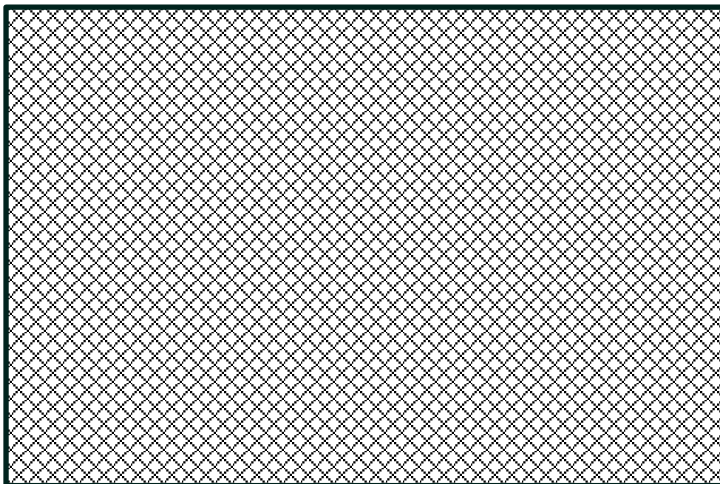
### 7.4 Vurdering af proportional hazards, samlet overlevelse



Figur 21. Log-kumulative hazard plots, samlet overlevelse



Figur 22. Schoenfeld residualer, samlet overlevelse



Figur 23. Smoothed hazard-estimer, samlet overlevelse

## 7.5 Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse hos patienter med dMMR patienter

Ansøger har lavet en oversigt over effektestimaterne for overlevelse med patienterne MSI-H/dMMR data, hvoraf data fra 309/KN775 er baseret på Eisai, Clinical Study Report. Study E7080-A001-111/KEYNOTE 146. 2019.



Table 95: Results of Study 309/KN-775

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
Median PFS (all-comers)	LEN+PEM	411	7.2 (5.7, 7.6) months	N/A			HR: 0.59	(0.47, 0.66)	<0.0001	
	TPC	416	3.8 (3.6, 4.2) months							
Median PFS (pMMR)	LEN+PEM	346	6.6 (5.6, 7.4) months	N/A			HR: 0.60	(0.50, 0.72)	<0.0001	
	TPC	351	3.8 (3.6, 5.0) months							
Median PFS (dMMR)	LEN+PEM	65	10.7 (5.6, NR)	N/A			HR: 0.36	(0.23, 0.57)	<0.0001	
	TPC	65	3.7 (3.1, 4.4)							
Median OS (all-comers)	LEN+PEM	411	18.3 (15.2, 20.5) months	N/A			HR: 0.62	(0.51, 0.75)	<0.0001	
	TPC	416	11.4 (10.5, 12.9) months							
Median OS (pMMR)	LEN+PEM	346	17.4 (14.2, 19.9) months	N/A			HR: 0.68	(0.56, 0.84)	0.0001	
	TPC	351	12.0 (10.8, 13.3) months							

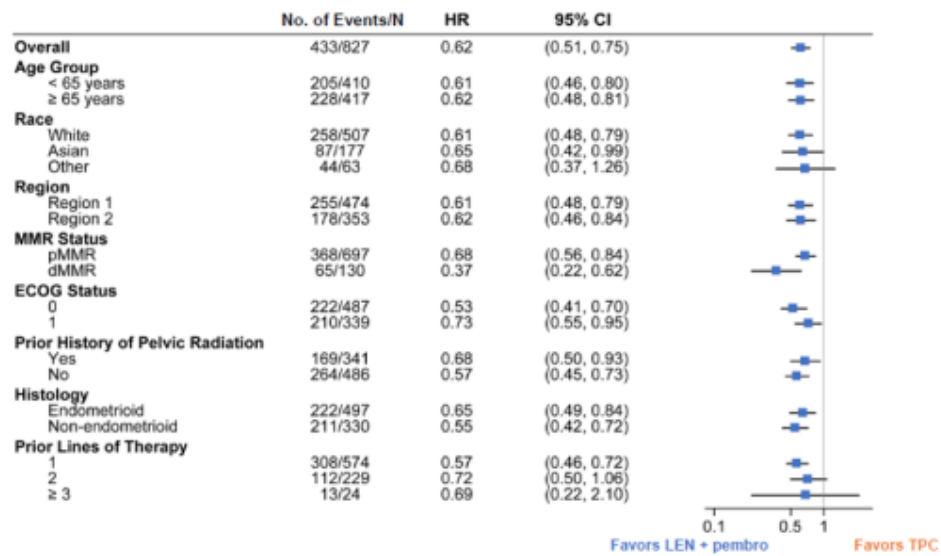
Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. DK-2100 København Ø +45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk www.medicinraadet.dk

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
Median OS (dMMR)	LEN+PEM	65	NR (NR, NR)	N/A			HR: 0.37	(0.22, 0.62)	<0.0001	
	TPC	65	8.6 (5.5, 12.9)							





Figure 30: Overall survival by subgroup in all-comer (ITT) population



CI, confidence interval; dMMR, deficient mismatch repair; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; pMMR, proficient mismatch repair

CI, confidence interval; dMMR, deficient mismatch repair; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; pMMR, proficient mismatch repair.

## 7.6 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Tabel 28. Fordelinger af variable i ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse

Variabel	Fordeling
Effektestimater (PFS, OS), helbredsrelateret livskvalitet)	Multivariat normal
BSA og vægt	Normal
Omkostningsestimater, RDI, bivirkningsfrekvenser og behandlingsvarigheder	Gamma
Daglig dosis	Dirichlet



## 8. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Trine Zeeberg Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Anyta Eidhammer <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Jacob Christian Lindegaard <i>Overlæge, Dr.med.</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dorte Blou <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Trine Jakobi Nøttrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Kristine Madsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Kjer <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	27. september 2024	ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)