

Medicinrådets anbefaling vedr. lenvatinib i kombination med pembrolizumab til behandling af lokalavanceret, recidiverende eller metastatisk pMMR kræft i livmoderslimhinden

Patienter, som har sygdomsprogression med eller efter tidligere platinholdig behandling, og som ikke er kandidater til kurativt intenderet behandling

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. april 2025

Ikrafttrædelsesdato 23. april 2025

Dokumentnummer 216112

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

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

Indikation Lenvatinib i kombination med pembrolizumab 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), L01XC18 (pembrolizumab)

Sagsbehandling – version 2.0

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 20. september 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 14. november 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 11. marts 2025

Rådets anbefaling 23. april 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 2 dage (107 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** lenvatinib i kombination med pembrolizumab til patienter med fremskreden (avanceret) kræft i livmoderslimhinden, der er progredieret indenfor 6 måneder efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi.

Medicinrådet vurderer, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab kan forlænge patienternes overlevelse og tiden til sygdomsforværring sammenlignet med pegyleret liposomt doxorubicin, som er nuværende standardbehandling.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab kan give langvarige immunrelaterede bivirkninger og er forbundet med lidt flere og lidt sværere bivirkninger end pegyleret liposomt doxorubicin. Lenvatinib kan dosisreduceres ved bivirkninger, og patienterne kan opstartes på reduceret dosis. Medicinrådet anbefaler, at lenvatinib og pembrolizumab gives i maksimalt 2 år fra første dosis.

Anbefalingen gælder patienter med pMMR-status og performance status 0-1, som ikke tidligere har fået behandling med immunterapi.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab er dyrere end pegyleret liposomt doxorubicin, men samlet set vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til behandlingen er acceptable i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Lægemiddelvirksomheden har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen fra den 29. marts 2023, hvor Medicinrådet ikke anbefalede lenvatinib i kombination med pembrolizumab (lenvatinib + pembrolizumab) til behandling af patienter med avanceret, recidiverende eller metastatisk kræft i livmoderslimhinden (samlet betegnet som avanceret endometriecancer), som er progredieret efter behandling med platinbaseret kemoterapi og ikke kandiderer til genbehandling med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådets revurdering af lenvatinib + pembrolizumab omfatter en afgrænset patientpopulation af patienter med *proficient-mismatch repair* (pMMR) status, som er progredieret indenfor 6 måneder efter endt behandling med plantinholdig kemoterapi (PFI < 6 mdr.). I den oprindelige vurdering blev lenvatinib + pembrolizumab vurderet for den samlede population af pMMR og *deficient-mismatch-repair* (dMMR) patienter, hvor pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) var komparator. Siden november 2022 har dMMR patienter kunnet modtage dostarlimab som 2. linjebehandling, og i august 2024 blev dostarlimab i kombination med platinbaseret kemoterapi anbefalet som 1. linjebehandling til dMMR/MSI-H patienter. Revurderingen er derfor afgrænset til patienter med pMMR-status, hvor behandling med immunterapi stadigvæk ikke er tilgængelig i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets revurdering til ovennævnte patientpopulation omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen sker på baggrund af nye data for subgruppen af patienter med pMMR status fra det underliggende kliniske studie samt ny pris på lenvatinib og 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 (samlet betegnelse for lokalavanceret, tilbagevendende eller metastatisk) endometriecancer, som tilbydes livsforlængende behandling. 5-års overlevelse for denne patientgruppe er hhv. 49 % og 28 % for stadie III og IV [1].

Mismatch repair (MMR)-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [2]. Hos patienter med endometriecancer tilrettelægges behandlingen på baggrund af dMMR/*microsatellite instability-high* (MSI-H) eller pMMR/*microsatellite stable* (MSS) status (cirka 70-78 % af patienterne). Vurderingen af lenvatinib + pembrolizumab omfatter både 2. og 3. linjebehandling af pMMR-patienter, og det antages, at omkring 50 patienter om året vil være kandidater til behandling med lenvatinib + pembrolizumab.



Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi, der forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger, dog maksimalt i 24 måneder.

Lenvatinib er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer dannelsen af nye blodkar, så tumoren ikke kan vokse. Jf. EMA-indikationen gives behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Det forventes dog, at behandling med lenvatinib i dansk klinisk praksis vil ophøre for størstedelen af patienterne, når behandling med pembrolizumab ophører, men hos enkelte patienter vil det være relevant at fortsætte behandling med lenvatinib monoterapi. Det forventes, at meget få patienter i klinisk praksis vil få behandling med lenvatinib i mere end 2 år.

Nuværende behandling i Danmark

Den medicinske 1. linjebehandling af nydiagnosticeret avanceret eller tilbagevendende endometriecancer er platinbaseret kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i op til 6 serier [3,4], uafhængigt af dMMR/pMMR-status. Patienter med PFI $\geq$ 6 mdr. betragtes som platinsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi.

Patienter, som har pMMR/MSS-status og progredierer indenfor 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), enten som 2. eller 3. linjebehandling, se Figur 1. Det er denne patientgruppe (50 patienter årligt), som kandiderer til behandling med lenvatinib + pembrolizumab.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning fra det randomiserede open-label fase III-studie 309/KEYNOTE (KN)775 (n=827). I 309/KN775 undersøges effekt og sikkerhed af lenvatinib + pembrolizumab hos patienter med avanceret endometriecancer, der var progredieret efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi. Behandlingen med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignes med behandlerens valg af enten doxorubicin eller paclitaxel. Der er i vurderingen, hvor det er muligt, taget udgangspunkt i den subpopulation med PFI < 6 mdr. og med pMMR, som er præselektet til behandling med doxorubicin (DOX-subpopulationen, n=329). DOX-subpopulationen afspejler de patienter, som kandiderer til behandling med lenvatinib + pembrolizumab i 2. linje i en dansk klinisk praksis (Figur 1). Populationen er principielt i mindre god overensstemmelse med de danske patienter, der kandiderer til behandling i 3. linje, da 309/KN775 ikke inkluderede patienter, der havde fået carboplatin-genbehandling mod avanceret sygdom. Doxorubicin vurderes effektmæssigt at være ligeværdig med PLD, som anvendes i dansk praksis. I alt blev 160 patienter fra DOX-subpopulationen randomiseret til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, mens 169 blev randomiseret til doxorubicin.

Den mediane opfølgningstid for patienter i behandling med lenvatinib + pembrolizumab var 12,3 måneder. I armen med lenvatinib + pembrolizumab var der 122 dødsfald blandt 160 patienter, og den mediane overlevelse var på 64,6 uger (95 % CI: 50,1; 80,6). I



doxorubicin-armen var der 152 dødsfald blandt 169 patienter og en median overlevelse på 36,0 uger (95 % CI: 28,4; 45,6). Hazardratioen var 0,52 (95 % CI: 0,41; 0,66).

I armen med lenvatinib + pembrolizumab var der 127 tilfælde af progression eller død blandt 160 patienter, og den mediane progressionsfrie overlevelse var på 24,1 uger (95 % CI: 17,6; 28,7). I doxorubicin-armen var der 126 dødsfald blandt 169 patienter og en median progressionsfrie overlevelse på 9,0 uger (95 % CI: 8,6; 19,9). Hazardratioen var 0,46 (95 % CI: 0,35; 0,59).

Der var ikke forskel på den helbredsrelaterede livskvalitet for behandlingsarmen med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med doxorubicin evalueret ved *EuroQol-visual analogue scales* (EQ-VAS) og *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30) ved baseline og uge 12.

Samtlige patienter (> 99 %) oplevede uønskede hændelser uanset behandlingsarm. I DOX-subpopulationen oplevede 71,9 % i armen med lenvatinib + pembrolizumab grad ≥ 3 behandlingsrelaterede uønskede hændelser, mens det var tilfældet for 73,8 % af patienterne i doxorubicin-armen. I DOX-subpopulationen var der alvorlige uønskede hændelser hos 51,9% af patienter behandlet med lenvatinib + pembrolizumab og hos 37,5 % af patienter behandlet med doxorubicin. De hyppigst rapporterede uønskede hændelser for lenvatinib + pembrolizumab var: hypertension (66,3 %), hypothyreose (49,4 %), diarré (49,4 %) og nedsat appetit (43,1 %). For doxorubicin var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser: anæmi (55,6 %), neutropeni (43,8 %), kvalme (53,1 %), anæmi (55,6 %) og asteni (29,4 %). I alt ophørte 16,3 % af patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab med behandling på grund af uønskede hændelser, mens det var gældende for 9,4 % af patienterne i armen med doxorubicin. Lenvatinib + pembrolizumab er desuden forbundet med risiko for immunrelaterede bivirkninger, der kan være langvarige. 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. Ansøgers analyse tager udgangspunkt i data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet, afgrænset til patienter med pMMR-status med PFI < 6 mdr.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til [REDACTED] QALY ([REDACTED] leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib + pembrolizumab. 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 lenvatinib + pembrolizumab forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med PLD.

Følsomhedsanalyser viser, at resultatet er følsomt overfor ændringer i dosering af lenvatinib, herunder anvendelse af en højere gennemsnitlig dosis på 14 mg fremfor 11,9 mg (+ ca. [REDACTED] til ICERen) og behandlingsstop med lenvatinib efter 2 års behandling (-



ca. [REDACTED] DKK fra ICERen). Følsomhedsanalysen med anvendelse af en dosis på 14 mg er udført, fordi der er usikkerhed om, hvorvidt den gennemsnitlige dosis på 11,9 mg indeholder eventuelt spild ved udlevering af hele pakninger, hvor ikke alle tabletter er indtaget.

Resultatet er derimod relativt robust overfor andre valg af ekstrapoleringer af PFS, OS og behandlingsvarighed samt ændringer i nytteværdier.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, diskonterede tal

	Lenvatinib + pembrolizumab	PLD	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 717.914 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 989.271 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om revurderingen.....	13
1.2	Kræft i livmoderslimhinden	13
1.3	Lenvatinib i kombination med pembrolizumab	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	23
2.3.5	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.3.6	Samlet overlevelse	23
2.3.7	Progressionsfri overlevelse	28
2.4	Sammenligning af sikkerhed	36
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	38
3.	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	40
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	40
3.1.1	EQ-5D-5L og EQ-VAS	41
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	41
3.1.1.2	Dataindsamling	41
3.1.1.3	Resultater	41
3.1.2	EORTC QLQ-C30	42
3.1.2.1	Instrument og studiedesign	42
3.1.2.2	Dataindsamling	42
3.1.2.3	Resultater	42
3.2	Nytteværdier.....	45
3.2.1	Beregning af nytteværdier	45
3.2.2	Resultater for nytteværdier	46
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	47
4.1	Indsendte analyse	47
4.2	Analyseperspektiv	47
4.3	Model	48
4.4	Omkostninger	51
4.4.1	Lægemiddelomkostninger	51
4.4.2	Hospitalsomkostninger	52



4.4.3	Uønskede hændelser	54
4.4.4	Efterfølgende behandling	54
4.4.5	Patientomkostninger	55
4.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse.....	56
4.6	Resultater.....	57
4.6.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	57
4.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	59
5.	Budgetkonsekvenser	63
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	63
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	64
6.	Referencer	65
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	68
Versionslog.....		69
8.	Bilag.....	70
8.1	ITT Patientpopulation	70
8.2	Sikkerhed	71
8.3	Patientdiagram flow for 309/KN775.....	74
8.4	Supplerende figurer og tabeller til ekstrapolering af OS	74
8.5	Supplerende figurer og tabeller til ekstrapolering af PFS	77
8.6	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse hos patienter med dMMR patienter	79
8.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	81
8.7.1	Beskrivelse af EQ-5D	81
8.7.2	Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30	82
8.7.3	Overblik over besvarelser EQ-5D-5L, pMMR subpopulation (uanset PFI)	82



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 68.



Begreber og forkortelser

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



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



1. Baggrund

1.1 Om revurderingen

Medicinrådet har revurderet lenvatinib + pembrolizumab til behandling af patienter med avanceret kræft i livmoderslimhinden med pMMR status, der er progredieret indenfor 6 måneder efter behandling med platinbaseret kemoterapi (PFI<6 mdr.) eller af andre årsager ikke kandiderer til platinholdig kemoterapi.

Medicinrådet har tidligere besluttet ikke at anbefale lenvatinib + pembrolizumab til den samlede population af pMMR og dMMR patienter. Grundet for høje omkostninger ift. QALY-gevinst og usikkerhed forbundet med population og komparator blev lenvatinib + pembrolizumab således ikke anbefalet. I den oprindelige vurdering blev lenvatinib + pembrolizumab vurderet for den samlede population af pMMR og deficient-mismatch-repair (dMMR) patienter, hvor pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) var komparator. Siden november 2022 har dMMR patienter kunnet modtage dostarlimab som 2. linjebehandling og i august 2024 blev dostarlimab i kombination med platinbaseret kemoterapi anbefalet som 1. linjebehandling til dMMR/MSI-H patienter. Revurderingen er derfor afgrænset til patienter med pMMR-status, hvor behandling med immunterapi stadigvæk ikke er tilgængelig i dansk klinisk praksis.

Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen på baggrund af ny pris på lenvatinib. Medicinrådet godkendte revurderingen under betingelse af, at lægemiddelvirksomheden indsendte en sundhedsøkonomisk analyse, der kun omfatter patienter med pMMR status (evt. afgrænset ved PFI<6 mdr.). Data og sundhedsøkonomisk analyse for denne subgruppe ligger til grund for revurderingen.

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

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

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 [3]. Omkring 800 kvinder får hvert år konstateret livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) [3,5]. Sygdommen rammer typisk ældre kvinder (median og gennemsnitlig alder 69 år) [6], og knap 11.000 patienter i Danmark lever med diagnosen [5].



Endometriecancer diagnosticeres i ca. 80 % af tilfældene tidligt (lokaliseret til livmoderen). En diagnose i et tidligt stadie 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 stadie III og IV [1].

Mismatch repair (MMR)-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [2]. Et MMR-system uden manglende MMR-proteiner kaldes *proficient* MMR (pMMR). Et MMR-system med manglende MMR-proteiner pga. mutationer i et af generne MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2 kaldes *deficient* MMR (dMMR).

Ca. 70-85 % af tilfældene med endometriecancer har ifølge litteraturen pMMR, uanset sygdomsstadie [7,8]. Det er uvist, i hvilken grad MMR-status påvirker patientens prognose. MMR/MSI-status har vist sig at være af stor betydning for effekten af PD-L1-targeteret behandling [9] (fx er overlevelsesevinster ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab størst hos dMMR-gruppen – se bilag 0).

1.3 Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Lenvatinib (Lenvima) er en tyrosinkinasehæmmer, der blokerer aktiviteten af enzymerne VEGF1, 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.

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 oralt i en dosis på 20 mg én gang dagligt. Den daglige dosis af lenvatinib skal modificeres i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen i produktresuméet hvor der dosisreduceres til 14, 10 og 8 mg ved henholdsvis 1., 2., og 3. uønskede hændelse. Behandlingen med lenvatinib kan ifølge produktresuméet fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

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 (maksimum 200 mg) og efter cirka 3 måneder evt. skift til 4 mg/kg hver 6. uge (maksimum 400 mg). Behandling med pembrolizumab kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller den maksimale varighed på 2 år. Pembrolizumab dosisjusteres ikke.

Lenvatinib + pembrolizumab blev godkendt af EMA i 2021 med følgende 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.

Derudover er behandlingen godkendt af EMA til metastatisk nyrekræft. I januar 2025 anbefalede Medicinrådet lenvatinib + pembrolizumab til en subgruppe af patienter med metastatisk nyrekræft i intermediær/dårlig prognosegruppe.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af endometriecancer er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) [10,11]. Størstedelen af patienter med endometriecancer i de tidlige stadier behandles ved operation med kurativt (helbredende) sigte [3,4].

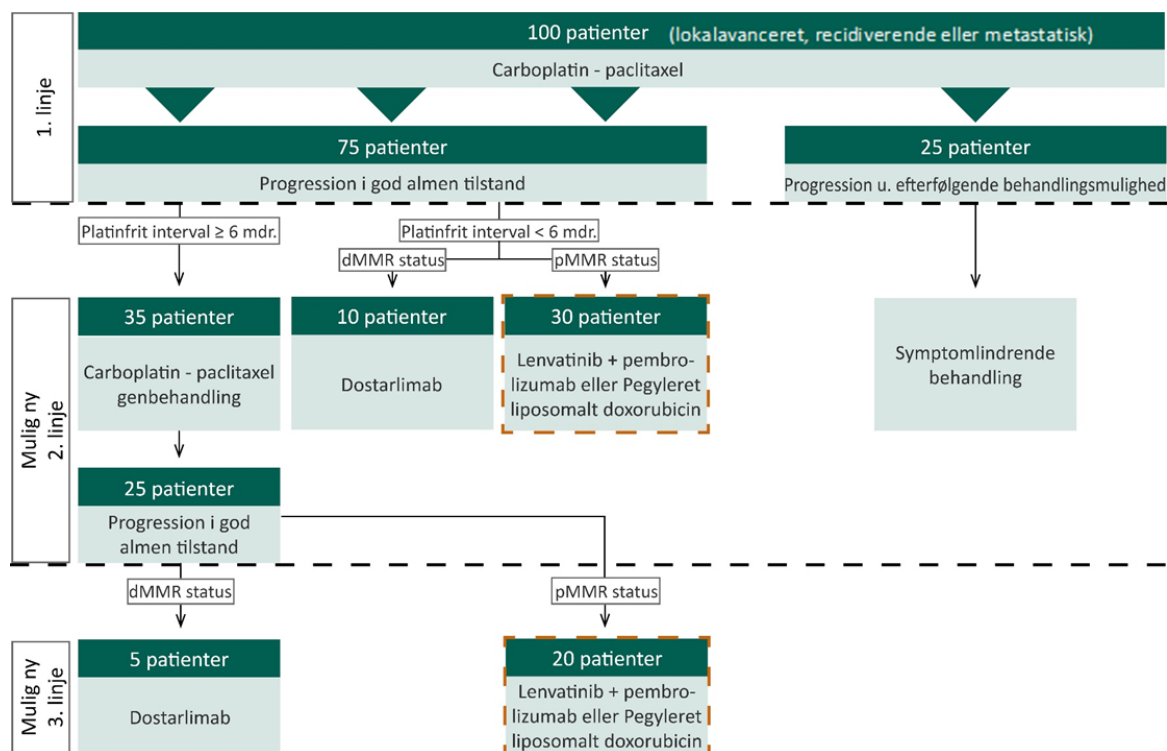
I Danmark er der ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometriecancer, som ikke kandidater til kurativ behandling [3,12]. Hvis lokoregional behandling med kurativt sigte ikke er muligt for avanceret endometriecancer, behandles patienten med carboplatin (eller cisplatin) og paclitaxel i op til 6 serier som standard (med mulighed for flere serier) [11]. Formålet med denne behandling er at forlænge overlevelsen ved at begrænse yderligere sygdomsprogression. Herved opnås medianoverlevelse fra 15 måneder til over 3 år [13,14]. En mindre andel patienter kan også behandles med antihormonel behandling i anden linje, særligt ved tumorer med østrogenreceptor-positiv status.

Det estimeres, at omkring 75 patienter vil få progression efter 1. linjebehandling og stadig være i en almen tilstand til at kunne modtage 2. linjebehandling. Ved progression indenfor 6 måneder efter behandling med carboplatin (eller cisplatin) og paclitaxel gives som standard PLD[11]. 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) [11]. Muggia et al. har dokumenteret, at patienter, der modtager behandling med PLD, har en median overlevelse på ca. 12 måneder [15]. Lenvatinib + pembrolizumab forventes at udgøre et potentielt behandlingsalternativ til de patienter, der i dag tilbydes PLD. Figur 1 illustrerer, hvor PLD og lenvatinib + pembrolizumab hører til i behandlingsoversigten.

Patienter med PFI $\geq$ 6 mdr. betragtes som platinsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi [6,16]. Patienter, der oplever progression efter genbehandling af platinholdig kemoterapi, vurderes ligeledes at kunne komme i betragtning til behandling med PLD såfremt almentilstanden tillader det (3. linje). Datagrundlaget fra 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 pMMR/MSS-patienter, som i dag kommer i betragtning til PLD, potentielt kandidater til lenvatinib + pembrolizumab, uanset om de har modtaget en eller to linjer platinholdig kemoterapi. Forventningen er, at ca. 50 patienter årligt vil



komme i betragtning til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, som det fremgår af oversigten på Figur 1. Medicinrådet bemærker dog, at der er usikkerhed omkring det forventede patientantal.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af lokalavanceret, recidiverende eller metastatisk endometriecancer, 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 progression på platinbaseret kemoterapi. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Vurderingen baserer sig således på publikationer fra KN-775-studiet [17,18].



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på 309/KN775 [17,18], som 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 neoadjuverende eller adjuverende. Der var ingen restriktion på tidligere hormonerapi. Andre inklusionskriterier indbefattede mindst en læsion (klassificeret efter *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1), tilgængelig biopsi til evaluering af MMR-status og *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status score 0-1. Blandt eksklusionskriterierne var tidligere behandling med endotelial vækstfaktor- eller PD-1-targeterende regimer.

Randomiseringen stratificeret efter MMR-status (dMMR vs. pMMR). Inden for pMMR-populationen blev patienterne stratificeret efter *ECOG-performance-statusscore* (0 eller 1), geografisk region (region 1 [Australien, Canada, Europa, Israel, New Zealand og USA] eller region 2 [resten af verden]) og tidligere strålebehandling mod bækkenområdet (ja eller 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 mens lenvatinib blev givet indtil progression. Doxorubicin blev givet som 60 mg/m² kropsareal doseret i.v. over 60 minutter hver 3. uge indtil progression (eller en livstids maksimal dose på 500 mg/m²). Paclitaxel blev administreret i en dosis på 80 mg/m² kropsareal doseret i.v. over 60 minutter hver uge i en serie på tre uger efterfulgt af en uges pause, indtil progression.

De to primære effektmål var samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter var objektiv responsrate, sikkerhed og helbredsrelateret 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 ved blindet uafhængigt centralt review efter RECIST, version 1.1. Alle effektmål blev evalueret i den samlede patientpopulation og for patienter med pMMR/MSS-status alene. I denne rapport er fokus på sub-populationen af patienter med pMMR/MSS-status.



Data i denne vurderingsrapport er baseret på et data-cut fra marts 2022 (median opfølgningstid var 14,9 måneder i armen lenvatinib + pembrolizumab og 8,6 i doxorubicin-armen).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

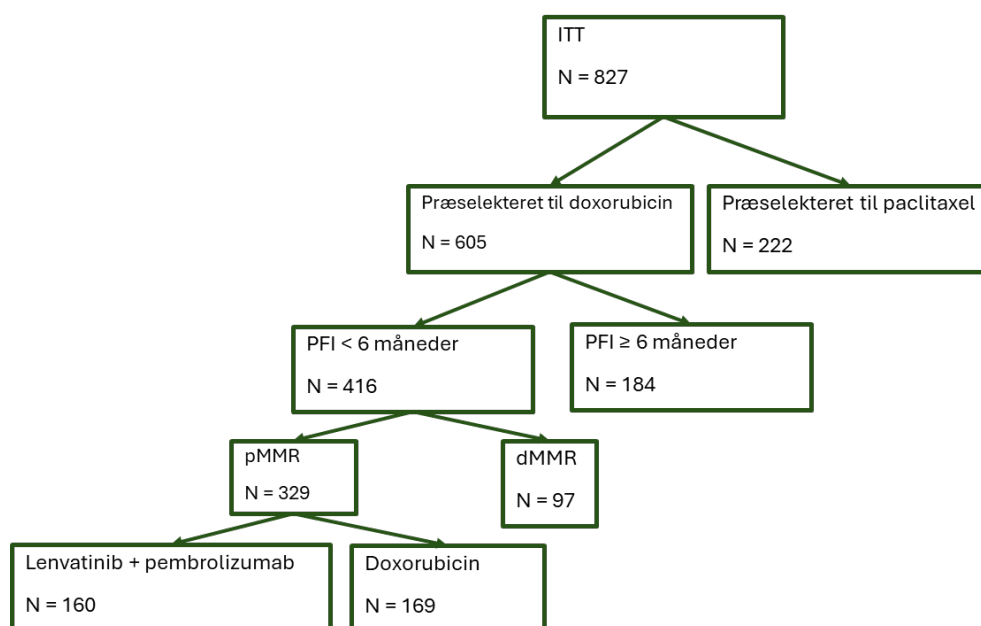
Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter fra 309/KN775 (præselektede til doxorubicin), som har kræft i livmoderslimhinden med pMMR status, og som er progredieret < 6 måneder efter behandling med platinholdig kemoterapi	Den selekterede subpopulation afspejler en del af de patienter, som kandiderer til behandlingen i dansk klinisk praksis (2. linje i Figur 1). Den selekterede subpopulation er dog i mindre god overensstemmelse med de patienter, som kandiderer til behandlingen i 3. linje i dansk klinisk praksis.	Identisk med subpopulation, som er anvendt i sammenligningen af effekt og sikkerhed
Intervention	Lenvatinib (oralt) i kombination med pembrolizumab (i.v.) I 309/KN775 er den maksimale varighed af pembrolizumab-behandling 2 år, mens der ingen begrænsning for den maksimale varighed for behandling med lenvatinib. Der gives som udgangspunkt 20 mg lenvatinib, men der reduceres til 14, 10 og 8 mg ved henholdsvis 1., 2. og 3. uønskede hændelse.	Pembrolizumab gives vægtbaseret 2 mg/kg hver 3. uge i de første tre måneder og derefter 4 mg/kg hver 6. uge, og dosisjusteres ikke. Dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge).	Identisk med Medicinrådets vurdering
Komparator	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.	Effektdata for doxorubicin anvendes som proxy for PLD. Omkostninger baseres på PLD.
Effektmål	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet	De indsendte effektmål er velegnede til at belyse effekt og sikkerhed	Samlet overlevelse, Progressionsfri overlevelse, sikkerhed helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L)



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. Derudover bliver patienter i Danmark genbehandlet med platinholdig kemoterapi, hvis de har PFI > 6 mdr. Vurderingen tager derfor udgangspunkt i den subpopulation af patienter i 309/KN775, som er præselekeret til doxorubicin og med PFI < 6 mdr.). Ansøgning er yderligere begrænset til pMMR/MSS-patienter, idet dostarlimab nu er standardbehandling for patienter med dMMR/MSI-H-status i [både 1. og 2. linje](#). Subpopulation med pMMR, præselekeret til doxorubicin og med PFI < 6 mdr. omtales i følgende afsnit som DOX-subpopulationen (n = 329) og fremgår af diagrammet i Figur 2. I denne subpopulation er 160 patienter randomiseret til interventionen med lenvatinib + pembrolizumab og 169 til komparatoreren doxorubicin. Baseline karakteristika for DOX-subpopulationen fremgår af Tabel 4.



Figur 2. Diagram for udvælgelsen af subpopulationen (n=329), der indgår i vurderingen selekeret fra 309/KN775 ITT-populationen (n=827)

Forkortelser: ITT, intention to treat; pMMR, proficient mismatch repair; dMMR, deficient mismatch repair, PFI, platin free interval. For 5 patienter var PFI ukendt, hvorfor data fra disse patienter ikke indgår i sammenligningen.



Tabel 3. Baselinekarakteristika – subpopulationen af patienter med pMMR, præselektet til doxorubicin og med PFI < 6 mdr.

	Lenvatinib + pembrolizumab (n=160)	Doxorubicin (n=169)
Alder, gennemsnit (år)	60,8 (9,30)	62,3 (9,10)
< 65 år, n (%)	99 (61,9)	99 (58,6)
≥ 65 år, n (%)	61 (38,1)	70 (41,4)
Aldersspænd, år	29,8 til 78,8	35,0 til 84,0
Vægt i kg (SD)	70,6 (17,74)	68,0 (17,30)
ECOG, n (%)		
0	95 (59,4)	94 (55,6)
1	65 (40,6)	75 (44,4)
Tidligere radioterapi af bækken, n (%)		
Ja	59 (36,9)	72 (42,6)
nej	101 (63,1)	97 (57,4)
Tid til relaps fra diagnose (år)		
Gennemsnit (SD)	2,2 (2,83)	2,2 (1,88)
Median	1,2	1,5
Histologi ved diagnose, n (%)		
Endometrioidt adenokarcinom, uspecifiseret grad	23 (14,4)	30 (17,8)
High grade endometrioidt adenokarcinom	35 (21,9)	38 (22,5)
Low grade endometrioidt adenokarcinom	23 (14,4)	18 (10,7)
Planocellulært karcinom	4 (2,5)	4 (2,4)
Clearcelle adenokarcinom	16 (10,0)	9 (5,3)
High Grade serøst adenokarcinom	28 (17,5)	27 (16,0)
Low Grade Mucinøst adenokarcinom	1 (0,6)	0 (0,0)
Blandet	9 (5,6)	7 (4,1)
Neuroendokrin	2 (1,3)	0 (0,0)
Serøs karcinom	15 (9,4)	28 (16,6)
Uklassificeret	0 (0,0)	2 (1,2)
Undifferentieret histologi	3 (1,9)	2 (1,2)
Andet	1 (0,6)	4 (2,4)



Medicinrådets vurdering af population

DOX-subpopulationen afspejler de patienter, som kandiderer til behandling med lenvatinib + pembrolizumab. i 2. linje i en dansk klinisk praksis (Figur 1). Populationen er principielt i mindre god overensstemmelse med de danske patienter, der kandiderer til behandling i 3. linje, da KEYNOTE 775 ikke inkluderede patienter, der havde fået carboplatin-genbehandling mod avanceret sygdom. Der er usikkert, om dette kunne have betydning for effektestimaterne, men i dansk klinisk praksis er der et ønske om at behandle patienter i 3. linje med lenvatinib + pembrolizumab.

Medicinrådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er 10 år ældre sammenlignet med studiet. En højere alder kan påvirke overførbareheden af effektdata fra 309/KN775-studiet til dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte intervention svarer til den, der er anvendt i 309/KN775, dvs. lenvatinib + pembrolizumab, som gives hver tredje uge indtil progression eller toksicitet i maksimalt 35 serier svarende til 2 år (en serie er defineret som 3 uger – også for lenvatinib). Doseringen fremgår af Tabel 5.

I 309/KN775 blev 100 % af de patienter, der var randomiseret til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, opstartet i denne behandling. Den gennemsnitlige faktiske dosis af lenvatinib var i 309/KN775 11,9 mg/dag, hvor fordelingen af doser viste, at 75 % af patienterne fik ml. 10 mg/dag og 20 mg/dag. Den gennemsnitlige dosis er baseret på dosisfordelingen i ITT-populationen.

Den relative dosisintensitet (RDI) i ansøgers sundhedsøkonomiske model er 100 % for lenvatinib og 95 % for pembrolizumab.

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 hhv. 14, 10 og 8 mg/dag.	Til progression eller uacceptabel toksicitet	Studieprotokollen tillader dosisreduktion til hhv. 14, 10 og 8 mg/dag.
Pembrolizumab	200 mg gives i.v. hver 3. uge	Til progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier (2 år)	Vægtbaseret dosis i dansk klinisk praksis: 2 mg/kg i.v. hver 3. uge de første 3 mdr. Derefter 4 mg/kg i.v. hver 6. uge.



Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af lenvatinib i 309/KN775 for ITT-populationen forventes at være overførbart til pMMR-patienter med PFI < 6 mdr. i dansk klinisk praksis, hvormed den gennemsnitlige dosis på 11,9 mg. anvendes. Dog doseres pembrolizumab som udgangspunkt efter vægtbaseret dosering i dansk klinisk praksis. Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem fast versus vægtbaseret dosering [19], og effekten ved vægtbaseret dosering antages derfor at være ligestillet med den faste dosering anvendt i 309/KN775.

I den sundhedsøkonomiske analyse afsnit 4.4.1 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 pga. uønskede hændelser. Medicinrådet antager, at patienterne, ligesom i 309/KN775, median vil få ca. 10 behandlingsserier af gennemsnitligt 11,9 mg/dag.

Det forventes, at behandling med lenvatinib i dansk klinisk praksis vil ophøre for størstedelen af patienterne, når behandling med pembrolizumab ophører, men hos enkelte patienter vil det være relevant at fortsætte behandling med lenvatinib monoterapi. Det forventes, at meget få patienter i klinisk praksis vil få behandling med lenvatinib i mere end 2 år.

2.3.3 Komparator

Behandlingsarmen fra 309/KN775, der tildeles doxorubicin, udgør komparator for vurderingen. Dosering og behandlingslængde fremgår af Tabel 6.

I 309/KN775 blev 95 % af de patienter, der var randomiseret til TPC-behandling og præselektet til doxorubicin, opstartet i doxorubicin-behandling. I 309/KN775-studiet blev 10 % af pMMR-patienterne i TPC-armen behandlet med lenvatinib + pembrolizumab efter progression.

Tabel 5. Dosering for doxorubicin tager udgangspunkt i doseringen anvendt i studiet 309/KN775 [17]. I dansk klinisk praksis er der præference for pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD), som ligeledes er listet i tabellen.

Komparator: Doxorubicin (309/KN775) og liposomalt pegyleret doxorubicin (dansk klinisk praksis)		
Lægemiddel:	Dosis	Behandlingslængde
Doxorubicin	60 mg/m ² i.v. hver 3. uge	Antallet af behandlingsserier følger i 309/KN775 lokale <i>institutional guidelines</i>
PLD	40 mg/m ² i.v. hver 4. uge	Op til 6* serier

*i sjældne tilfælde, gives PLD 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 [11]. Det vurderes, at effekten af doxorubicin og PLD er ligeværdige [20]. 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 [21,22].

Den relative dosisintensitet i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er 99 %, men erfaringer fra dansk klinisk praksis viser, at dette nærmere er 90 %, hvilket anvendes i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for DOX-subpopulationen vedr. effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse.

Sikkerhedsdata er indsendt for DOX-subpopulationen og opgjort ved behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal hændelser grad ≥ 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).

Ansøger har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet for EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30 fra 309/KN-775. Ansøger oplyser, at det ikke har været muligt at opgøre alle resultater og informationer vedr. dataindsamlingen på DOX-subpopulationen, hvormed nogle af de præsenterede opgørelser vises for den relevante subpopulation, mens andre opgøres for alle patienter med pMMR-status eller hele ITT-populationen. Ingen af opgørelserne er afgrænset til patienter, der var præselekeret til doxorubicin, se afsnit 3.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet inkluderer ansøgningens effektmål i vurderingen.

2.3.5 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Analyserne er baseret på den direkte sammenligning mellem lenvatinib + pembrolizumab og doxorubicin fra 309/KN775.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

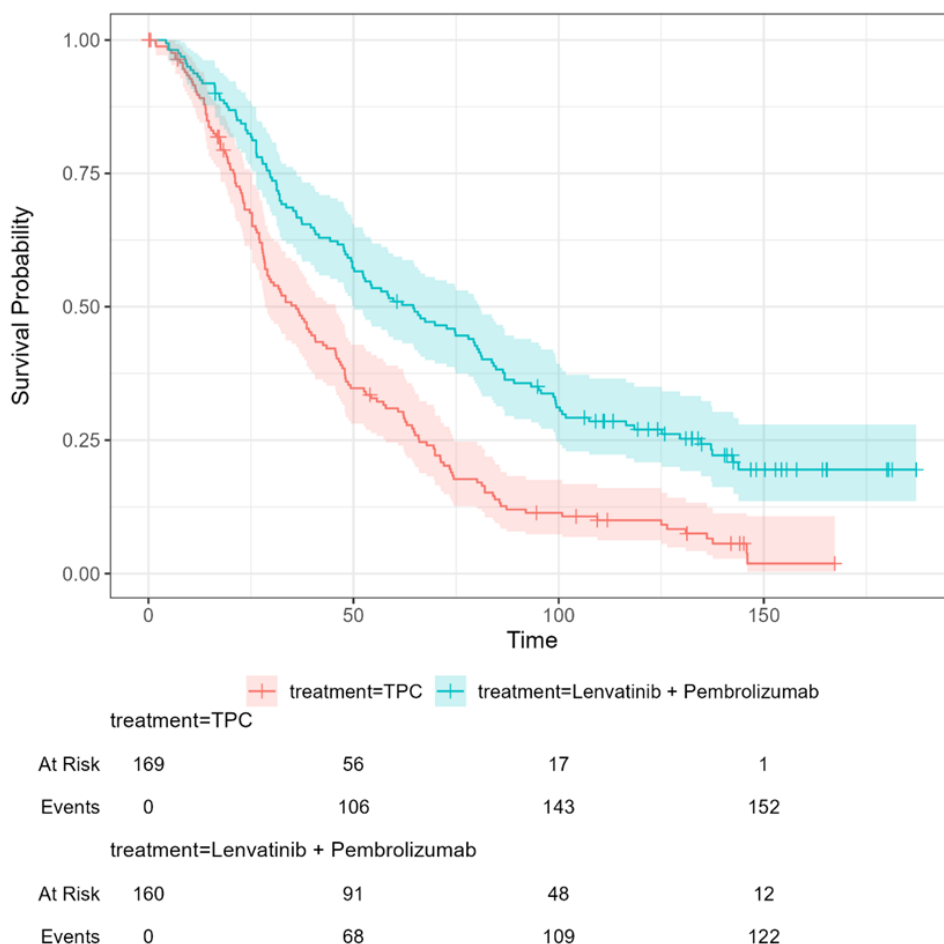
Medicinrådet vurderer, at ansøgers analysemetode kan danne grundlag for vurderingen.

2.3.6 Samlet overlevelse

Den mediane opfølgningstid for patienter i behandling med lenvatinib + pembrolizumab var 14,1 måneder og data baserer sig på DOX-subpopulationen. I armen med lenvatinib + pembrolizumab var der 122 dødsfald blandt 160 patienter og den mediane overlevelse var på 64,6 uger (95 % CI: 50,1; 80,6). I doxorubicin-armen var der 152 dødsfald blandt i



169 patienter og en median overlevelse på 36,0 uger (95 % CI: 28,4; 45,6). Hazardratioen var 0,52 (95 % CI: 0,41; 0,66), og Kaplan-Meier-plottet fremgår af Figur 3



Figur 3. Kaplan-Meier plot for samlet overlevelse. Enheden for 'time' er uger. TPC=doxorubicin.

Medicinerådets vurdering af den samlede overlevelse

Medicinerådet vurderer, at behandling med lenvatinib + pembrolizumab medfører, at patienterne lever længere end med behandling med doxorubicin. Effektestimatet kan være lidt underestimeret, da 10 % af pMMR-patienterne i TPC-armen blev behandlet med lenvatinib + pembrolizumab efter progression.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residualer, at der er proportionale hazards (se figurer i bilag 7.4). Ansøger ekstrapolerer derfor OS-data med en samlet model.



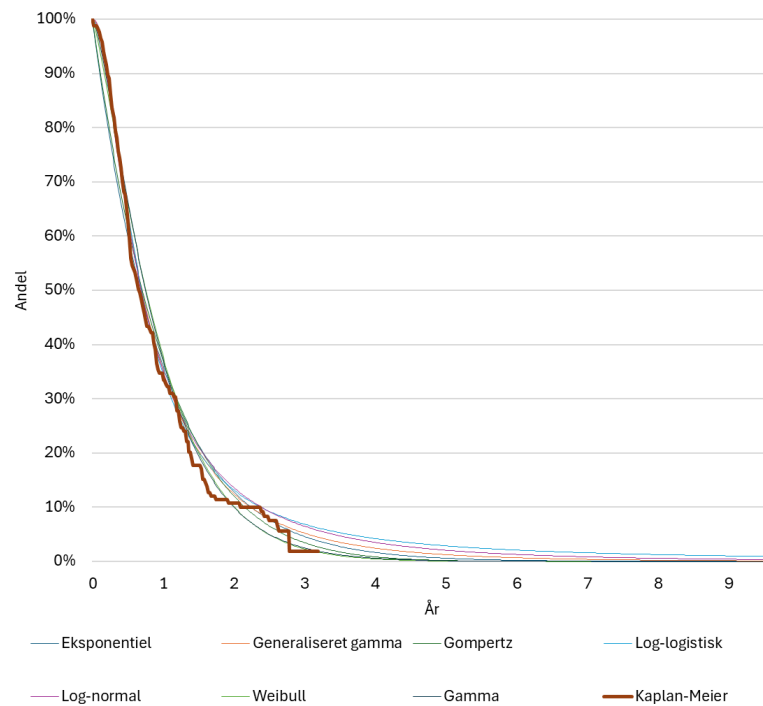
Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at ekstrapolere OS-data med en log-normal fordeling i begge behandlingsarme. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet log-normal fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz), og der er generelt kun mindre forskelle i overlevelsesraterne ved ekstrapolering med log-normal fordelingen sammenlignet med ekstrapolering med de øvrige parametriske fordelinger (max 5 % - point i forskel), se Tabel 7, Figur 4 og Figur 5.

Ved valg af log-normal fordeling er 3-års OS raten ved behandling med PLD 6 %, mens 5-års raten er 2 %. For lenvatinib + pembrolizumab er 3-års raten 17 % og 5-års raten 7 %. De modellerede OS forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 6.

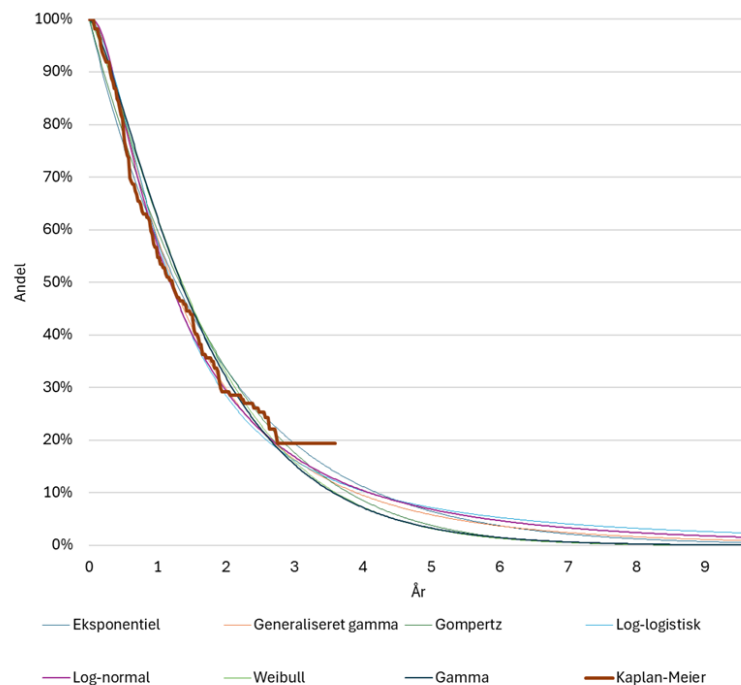
I den sundhedsøkonomise analyse anvender ansøger KM-data under observationsperioden, hvorefter de ekstrapolerede data anvendes.

Tabel 6. OS-rater på tværs af valgte fordeling for ekstrapolering og øvrige fordelinger for ekstrapolering. Ekstrapoleret med samlet model pba. proportional hazards antagelse, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

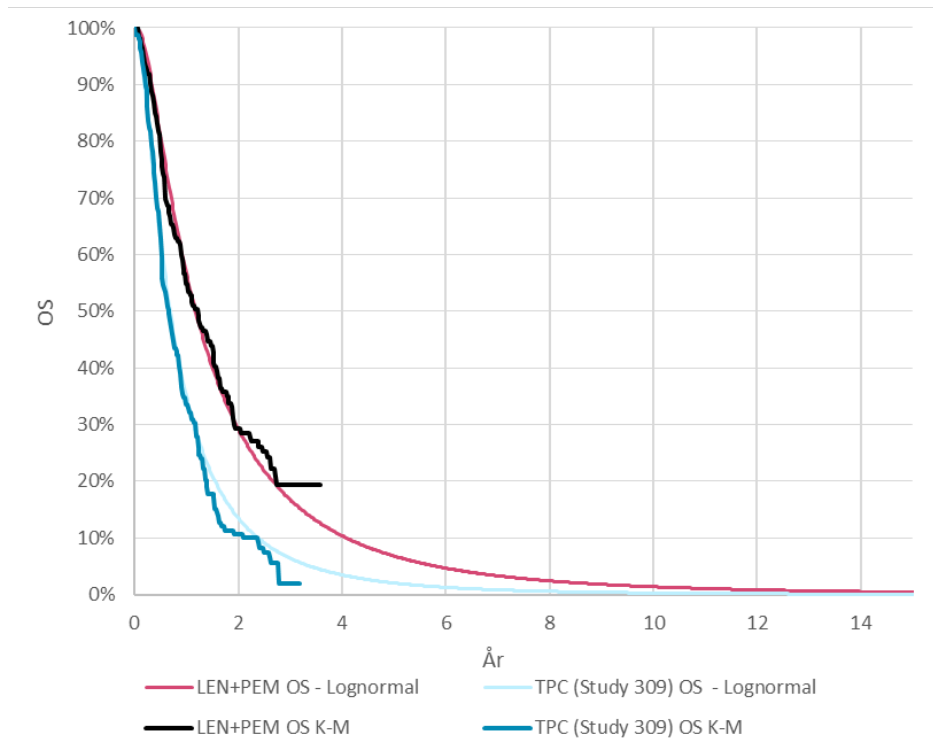
	År 1	År 3	År 5	År 10
PLD				
Log-normal fordeling	35 %	6 %	2 %	1 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	34 %	2 %	0 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	38 %	7 %	3 %	1 %
Lenvatinib + pembrolizumab				
Log-normal fordeling	57 %	17 %	7 %	1 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	57 %	15 %	3 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	62 %	19 %	7 %	2 %



Figur 4. Observeret (309/KN775-studiet) OS-kurve og ekstrapolerede OS-kurver for doxorubicin. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 5. Observeret (309/KN775-studiet) OS-kurve og ekstrapolerede OS-kurver for pembrolizumab + lenvatinib. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



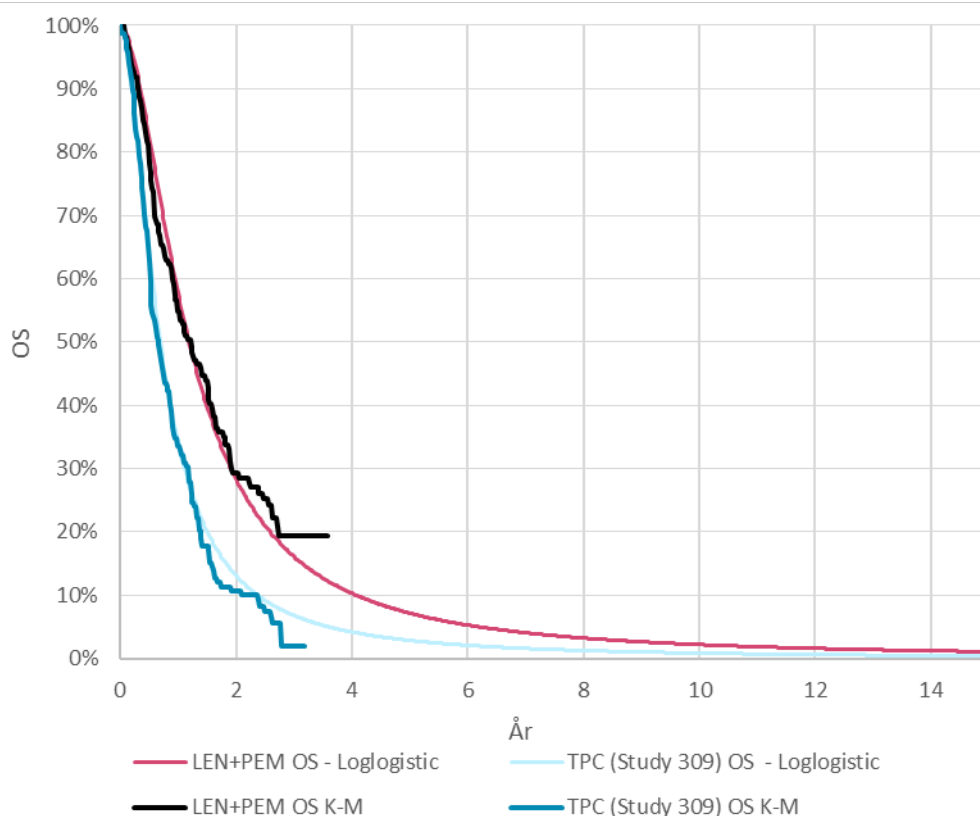
Figur 6. Ansøgers analyse: Observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede OS-kurver for hhv. lenvatinib + pembrolizumab og doxorubicin. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korregeret for baggrundsdødelighed.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse vedr. proportional hazards ikke kan afvises, og ekstrapolerer ligeledes de observerede OS-kurver med en samlet model.

Ud fra de præsenterede data og på baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis, vurderer Medicinerådet, at overlevelsesraten ved behandling med PLD ved år 3 er ca. 7 % og ved år 5 ca. 3 % svarende til den log-logistiske fordeling i Figur 5. Denne kurve er meget tæt på ansøgers valg af en log-normal fordeling. Ved anvendelse af en fælles fordeling for begge arme, da anvendes den log-logistiske fordeling også for lenvatinib + pembrolizumab, hvor 3 og 5-års raten er hhv. 17 % og 7 %.

I modsætning til ansøger anvender Medicinerådet den ekstrapolerede OS-kurve i hele modellens tidshorisont fremfor KM-kurven under observationsperioden. Denne ændring er af væsentlig betydning i slutningen af observationsperioden, hvor KM-kurven udviser et plateau, men hvor alle de parametriske fordelinger for lenvatinib+pembrolizumab forudsiger en overlevelse, der er lavere end plateauet. Medicinerådet vurderer ikke, at det er rimeligt, at KM-kurven anvendes i hele observationsperioden, da anvendelse af KM-kurven ikke tager højde for, at der er ganske få patienter til at bestemme kurvens forløb i slutningen af observationsperioden.



Figur 7. Medicinrådets analyse: Observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede OS-kurver for hhv. lenvatinib + pembrolizumab og doxorubicin. Ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

Tabel 7. Samlet overlevelse (OS) i 309/KN775-studiet, ansøgers analyse og Medicinrådets analyse. Ikke korrigeret for baggrunds dødelighed, ikke diskonteret.

	309/KN775-studiet	Ansøgers analyse (log-normal fordeling)		Medicinrådets analyse (log-logistisk fordeling)	
	Median	Gennemsnit	Median	Gennemsnit	Median
Lenvatinib + pembrolizumab	1,2 år (64,6 uger)				
Doxorubicin	0,7 år (36,0 uger)				

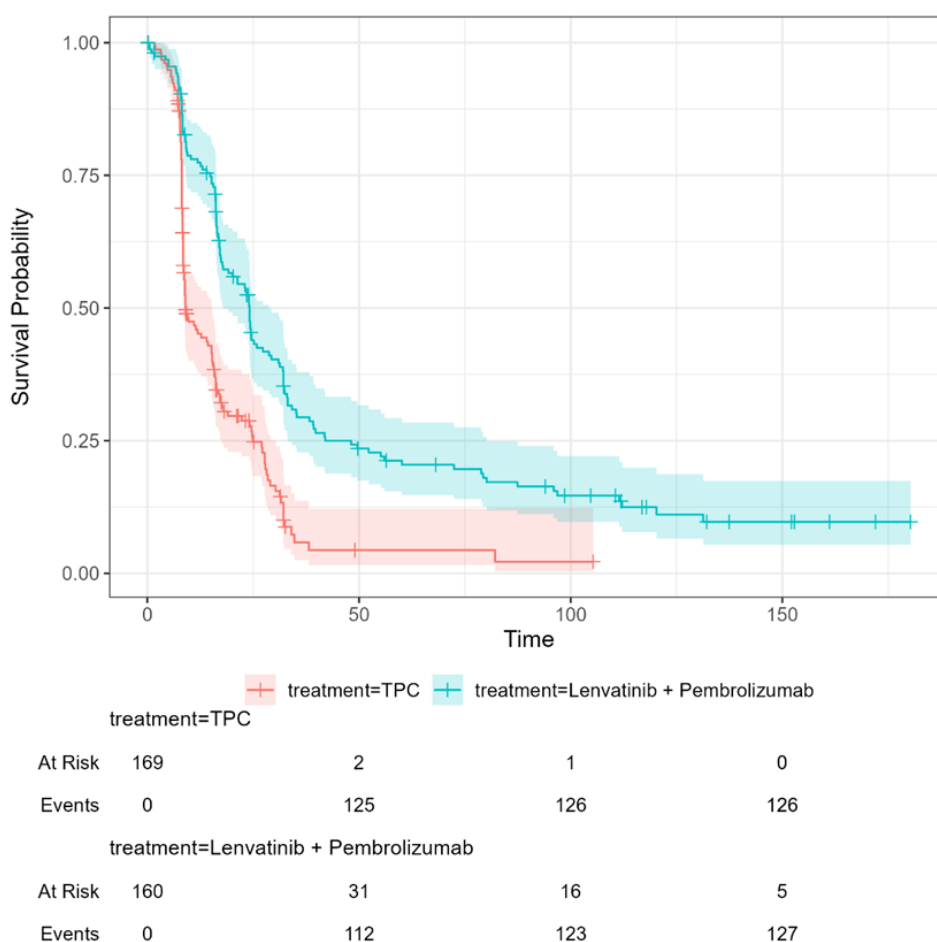
2.3.7 Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse blev evalueret blindet ved uafhængigt centralt review efter RECIST, version 1.1. I RECIST 1.1 defineres progression som mindst en 20 % stigning i summen af diametrene for targetlæsionerne. Der blev censureret som følger: En patient der oplever en hændelse (progression eller død) umiddelbart efter 2 eller flere missede sygdomsvurderinger, blive censureret ved den sidste sygdomsvurdering før de missede besøg. Derudover vil enhver deltager, der påbegynder ny kræftbehandling før dokumenteret progression, blive censureret ved den sidste sygdomsvurdering før



påbegyndelsen af den nye kræftbehandling. Deltagere, der ikke starter ny kræftbehandling og som ikke oplever en hændelse, vil blive censureret ved den sidste sygdomsvurdering. Hvis en deltager opfylder flere kriterier for censurering, vil det censureringskriterium, der opstår først, blive anvendt.

Data baserer sig på DOX-subpopulationen. I armen med lenvatinib + pembrolizumab var der 127 tilfælde af progression eller død blandt 160 patienter og den mediane progressionsfrie overlevelse var på 24,1 uger (95 % CI: 17,6; 28,7). I doxorubicin-armen var 126 tilfælde af progression eller død blandt 169 patienter og en median progressionsfri overlevelse på 9,0 uger (95 % CI: 8,6; 19,9). Hazardratioen var 0,46 (95 % CI: 0,35; 0,59), og Kaplan-Meier-plottet fremgår af Figur 9.



Figur 8. Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse. Enheden for 'time' er uger. TPC=doxorubicin.



Medicinrådets vurdering af den progressionsfri overlevelse

Behandling med lenvatinib + pembrolizumab medfører længere progressionsfri overlevelse sammenlignet med doxorubicin.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ligesom for OS, er det nødvendigt at ekstrapolere data for PFS. Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard-plot og Schoenfeld residualer, at der er proportionale hazards (se figurer i bilag 7.5). Ansøger ekstrapolerer derfor PFS-data med en samlet model.

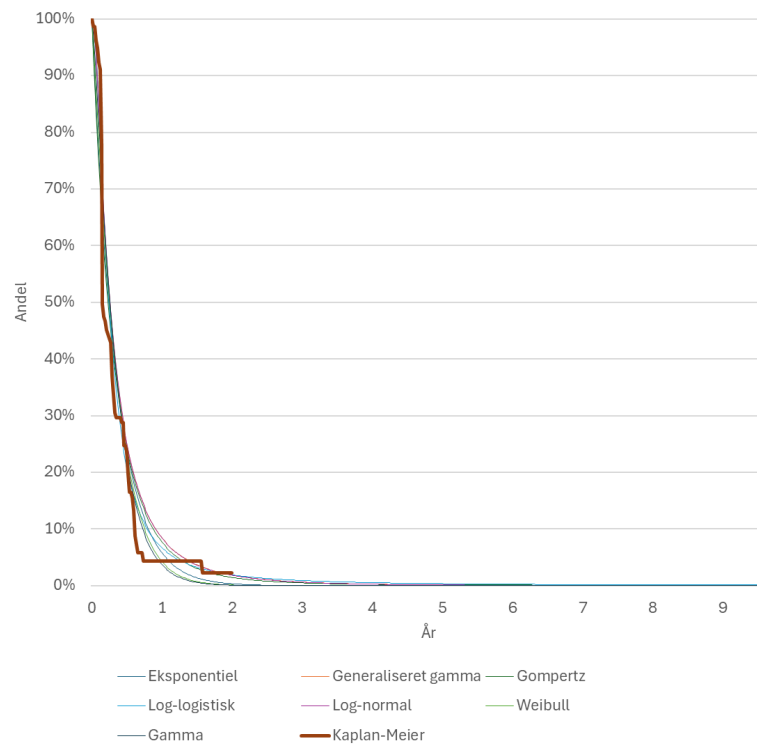
Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at ekstrapolere PFS-kurverne med en log-logistisk fordeling. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for den log-logistiske fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet den log-logistiske fordeling med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz), og der er generelt kun mindre forskelle i PFS-raterne ved ekstrapolering med den log-logistiske fordeling og ekstrapolering med de øvrige parametriske fordelinger, se Tabel 9, Figur 9 og Figur 10.

Ved valg af en log-logistisk fordeling er 1-års PFS-raten ved behandling med PLD 7 %, mens 3-års raten er 1 %. For lenvatinib + pembrolizumab er 1-års raten 19 % og 3-års raten 3 %. Ansøgers valgte kurver fremgår af Figur 11.

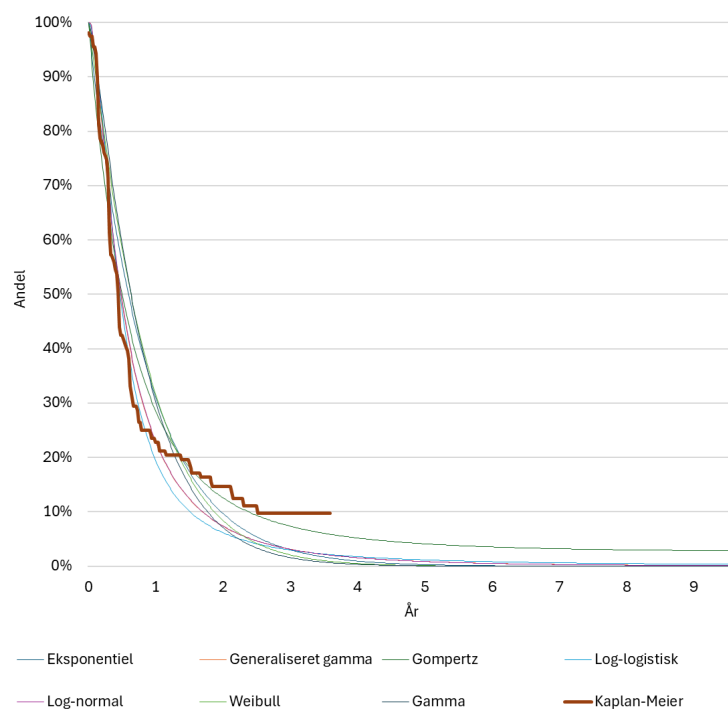
I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger Kaplan-Meier data under observationsperioden, hvorefter de ekstrapolerede data anvendes.

Tabel 8. PFS rater for den valgte fordeling for ekstrapolering samt minimum og maksimum på tværs af de 7 parametriske fordelinger. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

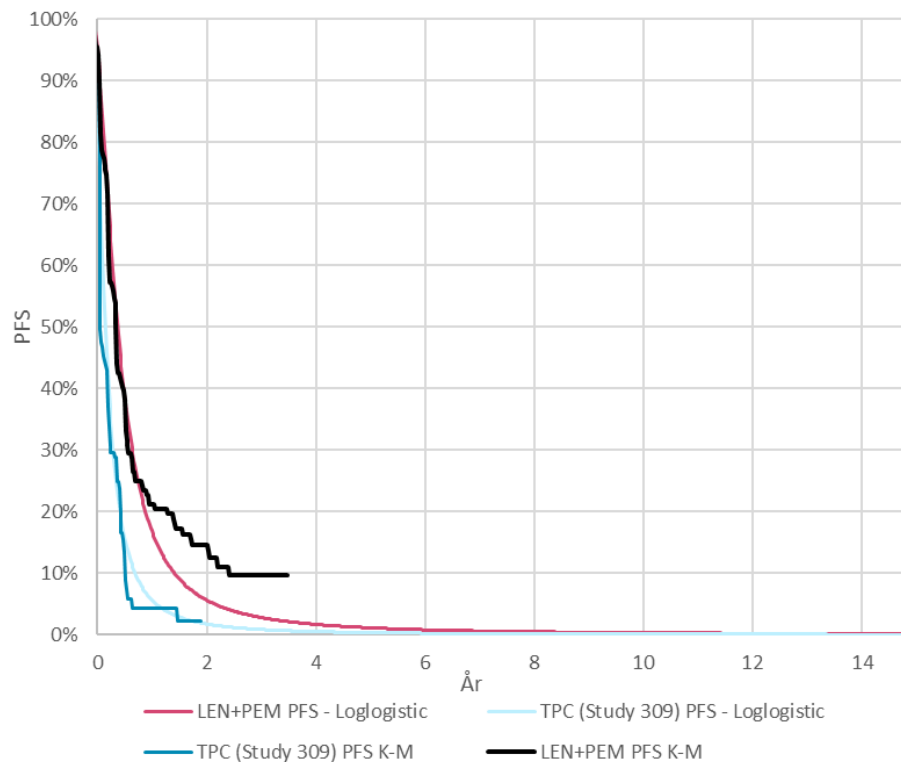
	År 1	År 3	År 5	År 10
PLD				
Log-logistisk fordeling	7 %	1 %	0 %	0 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	4 %	0 %	0 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	8 %	1 %	0 %	0 %
Lenvatinib + pembrolizumab				
Log-logistisk fordeling	19 %	3 %	1 %	0 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	19 %	0 %	0 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	32 %	7 %	4 %	3 %



Figur 9. Observeret (309/KN775-studiet) PFS-kurve og ekstrapolerede PFS-kurver for doxorubicin. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed.



Figur 10. Observeret (309/KN775-studiet) PFS-kurve og ekstrapolerede PFS-kurver for lenvatinib + pembrolizumab, Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed.



Figur 11. Ansøgers analyse: Observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede PFS-kurver for hhv. lenvatinib+pembrolizumab og doxorubicin. Ekstrapoleret med samlet model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøgers antagelse om proportional hazards er rimelig, idet det log-kumulative hazard plot (se Figur 28, bilag 7.5) viser, at kurverne krydser, og der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en ret linje i plottet af Schoenfeld residualer (se Figur 29, bilag 7.5). Det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem PFS-kurverne vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvorfor Medicinrådet anvender separate (uafhængige) modeller for ekstrapolering. De ekstrapolerede kurver ved brug af separate modeller fremgår af Figur 12 for PLD og Figur 13 for lenvatinib + pembrolizumab.

Ud fra de præsenterede data og på baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at ansøgers valg af en log-logistisk fordeling for PLD baseret på en samlet model er klinisk plausibelt (1-års rate på 7 % og 3-års rate på 1 %, Figur 9), men idet Medicinrådet anvender separate modeller, hvor PFS-kurverne ekstrapoleres uafhængigt, da skal kurverne i Figur 12 danne grundlag for valg af ekstrapolering for PLD. 1-års PFS-raterne på tværs af de parametriske fordelinger varierer mellem 1,5 % og 5,8 % i Figur 12, og her vurderer Medicinrådet, at en eksponentiel fordeling (1-års rate på 5,8 %), en Gompertz fordeling (1-års rate på 5,2 %) eller en generaliseret gammafordeling (1-års rate på 4,6 %) er de mest plausible fordelinger, idet der er flest patienter, der fortsat er progressionsfri ved år 1. Da de tre fordelinger udviser meget sammenlignelige PFS-



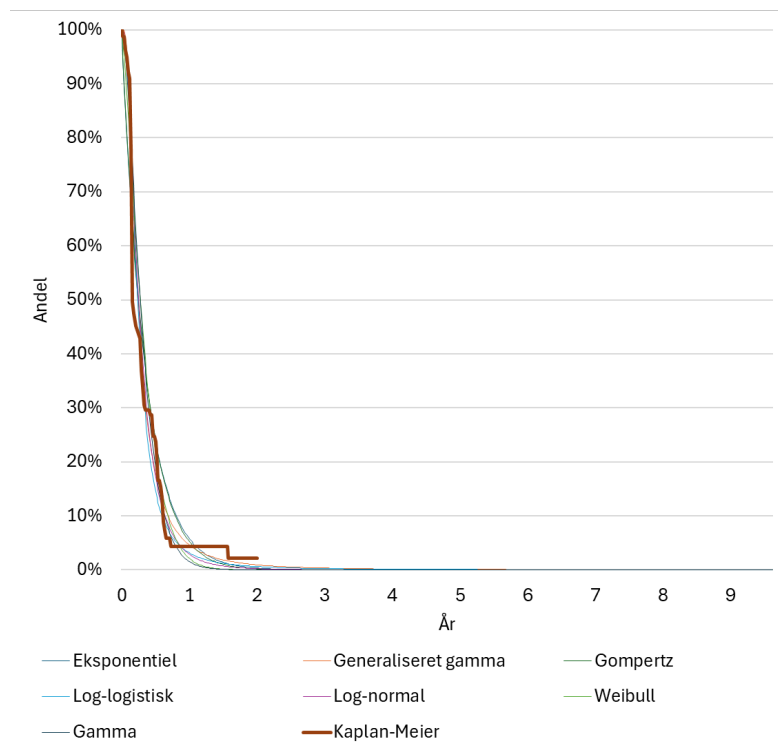
forløb og data er meget modent, anvender Medicinrådet den generaliserede gammafordeling, som har det bedste statistiske fit blandt de tre fordelinger (se Tabel 31 bilag 7.5). Medicinrådet bemærker, at alle de parametriske fordelinger udviser meget sammenlignelige PFS-forløb, hvormed valg af fordeling for PLD er af mindre betydning for analysens samlede resultat.

Figur 13 viser mulige ekstrapoleringer ved brug af separat modeller for ekstrapolering af PFS-kurven for lenvatinib + pembrolizumab. Medicinrådet vurderer ikke, at det er plausibelt, at PFS-kurven danner et plateau som ekstrapolering med en Gompertz fordeling viser, set i lyset af patienternes relativt dårlige prognose og at ingen af OS-forløbene præsenteret i Figur 5 indikerer tegn på plateaudannelse med langtidsoverlevelse. Blandt de tilbageværende fordelinger vist i Figur 13 fremgår det, at der er relativt lille variation i andel progressionsfri på tværs af fordelingerne, men den log-logistiske fordeling (1-års PFS rate på 24 % og 3-års PFS-rate på 6 %) har det bedste statistiske fit til det observerede data (se Tabel 30, bilag 7.5). Derfor vurderes den log-logistiske fordeling mest plausibel, og anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet bemærker dog, at den log-logistiske fordeling systematisk er placeret under det observerede data fra ca. år 1 til 3, men i modsætning til flere af de andre fordelinger fitter den log-logistiske fordeling det observerede data godt frem til år 1. Den generaliserede gammafordeling (1-års PFS-rate på 28 % og 3-års PFS-rate på 6 %) har det næstbedste fit, og derfor testes det i en følsomhedsanalyse, om resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er følsomt overfor brug af en PFS-kurve, hvor lidt flere er progressionsfri fra år 1 til 2.

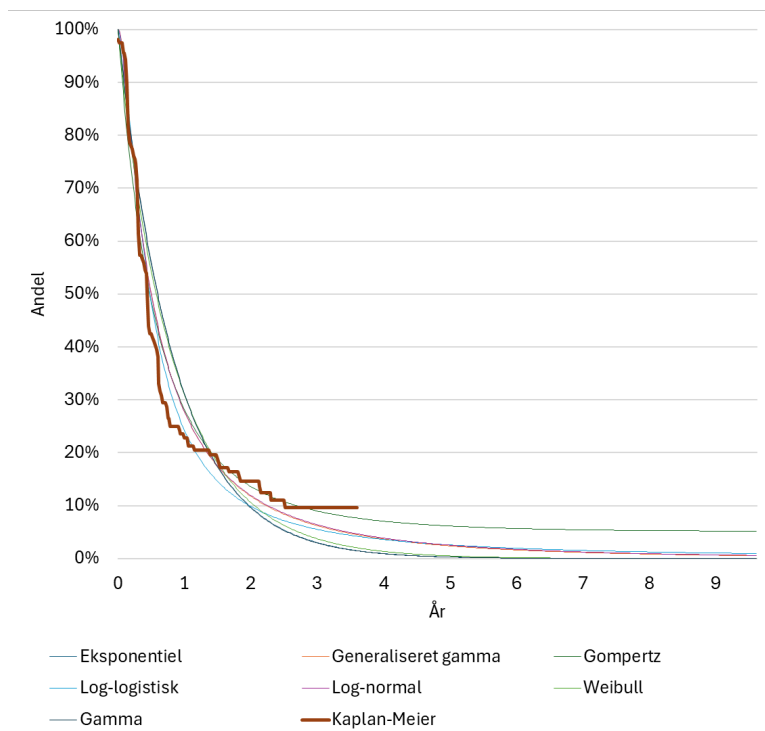
Ligesom for OS, anvender Medicinrådet det ekstrapolerede data både under og efter observationsperioden, se afsnit 2.3.6.

Tabel 9. PFS-rater for den valgte fordeling for ekstrapolering samt minimum og maksimum på tværs af de 7 parametriske fordelinger. Ekstrapoleret med separate (uafhængige) modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

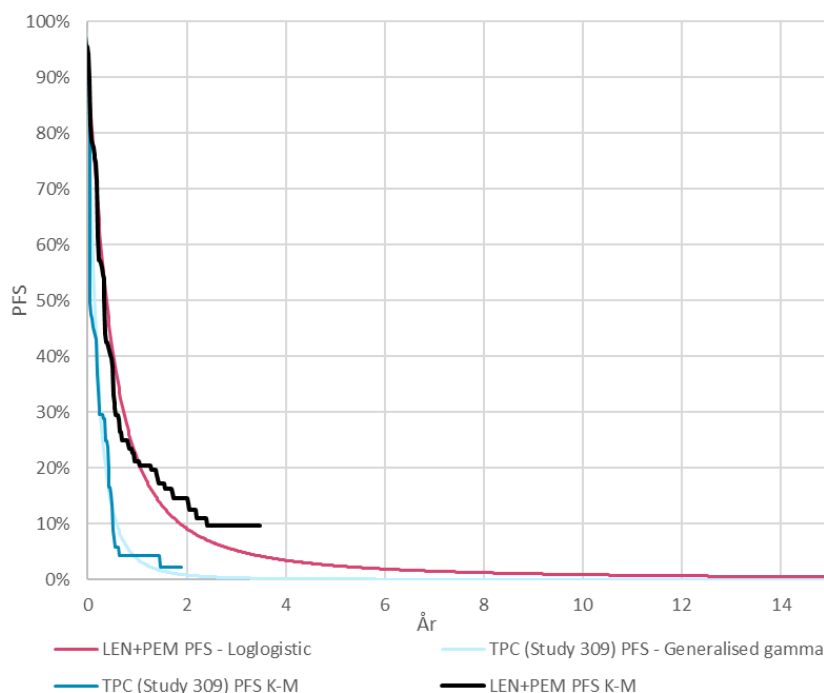
	År 1	År 3	År 5	År 10
PLD				
Generaliseret gamma	5 %	0 %	0 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	2 %	0 %	0 %	0 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	6 %	0 %	0 %	0 %
Lenvatinib + pembrolizumab				
Log-logistisk	24 %	6 %	3 %	1 %
Minimum på tværs af de parametriske fordelinger	24 %	3 %	0 %	0 %
Maksimum på tværs af de parametriske fordelinger	31 %	9 %	6 %	5 %



Figur 12. Observeret (309/KN775-studiet) PFS-kurve og ekstrapolerede PFS-kurver for doxorubicin. Ekstrapoleret med separate (uafhængige) modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 13. Observeret (309/KN775-studiet) PFS-kurve og ekstrapolerede PFS-kurver for lenvatinib + pembrolizumab. Ekstrapoleret med separate (uafhængige) modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 14. Medicinrådets analyse: Observerede (309/KN775-studiet) og ekstrapolerede PFS-kurver for hhv. lenvatinib+pembrolizumab og doxorubicin. Ekstrapoleret med separate (uafhængige) modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed.

Tabel 10. Progressionsfri overlevelse (PFS) i 309/KN775-studiet, ansøgers analyse og Medicinrådets analyse. Ikke korigeret for baggrunds dødelighed, ikke diskonteret.

309/KN775-studiet		Ansøgers analyse		Medicinrådets analyse	
		Gennemsnit	Median	Gennemsnit	Median
Lenvatinib + pembrolizumab	0,46 år				
Doxorubicin	0,17 år				

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger baserer sammenligningen af sikkerhed på DOX-subpopulationen (Tabel 12) for patienter, der har modtaget minimum en dosis af enten lenvatinib + pembrolizumab eller doxorubicin. 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), da det giver en større stikprøve (Tabel 12). For sikkerhedspopulationens behandlingsarm med lenvatinib + pembrolizumab var den mediane dosis for lenvatinib på 13,8 mg/dag, og antallet af behandlingsserier var median 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 12 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 71,9 % i armen med lenvatinib + pembrolizumab grad ≥ 3 uønskede hændelser, mens det var tilfældet for 73,8 % for doxorubicin-armen. Andelen af uønskede hændelser med fatalt udfald var sammenligneligt mellem lenvatinib + pembrolizumab (4,3 %) og doxorubicin (5,9 %). Andelen med alvorlige uønskede hændelser var 51,9 % for lenvatinib + pembrolizumab og 37,5 % for doxorubicin. I alt ophørte 16,3 % patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab med behandling på grund af uønskede hændelser, mens det var gældende for 9,4 % af patienterne i armen med doxorubicin. I bilagets Tabel 27 fremgår en oversigt over de specifikke uønskede hændelser for DOX-subpopulationen. Bivirkningsprofilerne var forskellige for de to behandlingsarme. De hyppigst forekommende uønskede hændelser for armen med lenvatinib + pembrolizumab var: hypertension (66,3 %), hypothyreose (49,4 %), diarré (49,4 %) og nedsat appetit (43,1 %). For armen med doxorubicin var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser: anæmi (55,6 %), neutropeni (43,8 %), kvalme (53,1 %) og asteni (29,4 %).

Tabel 11. 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=160) n (%)	Doxorubicin (n=160) n (%)	Lenvatinib + pembrolizumab (n=406) (%)	TPC (n=388) (%)
Alle uønskede hændelser	159 (99,4)	160 (100)	405 (99,8)	386 (99,5)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser	115 (71,9)	118 (73,8)	361 (88,9)	282 (72,7)
Alvorlige uønskede hændelser	83 (52,0)	60 (37,5)	214 (52,7)	118 (30,4)
Fatale uønskede hændelser	7 (4,3)	10 (6,3)	23 (5,7)	19 (4,9)
Uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør	26 (16,3)	15 (9,4)	134 (33)	31 (8)

* fra Makker et al [17]. TPC = *treatment of physician choice*

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Generelt blev der observeret flere uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser for behandlingsarmen med lenvatinib + pembrolizumab vs. doxorubicin. Det bemærkes, at PLD, som anvendes i dansk klinisk praksis, har en mere favorabel sikkerhedsprofil end



doxorubicin [21–23]. Sikkerhedsdata for komparatoren i 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 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 [21–23]. Overordnet betyder denne forskel i bivirkningsprofilen mellem doxorubicin og PLD, at sikkerhedsdata i 309/KN775 er underestimeret i forhold til en forventet forskel mellem lenvatinib + pembrolizumab og PLD.

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 16,3 % 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/KN775's samlede sikkerhedspopulation. Det er uklart, hvad denne forskel skyldes.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De ovenfor nævnte usikkerheder er:

- Komparator i 309/KN775-studiet og ansøgningen er doxorubicin, men PLD foretrækkes i dansk klinisk praksis. Doxorubicin og PLD betragtes som effektmæssigt ligeværdige hvorfor denne forskel er af mindre betydning for tolkning af effektdata. PLD har en bedre sikkerhedsprofil end doxorubicin hvilket



påvirker overførbareheden af sikkerhedsdata til dansk klinisk praksis, hvor den observerede forskel i 309/KN775-studiet sandsynligvis er underestimeret.

- DOX-subpopulationen, som OS- og PFS-estimerer baserer sig på, afspejler den andel af de danske patienter, som kandiderer til behandlingen i 2. linje (Figur 1). Populationen er principielt i mindre god overensstemmelse med de danske patienter, der kandiderer til behandling i 3. linje, da KEYNOTE 775 ikke inkluderede patienter, der havde fået carboplatin-genbehandling mod avanceret sygdom. Der er usikkert, om dette kunne have betydning for effekttestimaterne, men i dansk klinisk praksis er der et ønske om at behandle patienter i 3. linje med lenvatinib + pembrolizumab.
- I 309/KN775-studiet blev 10 % af pMMR-patienterne i TPC-armen behandlet med lenvatinib + pembrolizumab efter progression, hvilket isoleret set kan medføre en lille underestimering af overlevelsesgevinsten.
- Den randomiserede behandling blev opstartet for 100 % af patienterne i armen med lenvatinib + pembrolizumab, men kun 95 % af patienterne i TPC-armen, hvilket isoleret set kan bidrage til overestimerede behandlingsgevinster.
- 309/KN775-studiet var et open-label-studie, hvilket kan have indvirkning på de rapporterede data, særligt for sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet.
- Der er en usikkerhed, at der er anvendt andre censureringsregler i analysen af progressionsfri overlevelse end i overlevelsesanalysen, hvilket resulterer i færre events i analysen af progressionsfri overlevelse.



3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for tre instrumenter: EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30 fra Studie 309/KN-775, se Tabel 13.

Ved afrapporteringen af instrumenterne oplyser ansøger, at det ikke har været muligt at opgøre alle resultater og informationer vedr. dataindsamlingen på subpopulationen af patienter med pMMR-status, PFI <6 mdr. for de to behandlingsarme, hvormed nogle af de præsenterede opgørelser i indeværende afsnit opgøres for den relevante subpopulation, mens andre opgøres for alle patienter med pMMR-status (uanset PFI) eller hele ITT-populationen, se overblik i Tabel 13. For komparator er opgørelserne baseret på patienter i behandling med enten paclitaxel eller doxorubicin (TPC), og er således ikke afgrænset til DOX-subpopulationen.

Tabel 12. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Note
EQ-5D-5L og EQ-VAS	Studie 309/KN-775	Klinisk effekt og nytteværdier	Afsnit 3.1.1 og afsnit 3.2. Overblik over besvarelser omfatter alle patienter med pMMR-status. Besvarelser pr. progressionsstatus er ikke opgjort. Resultater pr. måletidspunkt og over tid vises kun for EQ-VAS (ikke EQ-5D-5L) og omfatter kun patienter med pMMR-status. Nytteværdier er beregnet på baggrund af patienter med pMMR-status, PFI<6 mdr.
EORTC QLQ-C30	Studie 309/KN-775	Klinisk effekt	Afsnit 3.1.2. Resultater omfatter alle patienter med pMMR-status.



3.1.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L og EQ VAS er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet, se afsnit 7.7 for en detaljeret beskrivelse af instrumenterne.

3.1.1.2 Dataindsamling

Målingerne blev foretaget på dag 1 i hver cyklus (hver 21. dag for lenvatinib + pembrolizumab og hver 28. dag for TPC) og på tidspunktet for behandlingsophør. Målingerne blev på måledagen foretaget før behandling og undersøgelse.

Af bilag 7.7.2 fremgår overblik over besvarelser og andel manglende besvarelser for alle måletidspunkter for hver behandlingsarm. Der er generelt flere manglende besvarelser (missings) blandt patienter i behandling med TPC relativt til lenvatinib + pembrolizumab. Dette gælder både, hvis der ses på besvarelsesandele siden randomisering og besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat er en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed. Ansøger har ikke indsendt information vedr. antal besvarelser og besvarelsesandele opdelt på progressionsstatus.

3.1.1.3 Resultater

Ansøger har ikke indsendt resultater for udviklingen i EQ-5D-5L-indexet. Resultaterne for EQ-VAS er opgjort for patienter med pMMR-status (uanset PFI).

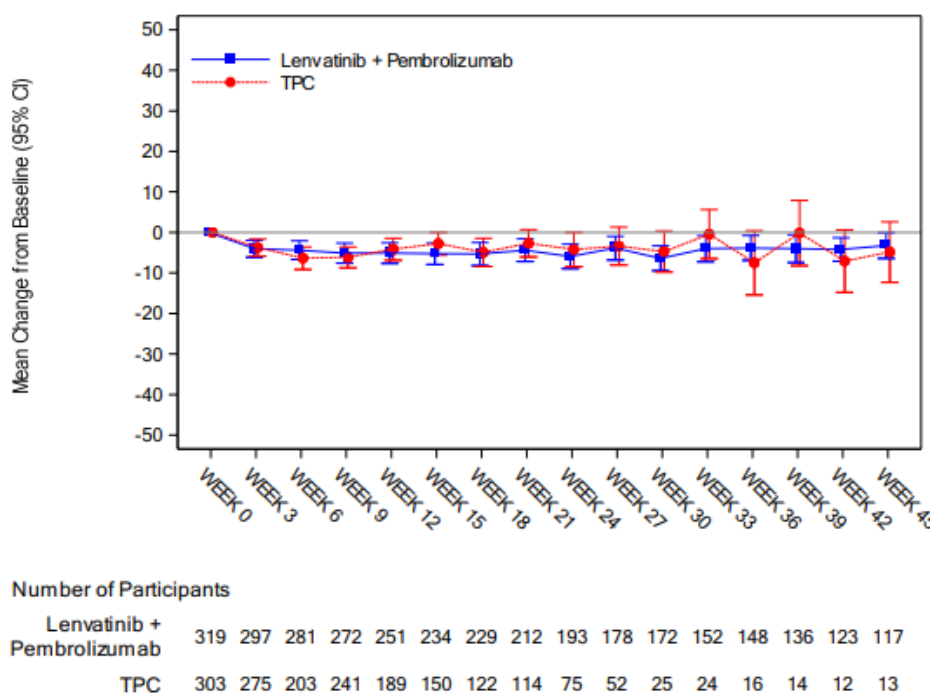
Af Tabel 14 fremgår forskelle i EQ-VAS mellem armene og mellem baseline og 12 uger for hele pMMR-populationen. Fra uge 0 til 12 ses det, at HRQoL forværres i begge arme. Forskellen på de to behandlingsarme for ændringen mellem baseline og uge 12 var 2,1 % point (95 % CI: -1,08 %; 5,20 %), og er ikke statistisk signifikant. Af Figur 15 fremgår udviklingen i EQ-VAS (gennemsnitlig ændring siden baseline) for patienter med pMMR-status over tid. Figuren viser, at HRQoL falder lidt relativt til baseline, men viser ingen relevante forskelle mellem behandlingsarmene.

Tabel 13. Deskriptiv statistik EQ-VAS, pMMR-population

Tidspunkt	Baseline	Uge 12	Ændring fra baseline til uge 12
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Least squares mean (95 % CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	74,1 (18,33)	70,2 (18,63)	-5,4 (-7,6;-3,1)
TPC	74,13 (18,61)	70,90 (19,77)	-7,4 (-9,9;-4,7)
Lenvatinib + pembrolizumab vs. TPC			2,1 (-1,1;5,2)



3.1.2 EORTC QLQ-C30



Figur 15 Resultat for EQ-5D VAS over tid, gennemsnitlig ændring fra baseline, pMMR-population

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

EORTC QLQ er et instrument specifikt udviklet til kræftpatienter bestående af 30 spørgsmål vedrørende det fysiske funktionsniveau samt det psykiske velbefindende, se afsnit 7.7.2 for en detaljeret beskrivelse af instrumentet.

3.1.2.2 Dataindsamling

Se afsnit 3.1.1.2 vedr. indsamlingstidspunkter. Ansøger har ikke opgjort antal besvarelser eller besvarelsesandele for instrumentet.

3.1.2.3 Resultater

Resultaterne for EORTC QLQ-C30 er ikke opgjort for patienter med pMMR-status, $PFI \leq 6$ mdr. I Tabel 15 fremgår forskelle i EORTC-score mellem armene og mellem baseline og 12 uger for ITT-populationen. Fra uge 0 til 12 ses det, at HRQoL forværres i begge arme. Forskellen på de to behandlingsarme for ændringen mellem baseline og uge 12 var 1,01 point (95 % CI: -2,28 %; 4,31 %), og ikke statistisk signifikant.

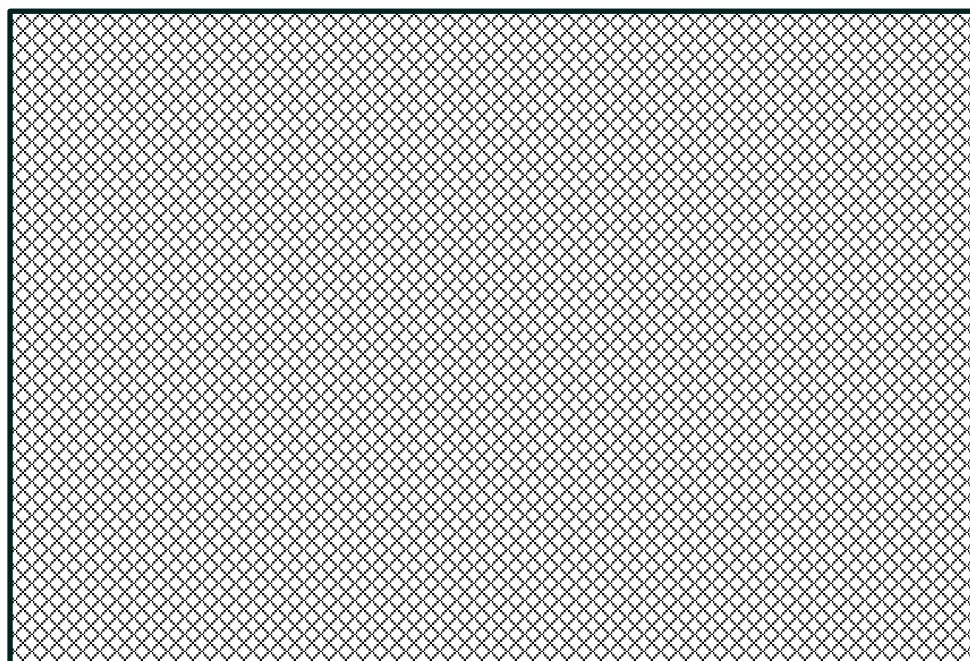
Af Figur 16 og Figur 17 fremgår udviklingen i EORTC-score over tid (gennemsnitlig ændring siden baseline) for hhv. ITT-populationen, og populationen af patienter med



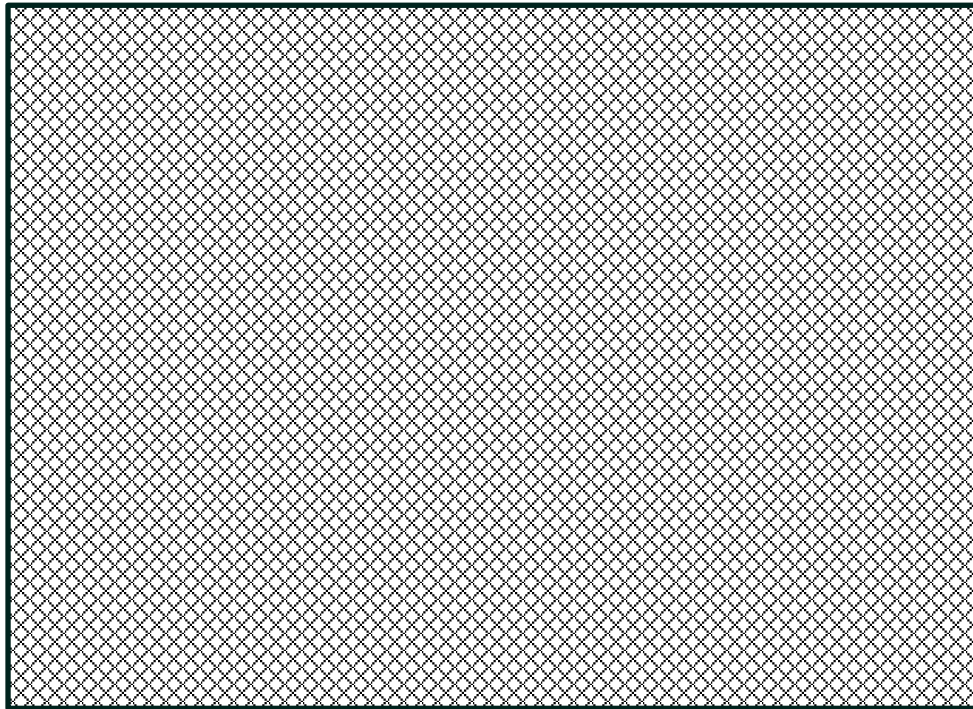
pMMR-status (uanset PFI). Begge figurer viser, at HRQoL falder relativt til baseline de første 27 uger, hvorefter, der ikke er mærkbare ændringer relativt til baseline. Figurerne viser ingen forskelle mellem behandlingsarmene, og ingen tendens til forskelle mellem ITT-populationen og pMMR-populationen.

Tabel 14. EORTC QLQ-C30 global health status ved baseline og efter 12 uger for den samlede ITT-population

Behandling	Baseline		Uge 12		Ændring fra baseline til uge 12
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)	Least squares mean (95 % CI)
Lenvatinib + pembrolizumab	370	65,74 (21,87)	310	60,56 (21,35)	-5,97 (-8,36;-3,58)
TPC	351	65,69 (22,71)	227	62,70 (21,08)	-6,98 (-9,63;-4,33)
Lenvatinib + pembrolizumab vs. TPC					1,01 (-2,28;0,55)



Figur 16. EORTC QLQ-C30 vist som gennemsnitlig ændring fra baseline 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.



Figur 17. EORTC QLQ-C30 vist som gennemsnitlig ændring fra baseline for *pMMR*-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 instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

De indsendte data er sparsomme, baseret på forskellige subpopulationer og baseret på kort opfølgningstid (maksimalt 45 uger), hvormed estimerne for helbredsrelateret livskvalitet vurderes meget usikre. Medicinrådet har anmodet ansøger om at se udviklingen i EQ-5D-5L-indexet, som danner grundlag for beregning af nytteværdier, men dette har ansøger ikke imødekommet.

Det vurderes dog ud fra de tilgængelige data, at der ikke er væsentlige forskelle i HRQoL mellem behandlingsarmene, men de indsendte data kan ikke anvendes til at analysere udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet over tid idet udviklingen i EQ-5D-5L-index ikke er indsendt.

Data for helbredsrelateret livskvalitet er ikke opgjort på baggrund af patienter, der er præselekteret til behandling med doxorubicin, men der er ikke kliniske indikationer for, at helbredsrelateret livskvalitet skulle være væsentligt forskellig på tværs af patienter, der har fået doxorubicin og paclitaxel i komparatorarmen.

3.2 Nyteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i Studie 309/KN-775 for den relevante patientpopulation (patienter præselekteret til doxorubicin, med pMMR-status, $PFI \leq 6$ mdr.), se afsnit 3.1.1.

Besvarelsene er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 15. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

3.2.1 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne *progressionsfri sygdom (PF)* og *progredieret sygdom (PD)*, se modelstruktur i afsnit 4.3. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "progression" (ja vs. nej) inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Der inkluderes i regressionen også en række kovariater, der ikke antages at variere på tværs af behandlingsarme eller sygdomsstadie (baseline EQ-5D-index score, bivirkninger grad 3-5 (ja/nej) og on/off behandling).



Ansøger antager, at manglende data er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements* (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har ikke inkluderet argumentation til at understøtte antagelsen om, at frafald (manglende data) forekommer ens på tværs af behandlingsarmene. Ansøger opstiller fire tilstande (baseret på kryds mellem bivirkninger (ja/nej) og behandling (on/off)), og beregner på baggrund af MMRM parametrene den gennemsnitlige nytteværdi for hver af de fire tilstande, hvorefter nytteværdien for et givet helbredsstadie (fx PF) beregnes som gennemsnittet på tværs af tilstandene. Dette sker under antagelse af, at det er lige sandsynligt at en patient er hhv. på behandling eller ej og har bivirkninger eller ej, og at forekomst af bivirkninger og behandling er uafhængige af hinanden. Derudover antages tid i hver af de fire helbredstilstand ens, og uafhængig af progressionsstatus.

Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige, men har ikke inkluderet resultater fra regressionsanalyser, der formelt tester denne antagelse.

3.2.2 Resultater for nytteværdier

Tabel 16. Estimerede nytteværdier for lenvatinib + pembrolizumab og PLD, pMMR PFI < 6 mdr.

Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument og præferencevægte	Præferencevægt
Progressionsfri sygdom	■	Ikke indsendt	EQ-5D-5L besvarelser fra 309/KN775-studiet	DK
Progredieret sygdom	■	Ikke indsendt	EQ-5D-5L besvarelser fra 309/KN775-studiet	DK

Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med nytteværdierne, herunder at ansøger ikke har indsendt data for udviklingen i EQ-5D-5L-indekset samt at det ikke vides, hvor mange patienter, der bidrog med EQ-5D-5L-besvarelser pr. helbredsstadie, og at ansøger ikke har beskrevet, hvorfor frafald kan antages at være sammenligneligt på tværs af behandlingsarmene.

Medicinrådet vurderer derudover, at det ikke er sandsynligt af forekomst af bivirkninger og behandlingsophør er uafhængige, og det er ikke sandsynligt, at patienterne tilbringer samme tid i hver af de fire tilstande (uanset progressionsstatus), som ansøger opstiller til beregning af nytteværdierne.

På baggrund af Medicinrådets vurdering foretages der en række deterministiske følsomhedsanalyser for at belyse, om resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er robust overfor ændringer i nytteværdierne. Dels testes niveauet for nytteværdierne ved at justere begge nytteværdier op og ned med 5 % samtidigt, og dels testes forskellen mellem nytteværdierne ved at justere nytteværdien for PD op og ned med 5 %, mens nytteværdien for PF fastholdes.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

4.1 Indsendte analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Ansøgers analyse tager udgangspunkt i data fra 309/KN775-studiet (subpopulation præselektet til doxorubicin og afgrænset til patienter med pMMR-status og PFI<6 mdr), data cut-off 1/3 2022.

Medicinerådets vurdering af ansøgers indsendte analyse

Medicinerådet anvender ansøgers indsendte analyse, men bemærker, at omkostningseffektiviteten af den nuværende standardbehandling (PLD) ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinerådet. PLD anses dog som at have været etableret dansk behandlingspraksis over en lang periode, og lægemiddelomkostningerne forbundet med PLD er relativt lave, se afsnit 4.6.1.

4.2 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 37 år. Patienterne er 63,3 år ved indtræden i modellen baseret på gennemsnitsalderen ved studiestart i 309/KN775-studiet (ikke afgrænset til patienter med pMMR-status).

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %. Ansøger anvender en cykluslængde på én uge (7 dage) og benytter *half-cycle correction*.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet justerer tidshorisonten til 15 år, idet der – baseret på de ekstrapolerede overlevelseskurver, som fremgår af Figur 7 – ikke vil være nogen patienter i live efter dette tidspunkt. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

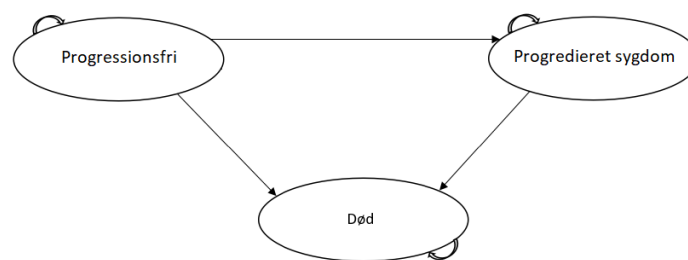
Som beskrevet i afsnit 2.3.1 vurderer Medicinerådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 73 år ved behandlingsopstart. Medicinerådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 63 år til 73 år. Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. I indeværende analyse har justering for baggrunds dødelighed ikke betydning grundet patienternes dårlige prognose. Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse er fortsat baseret på studiedata fra 309/KN775-studiet, hvor patienterne i gennemsnit var 63 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 2.3.1 forventer Medicinerådet, at den højere alder potentielt kan påvirke overførbareheden af effektdata fra 309/KN775-studiet til dansk klinisk praksis og denne usikkerhed vil fortsat være til stede i den sundhedsøkonomiske analyse efter ændring af startalderen.



4.3 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model bestående af tre helbredsstadier: progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 18.

Alle patienter starter i PF, hvorfra patienterne over tid bevæger sig til stadiet død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Fra PD kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Tid i hvert stadie estimeres ud fra ekstrapoleret PFS- og OS-data fra 309/KN775-studiet, idet opfølgningen i 309/KN775-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, se hhv. afsnit 2.3.6 og 2.3.7.

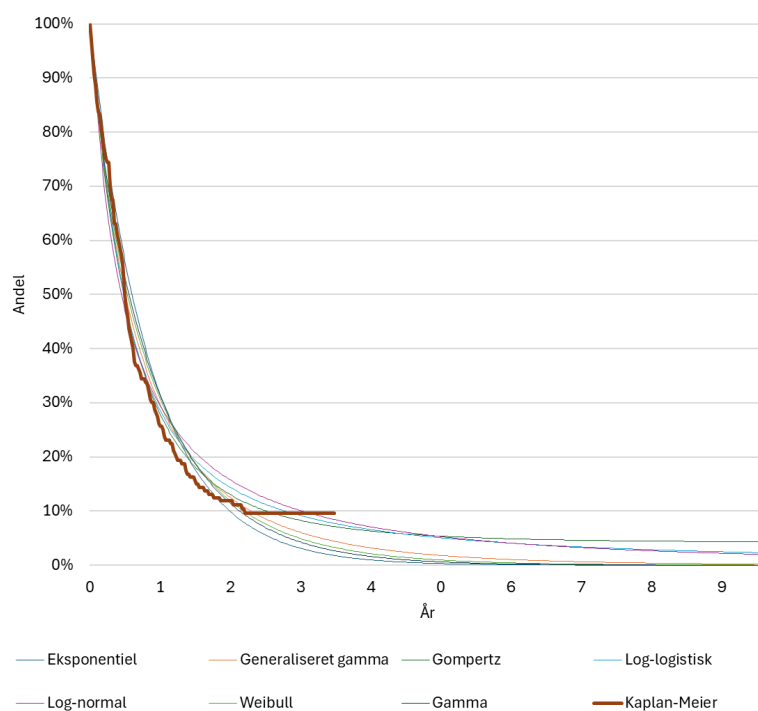


Figur 18. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model

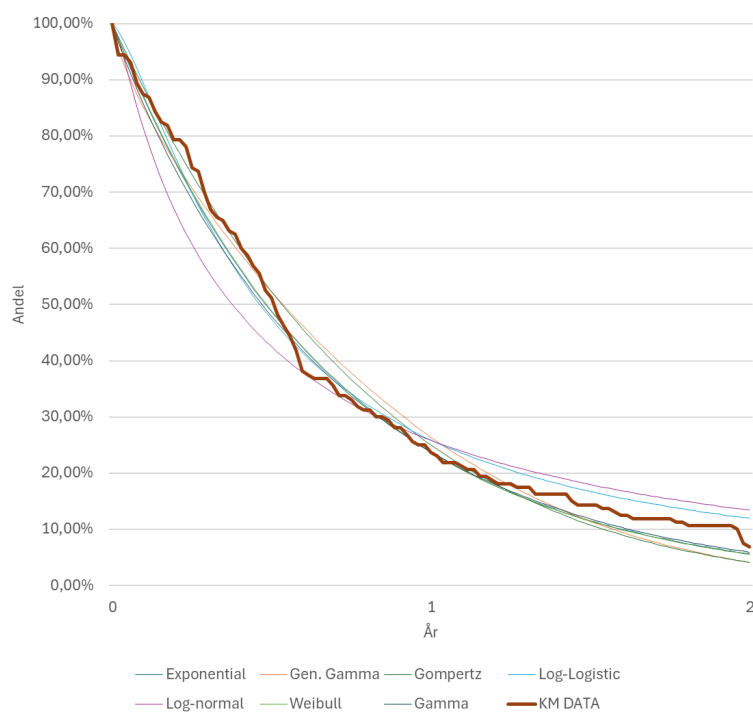
Behandlingsvarighed

Til at estimere behandlingsvarigheden for lenvatinib, pembrolizumab og PLD anvender ansøger *time on treatment* (ToT)-data fra DOX-subpopulationen i 309/KN775-studiet for hhv. lenvatinib, pembrolizumab og doxorubicin.

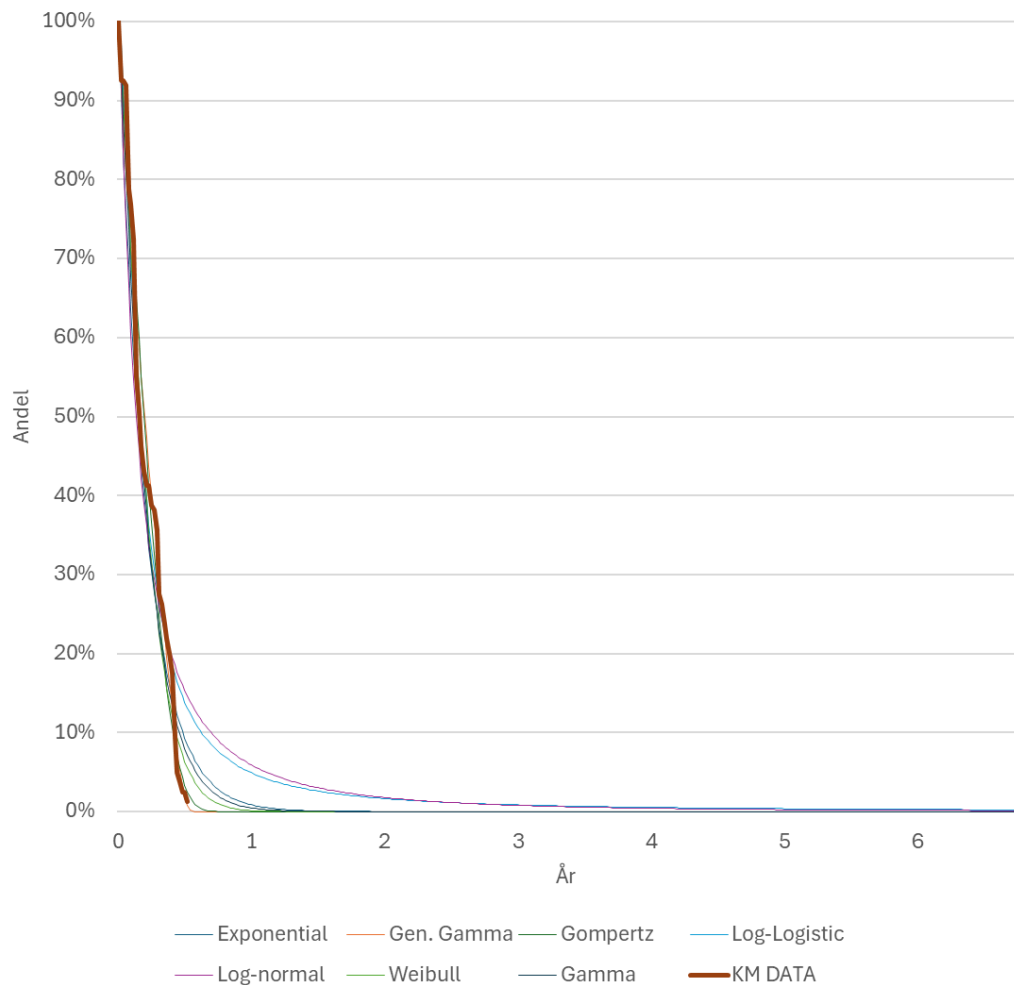
Ansøger anvender inden for observationsperioden KM-data, hvorefter der anvendes ekstrapolerede data. Ansøger anvender et behandlingsstop for pembrolizumab på 24 måneder. Observeret KM-data og ekstrapoleringsmodeller for hver af de tre lægemidler fremgår af Figur 19 til Figur 21. Ansøger begrundet ikke valg af fordeling med klinisk plausibilitet, men på baggrund af en "visuel betragtning" og statistik fit. Ansøger vælger en Gompertz fordeling for lenvatinib (bedste statistiske fit), en generaliseret gamma fordeling for pembrolizumab (bedste statistiske fit) og en generaliseret gamma fordeling for PLD (bedste statistiske fit). Det illustrerede plateau for lenvatinib i Figur 19 er baseret på få patienter.



Figur 19. Observeret og ekstrapoleret behandlingsvarighed med lenvatinib



Figur 20. Observeret og ekstrapoleret behandlingsvarighed med pembrolizumab



Figur 21. Observeret (KM-data, doxorubicin) og ekstrapoleret behandlingsvarighed for PLD

Medicinrådets vurdering af model

Ansøgers indsendte model kan danne grundlag for vurderingen.

Behandlingsvarigheder:

Ligesom for ekstrapolering af OS og PFS, anvender Medicinrådet det ekstrapolerede data for behandlingsvarighed både under og efter observationsperioden fremfor Kaplan-Meier data, se afsnit 2.3.6.

Lenvatinib

Den valgte ekstrapolering af PFS-data for lenvatinib + pembrolizumab, præsenteret i afsnit 2.3.7, viste en 3-års PFS-rate på 6 % og en 5-års PFS-rate på 3 %. 3-års-raten på tværs af de mulige ekstrapoleringer af behandlingsvarighed for lenvatinib er ml. 3 og 10 %, mens 5-års raten er mellem 1 og 5 % (Figur 19). Det er ikke klinisk plausibelt, at der behandles meget længere end frem til progression, hvormed det vurderes, at en Weibull-fordeling er det klinisk mest plausible bud på behandlingsvarigheden for lenvatinib (2-års rate på 12 %, 3-års rate på 5 %, 5-års rate på 1 %). Weibull-fordelingen er samtidig blandt de fordelinger, der har det bedste statistiske fit under



observationsperioden. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor den maksimale behandlingsvarighed sættes til 2 år, idet man i klinisk praksis forventer at meget få patienter vil få behandling mere end 2 år.

Pembrolizumab

Behandling med pembrolizumab ophører ved år 2. 2-års raten på tværs af de mulige ekstrapoleringer af behandlingsvarighed for pembrolizumab er ml. 4 og 13 %. Til sammenligning er 2-års raten for den valgte ekstrapolering af PFS-data for lenvatinib + pembrolizumab 10 %, og 2-års raten for den valgte behandlingsvarighed for lenvatinib er 12 %.

Medicinrådet vurderer, at behandlingsvarigheden med pembrolizumab vil følge men være lavere end behandlingsvarigheden for lenvatinib, idet pembrolizumab ikke dosisjusteres, men stoppes ved toxicitet. På baggrund af de mulige ekstrapoleringer og statistisk fit vurderer Medicinrådet, at behandlingsvarigheden for pembrolizumab bør ekstrapoleres med en Weibull fordeling (2-års rate på 6 %). Medicinrådet vurderer dog, at der er usikkerhed forbundet med valg af fordeling, og tester følsomheden overfor valg af fordeling i følsomhedsanalyser.

PLD

PLD gives hver 4. uge i maksimalt 6 serier, og i meget sjældne tilfælde op til 9 serier. Det betyder, at der vil være ganske få patienter i behandling efter 6 måneder, og der vil ikke være patienter i behandling efter 9 måneder. Medicinrådet vurderer, at en generaliseret gamma fordeling er en passende fordeling baseret på klinisk plausibilitet (3 % i behandling længere end 6 mdr. og 0 % i behandling efter 9 mdr.) og statistisk fit (bedste fit). Dette er det samme som ansøgers valg.

4.4 Omkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger (administration og monitorering), omkostninger til håndtering af bivirkninger, efterfølgende behandling, patientomkostninger og omkostninger til MSI-test. Testomkostninger ekskluderes i Medicinrådets analyse, idet test allerede er standard i dansk klinisk praksis.

4.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger baserer lægemiddelomkostningerne for lenvatinib på et vægtet gennemsnit på tværs af de to pakninger for lenvatinib (4 mg og 10 mg), hvor fordelingen af dosis udleveret i 309/KN775-studiet er anvendt som grundlag for beregningen. I 309/KN775-studiet var den gennemsnitlige dosis 11,9 mg. Ansøger har ikke kunne oplyse om, hvorvidt dosisfordelingen indeholder eventuelt spild ved udlevering af hele pakninger, hvor ikke alle tabletter anvendes. Hvis dosisfordelingen alene er baseret på tabletter, der forventes at være indtaget, og ikke på tabletter der er udleveret, da indeholder dosisfordelingen ikke evt. lægemiddelspild.



For hhv. pembrolizumab (vægtbaseret 2 mg/kg hver 3. uge de første 3 mdr. og derefter 4 mg/kg hver 6. uge) og PLD (BSA-baseret 40 mg/m² hver 4. uge) anvender ansøger et estimat for patienternes gennemsnitlige kropsvægt på 68,90 kg og BSA på 1,73 fra 309/KN775-studiet. For pembrolizumab anvender ansøger en RDI på [REDACTED] og for PLD en RDI på 99 %. Ansøger antager, at der ikke kan deles hætteglas, og inkluderer derfor lægemiddelspild i lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab og PLD.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Doseringen af lenvatinib i 309/KN775 forventes at være overførbart til pMMR-patienter med PFI<6 mdr. i dansk klinisk praksis, hvormed ansøgers datagrundlag for dosering vurderes retvisende. Der er usikkerhed forbundet med, om dosisfordelingen for lenvatinib indeholder lægemiddelspild, og derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor den gennemsnitlige dosis på 11,9 mg rundes op til nærmeste hele pakningskombination, dvs. 14 mg hvor én 10 mg pakning anvendes og én 4 mg pakning anvendes.

Jf. afsnit 2.3.2 anvender Medicinrådet for pembrolizumab en RDI på 100 %, da pembrolizumab ikke dosisreduceres. Kropsvægt fra 309/KN775-studiet forventes overførbart til dansk klinisk praksis.

Jf. afsnit 2.3.3 anvender Medicinrådet for PLD en RDI på 90 %, der dækker dosisreduktion men ikke pausering, da behandling med PLD ikke forventes pauseret.

Medicinrådet inkluderer ikke lægemiddelspild for pembrolizumab og PLD, da der i dansk klinisk praksis kan deles hætteglas for disse lægemidler.

Tabel 17. Lægemiddelpriser i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg	4 ml	[REDACTED]	Amgros
Lenvatinib (Lenvima)	4 mg	30 stk.	[REDACTED]	Amgros
	10 mg	30 stk.	[REDACTED]	Amgros
Peglyeret liposomal doxorubicin (Caelyx)	2 mg/ml	10 ml	[REDACTED]	Amgros

4.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

For lægemidler, der administreres intravenøst (pembrolizumab og PLD) anvender ansøger en DRG takst for ambulant besøg på 1.314 DKK (DRG 2024 13MA98), der tilskrives behandling hver 3. uge for pembrolizumab og hver 4. uge for PLD.



Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne tilses af en sygeplejerske og en onkolog én gang månedligt før progression og hver 3. måned efter progression. Derudover foretages blodprøver 1 gang månedligt (før progression), CT-scanning hver 2. måned (før progression) og besøg ved almen læge hver 2. måned (både før og efter progression).

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostningerne

Af Tabel 18 fremgår Medicinrådets antagelser vedr. ressourceforbrug og enhedsomkostninger forbundet med administration og monitorering

Administration

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i dansk klinisk praksis vil blive doseret hver 3. uge de første tre måneder efter behandlingsopstart, hvorefter doseringen vil overgå til hver 6. uge, og derfor anvendes disse antagelser i Medicinrådets analyse.

Monitorering

Medicinrådet forventer, at der vil være hyppigere kontrolbesøg ved en onkolog de første tre måneder efter behandlingsopstart uanset behandlingsarm, hvorefter kontrolbesøgene vil forekomme hver 3. måned. I Medicinrådets analyse anvendes en frekvens på hver 3. måned over hele forløbet, da en hyppigere kontrol de første tre måneder ikke vil have en væsentlig betydning for de inkrementelle omkostninger.

Frekvensen for CT-skanning forventes at være hver 3. måned fremfor hver 2. måned, og tillægges både før og efter progression i Medicinrådets analyse.

Medicinrådet bemærker, at der vil være ekstra blodprøver, telefonkonsultationer og vurdering af hypertensionsdagbøger forbundet med behandling med lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med PLD. Ligeledes vil der være behov for besøg ved egen læge for regulering af blodtryk ved behandling med lenvatinib. Det vurderes samlet set, at dette ressourceforbrug ikke vil have en væsentlig betydning for de inkrementelle omkostninger, hvorfor Medicinrådet ikke inkluderer dette ressourceforbrug.

Tabel 18. Medicinrådet antagelser vedr. månedlige frekvenser og omkostninger for administration og monitorering

Ydelse	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Intravenøs administration	Hver 3. uge første 3 mdr., derefter hver 6. uge for pembrolizumab 1.314	DRG 2024: 13MA98
	Hver 4. uge for PLD	



Ydelse	Frekvens		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	pr. måned PF-stadie	pr. måned, PD-stadie		
Kontrolbesøg ved onkolog	0,3 (hver 3. måned)	0,3	2.136	DRG 2024: 17MA98
CT-scanning	0,3	0,3	2.585	DRG 2024: 30PR06

4.4.3 Uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af grad ≥ 3 uønskede hændelser fra 309/KN775-studiet (DOX-subpopulation). Bivirkningsfrekvenserne fremgår af Tabel 28, Afsnit 7.2. Ansøger anvender 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 bivirkningerne. 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 de inkrementelle omkostninger at op- eller nedjustere frekvenser og enhedsomkostninger, der er forbundet med bivirkningerne.

4.4.4 Efterfølgende behandling

Ved progression tilbydes en andel af patienterne en efterfølgende behandlingslinje. Ansøger antager, at 53 % af patienterne, der progredierer på behandling med lenvatinib + pembrolizumab, vil modtage efterfølgende behandling (1,64 efterfølgende linjer), mens dette gælder 69 % af patienterne på behandling med PLD (1,56 efterfølgende linjer). Dette er baseret på 309/KN775-studiet.

Ansøger antager på baggrund af input fra kliniske eksperter, at 50 % af patienterne vil modtage PLD og 50 % vil modtage paclitaxel som efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis uanset om patienterne er behandlet med lenvatinib + pembrolizumab eller PLD inden. Behandlingsvarighederne for PLD og paclitaxel er baseret på 309/KN775-studiet.



Tabel 19. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Lenvatinib+pembrolizumab	PLD	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
PLD (40 mg/m ² hver 4. uge)	50 %	50 %	83,6 dage	100 %
Paclitaxel (175 mg/m ²) hver 3. uge	50 %	50 %	88,9 dage	100 %

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med PLD er høj. Medicinrådet foretager derfor en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter, der opstarter behandling med PLD, nedjusteres til at være identisk med andelen for lenvatinib + pembrolizumab (fra 69 % til 52 %), se afsnit 4.6.2.

Øvrige antagelser vedr. efterfølgende behandling vurderes retvisende for dansk klinisk praksis.

Trods ansøger beskriver, at PLD skal anvendes som efterfølgende behandling, anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse doxorubicin. Medicinrådet ændrer dette til PLD.

Tabel 20. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pegylet liposomal doxorubicin (Caelyx)	2 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	16,7 ml	■	Amgros
		50 ml	■	

4.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger på baggrund af ansøgers antagelser for administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, jf. afsnit 0. Ansøger antager, at patienten bruger 1 time pr. onkologbesøg før progression og 0,5 time efter progression, 3 timer pr. administrationsbesøg og 4 timer ved behandling af 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 dansk klinisk praksis vurderes patienttiden ved administration af pembrolizumab at vare en time, mens administration af PLD varer to timer, hvorfor der i Medicinrådets analyse justeres fra tre timer til henholdsvis en og to timer. Ansøgers øvrige antagelser anvendes.

4.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget en række ændringer i ansøgers analyse, se Tabel 21.

Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	36 år	15 år	Afsnit 4.2
Alder	63 år	73 år	Afsnit 4.2
Ekstrapolering indenfor observationsperioden	KM data indenfor observationsperioden for PFS, OS, ToT	Parametrisk ekstrapoleringsmodel under observationsperioden for PFS, OS, ToT	Afsnit 2.3.6
Valg af ekstrapolering for OS-kurver	PLD og lenvatinib+pembrolizumab: Log-normal	PLD og lenvatinib+pembrolizumab: Log-logistisk	Afsnit 2.3.6
Valg af ekstrapolering for PFS-kurver	PLD og lenvatinib+pembrolizumab: Log-logistisk Samlet model	PLD: Generaliseret gamma lenvatinib+pembrolizumab: Log-logistisk Separate (uafhængige) modeller	Afsnit 2.3.7



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Valg af ekstrapoleringer for behandlingsvarighed	Lenvatinib: KM data indenfor observationsperioden, Gompertz efter observationsperioden Pembrolizumab: KM-data da KM-data haves frem til behandlingsstop ved år 2 PLD: KM-data indenfor observationsperioden, Generaliseret gamma efter observationsperioden	Lenvatinib: Weibull Pembrolizumab: Weibull PLD: Generaliseret gamma	
Dosisreduktion PLD	99 % Antager at RDI omfatter både dosering og pausering således at også administrationsomkostningerne påvirkes af RDI	90 % Kun dosisreduktion, ikke pausering (dvs. ikke pausering af administrationer)	
Dosering af pembrolizumab	RDI: [REDACTED]	RDI: 100 %	
Efterfølgende behandling	50 % Doxorubicin, 50 % paclitaxel	50 % PLD, 50 % paclitaxel	
Hospitalsomkostninger			Se afsnit 4.4.2
Patientomkostninger			Se afsnit 4.4.5
MSI-testomkostninger	Inkluderes	Ekskluderes	Se afsnit 4.4

4.6 Resultater

4.6.1 Resultat af Medicinerådets analyse

I Medicinerådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til [REDACTED] QALY ([REDACTED] leveår), 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. 490.000 DKK, mens ICER er ca. 990.000 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for lenvatinib + pembrolizumab. 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 lenvatinib + pembrolizumab har en positiv effekt på patienternes overlevelse.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede tal

	Lenvatinib + pembrolizumab	PLD	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	10.228	4.037	6.192
Monitoreringsomkostninger	33.611	20.726	12.885
Bivirkningsomkostninger	1.172	2.526	-1.354
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	8.155	8.461	-306
Totale omkostninger	■	■	■
Leveår PF	■	■	■
Leveår PD	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
QALYs PF	■	■	■
QALYs PD	■	■	■
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 717.914 DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: ■ DKK	
		Beregnet med AIP: 989.271 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■ DKK	



4.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 23. Resultatet er mest følsomt overfor ændringer i dosering af lenvatinib, herunder behandlingsstop med lenvatinib efter 2 års behandling (- ca. ■■■■■ DKK til ICERen) og anvendelse af en højere gennemsnitlig dosis på 14 mg fremfor 11,9 mg (+ ca. ■■■■■ til ICERen). Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet er relativt robust overfor andre valg af ekstrapolering for progressionsfri overlevelse og behandlingsvarighed for lenvatinib samt ændringer i nytteværdier.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK))
Resultatet af hovedanalyse			■■■■■	■■■■■	■■■■■
Valg af PFS kurve for lenvatinib+ pembrolizumab	Ekstrapolerings kurve med en højere andel progressionsfri i år 1 til 2. Generaliseret gamma fremfor log-logistisk	Usikkerhed om andel progressionsfri	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Nytteværdier	Mindre fald mellem PF og PD, PD sættes 5 % op (PF er 0,74 mens PD justeres fra 0,70 til 0,73)	Usikkerhed om størrelse af fald i helbredsrelateret livskvalitet ved progression, se afsnit 3.2.2	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■
Nytteværdier	Større fald mellem PF og PD, PD sættes 5 % ned (PF er 0,74 mens PD justeres fra 0,70 til 0,66)	Usikkerhed om størrelse af fald i helbredsrelateret livskvalitet ved progression, se afsnit 3.2.2	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Nytteværdier generelt lavere	PF og PD sættes 5 % ned (PF fra 0,74 til 0,71)	Usikkerhed om niveau for helbredsrelateret livskvalitet, se afsnit 3.2.2	■■■■■	■■■■■	■■■■■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK))
	PD fra 0,70 til 0,66)				
Nytteværdier generelt højere	PF og PD sættes 5 % op (PF fra 0,74 til 0,78 PD fra 0,70 til 0,73)	Usikkerhed om niveau for helbredsrelateret livskvalitet, se afsnit 3.2.2	■	■	■
Dosering af lenvatinib, inkl. spild	14 mg fremfor 11,9 mg	Hele pakninger anvendes, da usikkerhed omkring om den gennemsnitlige dosering på 11,9 mg indeholder eventuelt lægemiddelspil	■	■	■
Behandlingsvarighed for lenvatinib	Behandlingsstop ved år 2	Få patienter vil modtage behandling efter 2 år i dansk klinisk praksis, se afsnit 4.3	■	■	■
Behandlingsvarighed for pembrolizumab	Log-logistisk fordeling for ToT fremfor Weibull	Usikkerhed om valg af fordeling, se afsnit 4.3	■	■	■
Behandlingsvarighed for pembrolizumab	Generaliseret gamma fordeling for ToT fremfor Weibull	Usikkerhed om valg af fordeling, se afsnit 4.3	■	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK))
Andel patienter, der modtager efterfølgende behandling ved progression	PLD andel sættes lig lenvatinib+pembrolizumab, dvs. PLD reduceres fra 69 % til 52 %	Usikkerhed om andel i efterfølgende behandling, se afsnit 4.4.4	■	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

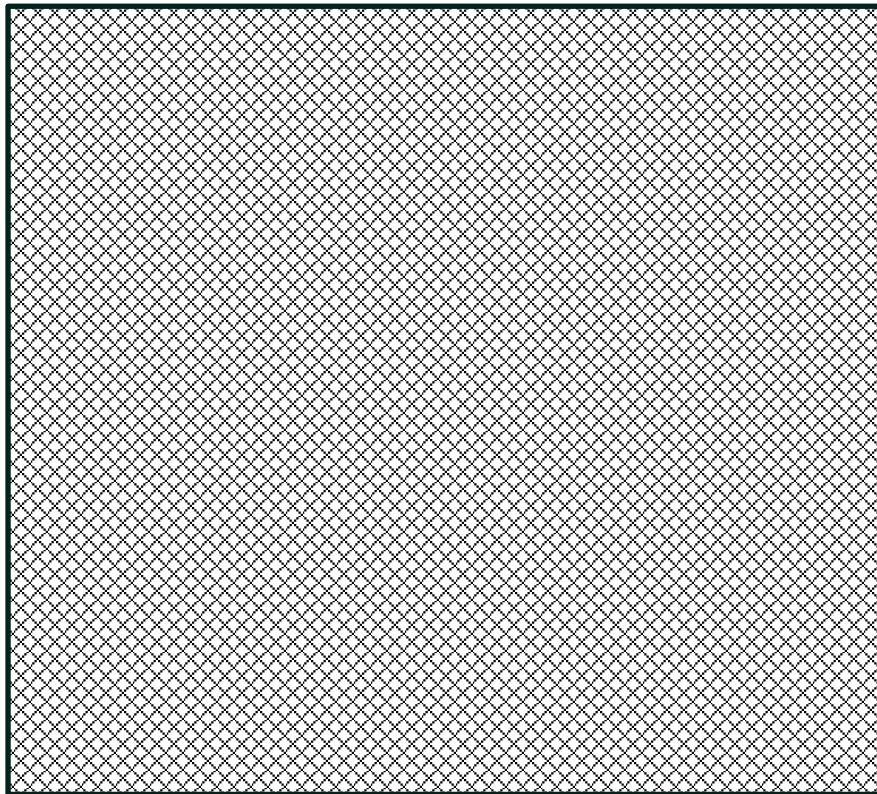
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, 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 de centrale parametre for de valgte ekstrapoleringsmodeller, nytteværdier, ressourceforbrug og dosering.

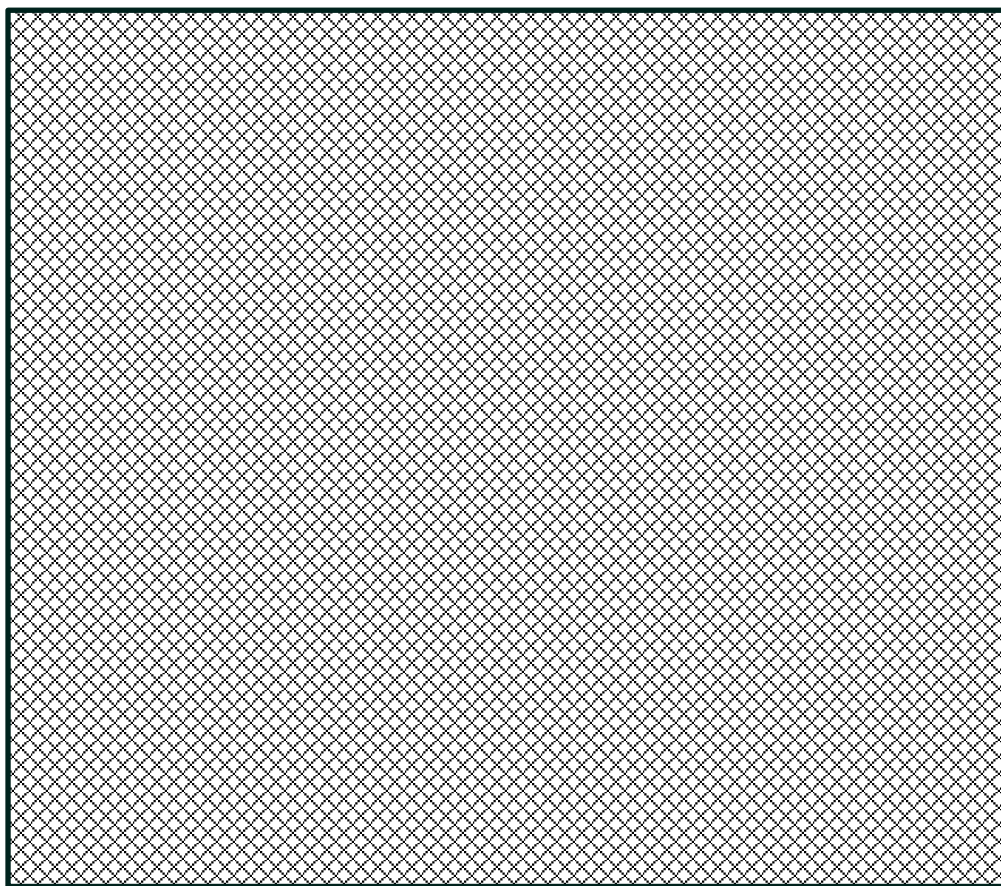
Resultaterne af PSA'en fremgår af [Figur 22](#). [Figur 23](#) præsenterer sandsynligheden for at lenvatinib + pembrolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed baseret på resultatet af PSA'en.

Skyen i [Figur 22](#) viser, at der er usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger, hvor QALY-gevinsten varierer mellem ca. ■ og ■ QALYs på tværs af simuleringerne, mens de inkrementelle omkostninger varierer mellem ■ og ■ DKK.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at den probabilistiske analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som f.eks. valg af ekstrapoleringsmodel. I indeværende analyse vurderes det dog, at der ikke er store strukturelle usikkerheder til stede.



Figur 22. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lenvatinib i kombination med pembrolizumab og PLD



Figur 23. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lenvatinib i kombination med pembrolizumab er omkostningseffektiv

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 39-41 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med lenvatinib + pembrolizumab, specifikt 39 patienter i år 1, 40 patienter i år 2 og 3 samt 41 patienter i år 4 og 5. Ansøger antager et markedsoptag, der sker gradvist med hhv. 25 %, 40 %, 60 %, 70 % og 80 % fra år 1 til år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, jf. afsnit 1.4, at der er ca. 50 patienter pr. år, der forventes at være kandidater til behandling med lenvatinib + pembrolizumab. Medicinrådet bemærker dog, at der er usikkerhed omkring det forventede patientantal. Markedsoptaget forventes 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. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Lenvatinib + pembrolizumab	25	38	38	38	38
PLD	25	12	12	12	12
Anbefales ikke					
Lenvatinib + pembrolizumab	0	0	0	0	0
PLD	50	50	50	50	50

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet 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. 18,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2019/2020. 2021.
2. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *International Journal of Oncology*. 2015;47(4):1189–202.
3. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 1. Indledning. 2016;(3. udgave):1–7.
4. 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.
5. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer - Danmark Livmoder. 2017.
6. 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.
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. *Journal of Oncology*. 2020;2020.
8. De Felice F, Marchetti C, Tombolini V, Panici PB. Immune check-point in endometrial cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(8):910–6.
9. 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 (New York, NY)*. 2017;357(6349):409–13.
10. 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.
11. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 5. Onkologisk behandling. 2019;(4. udgave):1–20.
12. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2018;29(1):1–10.



13. SORBE B, ANDERSSON H, BOMAN K, ROSENBERG P, KALLING M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel long-term follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008;18(4):803–8.
14. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(20):4048–53.
15. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(9).
16. 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. *Gynecologic Oncology Reports*. 2019;28.
17. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(5):437–48.
18. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):711–8.
19. 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. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2017;5(1):1–9.
20. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(3):440–9.
21. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(2):348–54.



22. Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS, Campos SM, Gordon AN, Markman M, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(1):10–8.
23. 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. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(2):219–24.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Forperson

Trine Zeeberg Iversen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi samt udpeget som
fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk
Onkologi

Medlemmer

Anne Krejbjerg Motavaf
Afdelingslæge

Jacob Christian Lindegaard
Overlæge

Trine Lembrecht Jørgensen
(næstforperson)
Overlæge

Dejan Labudovic
Afdelingslæge

Hanne Mathiesen
Afdelingslæge

Henrik Horwitz
Afdelingslæge

Dorthe Long
Farmaceut

Gitte Plambek
Patient/patientrepræsentant

Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Danske Patienter

Danske Patienter



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	23. april 2025	Revurdering på baggrund af nye data for subgruppen af patienter med pMMR status fra det underliggende kliniske studie samt ny pris på lenvatinib.
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 ITT Patientpopulation

Tabel 26. Patientkarakteristika for ITT-populationen præsenteret i Tabel 1 fra publikationen af Makker et al[17].

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of All the Trial Patients at Baseline.*		
Characteristic	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N = 411)	Chemotherapy (N = 416)
Age		
Median (range) — yr	64 (30–82)	65 (35–86)
<65 yr — no. (%)	206 (50.1)	204 (49.0)
Race — no. (%)†		
White	261 (63.5)	246 (59.1)
Black	17 (4.1)	14 (3.4)
Asian	85 (20.7)	92 (22.1)
Geographic region — no. (%)‡		
Region 1	234 (56.9)	240 (57.7)
Region 2	177 (43.1)	176 (42.3)
MMR status — no. (%)		
pMMR	346 (84.2)	351 (84.4)
dMMR	65 (15.8)	65 (15.6)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	246 (59.9)	241 (57.9)
1	164 (39.9)	175 (42.1)
History of pelvic irradiation — no. (%)	174 (42.3)	186 (44.7)
Histologic features at initial diagnosis — no. (%)¶		
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.



8.2 Sikkerhed

Tabel 27. Patienternes 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.

Adverse events	LEN+PEM (N=160)		TPC (pre-assigned to DOX) (N=160)	
	Number of patients with adverse events	Number of adverse events	Number of patients with adverse events	Number of adverse events
Adverse event, n (%)	159 (99,4)	NA	160 (100,0)	NA
Hypertension	106 (66,3)	NA	2 (1,3)	NA
Hypothyroidism	91 (56,9)	NA	2 (1,3)	NA
Nausea	80 (50,0)	NA	85 (53,1)	NA
Diarrhoea	79 (49,4)	NA	29 (18,1)	NA
Decreased appetite	69 (43,1)	NA	46 (28,8)	NA
Vomiting	61 (38,1)	NA	40 (25,0)	NA
Arthralgia	53 (33,1)	NA	10 (6,3)	NA
Fatigue	53 (33,1)	NA	43 (26,9)	NA
Proteinuria	52 (32,5)	NA	5 (3,1)	NA
Constipation	47 (29,4)	NA	38 (23,8)	NA
Urinary tract infection	47 (29,4)	NA	13 (8,1)	NA
Weight decreased	46 (28,8)	NA	8 (5,0)	NA
Asthenia	45 (28,1)	NA	47 (29,4)	NA
Abdominal pain	43 (26,9)	NA	23 (14,4)	NA
Anaemia	43 (26,9)	NA	89 (55,6)	NA
Headache	43 (26,9)	NA	15 (9,4)	NA
Alanine aminotransferase increased	38 (23,8)	NA	9 (5,6)	NA
Aspartate aminotransferase increased	36 (22,5)	NA	10 (6,3)	NA
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	33 (20,6)	NA	2 (1,3)	NA
Pyrexia	32 (20,0)	NA	9 (5,6)	NA
Stomatitis	31 (19,4)	NA	18 (11,3)	NA
Dysphonia	30 (18,8)	NA	1 (0,6)	NA
Hypomagnesaemia	30 (18,8)	NA	13 (8,1)	NA



Adverse events		LEN+PEM (N=160)		TPC (pre-assigned to DOX) (N=160)	
Cough		25 (15,6)	NA	17 (10,6)	NA
Platelet count decreased		24 (15,0)	NA	13 (8,1)	NA
Blood alkaline phosphatase increased		23 (14,4)	NA	10 (6,3)	NA
Blood thyroid stimulating hormone increased		23 (14,4)	NA	0 (0,0)	NA
Oedema peripheral		23 (14,4)	NA	10 (6,3)	NA
Rash		23 (14,4)	NA	1 (0,6)	NA
Abdominal pain upper		22 (13,8)	NA	14 (8,8)	NA
Mucosal inflammation		22 (13,8)	NA	19 (11,9)	NA
Pain in extremity		22 (13,8)	NA	8 (5,0)	NA
Dyspnoea		20 (12,5)	NA	21 (13,1)	NA
Hypertriglyceridaemia		20 (12,5)	NA	4 (2,5)	NA
Hypokalaemia		20 (12,5)	NA	10 (6,3)	NA
Lipase increased		20 (12,5)	NA	3 (1,9)	NA
Dizziness		19 (11,9)	NA	10 (6,3)	NA
Hyponatraemia		19 (11,9)	NA	7 (4,4)	NA
Myalgia		19 (11,9)	NA	8 (5,0)	NA
Blood cholesterol increased		18 (11,3)	NA	2 (1,3)	NA
Back pain		17 (10,6)	NA	11 (6,9)	NA
Blood creatinine increased		17 (10,6)	NA	4 (2,5)	NA
Thrombocytopenia		17 (10,6)	NA	15 (9,4)	NA
Amylase increased		16 (10,0)	NA	2 (1,3)	NA
Dry mouth		16 (10,0)	NA	5 (3,1)	NA
Dysgeusia		16 (10,0)	NA	11 (6,9)	NA
Hyperglycaemia		16 (10,0)	NA	6 (3,8)	NA
Neutropenia		14 (8,8)	NA	70 (43,8)	NA
Leukopenia		11 (6,9)	NA	26 (16,3)	NA
Neutrophil count decreased		9 (5,6)	NA	46 (28,8)	NA
White blood cell count decreased		7 (4,4)	NA	29 (18,1)	NA



Adverse events	LEN+PEM (N=160)		TPC (pre-assigned to DOX) (N=160)	
Alopecia	6 (3,8)	NA	42 (26,3)	NA

Tabel 28 Uønskede hændelser af grad 3-5 anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Tabellen er gengivet på engelsk for at bevare definitionerne.

Adverse events	LEN+PEM (N=160)	TPC (pre-assigned to DOX) (N=169)	
	Frequency used in economic model for intervention	Frequency used in economic model for comparator	Source
Appetite decreased	9.00	0.00	Post-hoc analysis of Study 309
Anaemia	3.00	28.00	Post-hoc analysis of Study 309
Diarrhoea	11.00	3.00	Post-hoc analysis of Study 309
Febrile neutropenia	0.00	15.00	Post-hoc analysis of Study 309
Leukopenia	0.00	22.00	Post-hoc analysis of Study 309
Lipase increased	10.00	0.00	Post-hoc analysis of Study 309
Neutropenia	1.00	82.00	Post-hoc analysis of Study 309
Neutrophil count decreased	4.00	78.00	Post-hoc analysis of Study 309
Hypertension	62.00	0.00	Post-hoc analysis of Study 309
Weight decreased	0.00	0.00	Post-hoc analysis of Study 309
White blood cell count decreased	2.00	28.00	Post-hoc analysis of Study 309

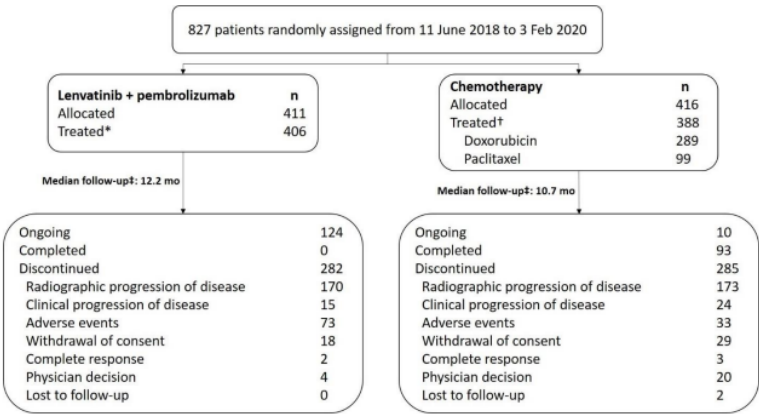


Exposure time in days	52,788	17,047	Post-hoc analysis of Study 309
-----------------------	--------	--------	--------------------------------

Abbreviations: LEN, lenvatinib; PEM, pembrolizumab; TPC , treatment of physician choice

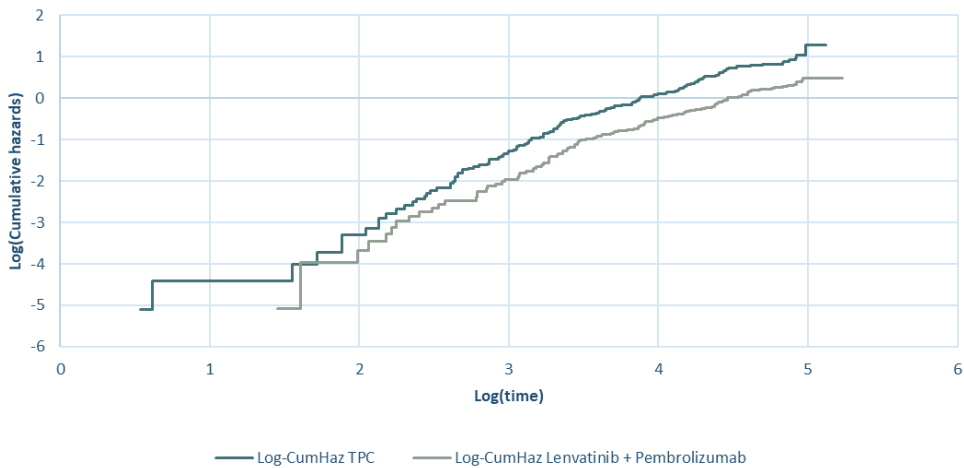
8.3 Patientdiagram flow for 309/KN775

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

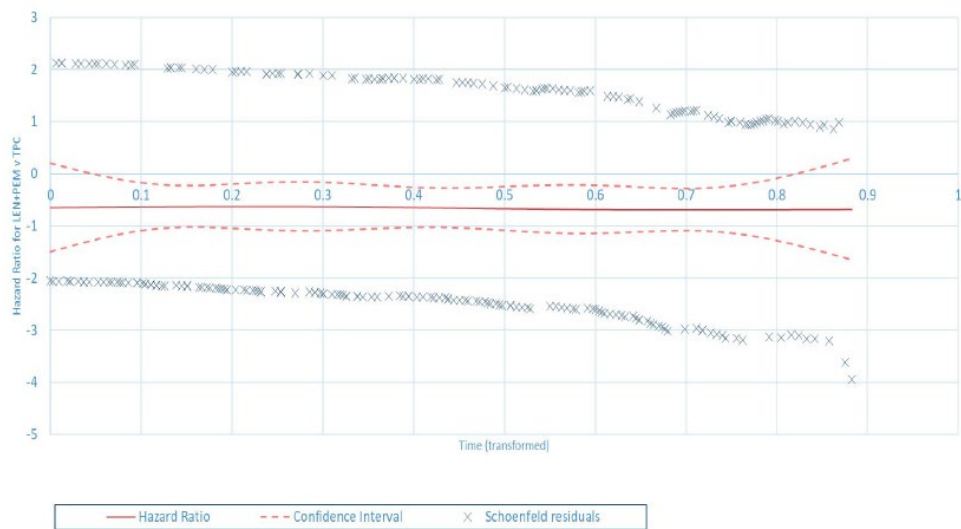


*A total of 342 pMMR patients started treatment with lenvatinib plus pembrolizumab.
†A total of 325 pMMR patients started treatment with doxorubicin (n=239) or paclitaxel (n=86).
‡Defined as the time from randomization to the date of death or database cutoff date of 26 October, 2020, if the patient was alive.

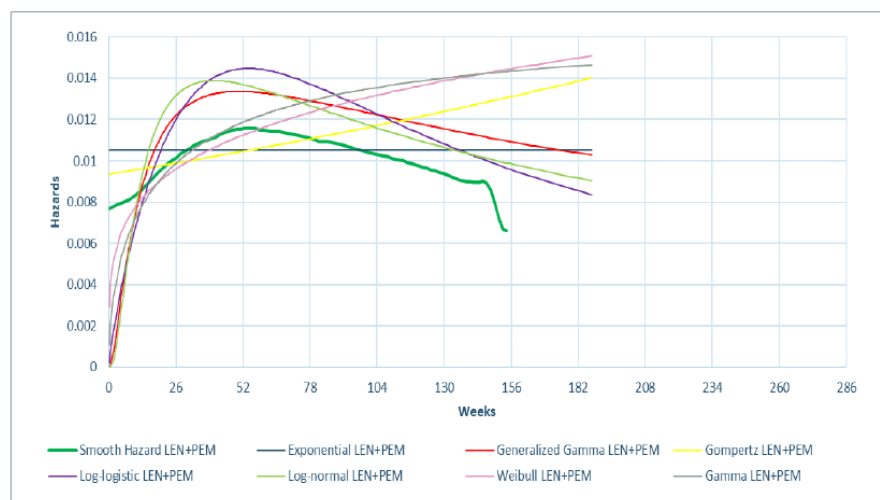
8.4 Supplerende figurer og tabeller til ekstrapolering af OS



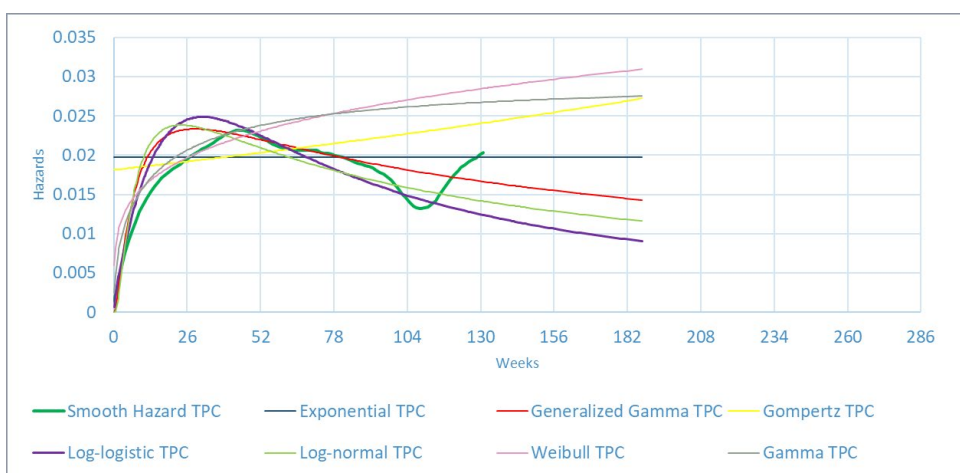
Figur 24. Log-kumulative hazard plots, OS



Figur 25. Schoenfeld residualer, OS



Figur 26. Smoothed hazard-estimator, OS for lenvatinib + pembrolizumab



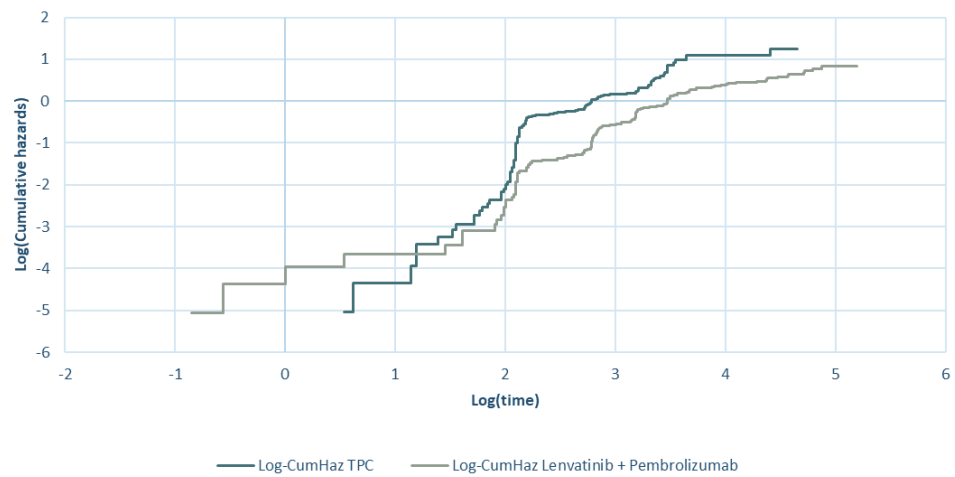
Figur 27. Smoothed hazard-estimator, OS for doxorubicin

Tabel 29 AIC og BIC for OS, samlet (afhængig) model

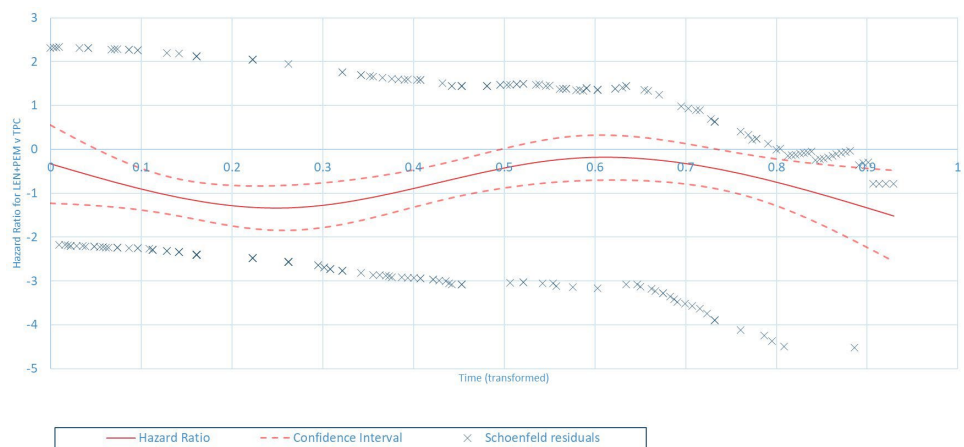
Distribution	AIC	BIC
Exponential	2206.3	2213.9
Weibull	2204.0	2215.4
Gompertz	2197.3	2208.7
Log-normal	2156.0	2167.4
Log-logistic	2137.8	2149.2
Generalized gamma	NA*	NA*
Gamma	2195.2	2206.6



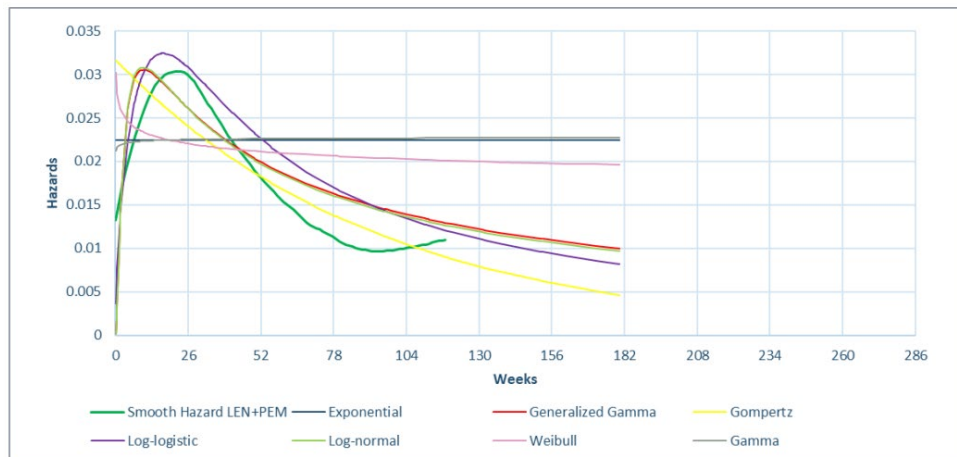
8.5 Supplerende figurer og tabeller til ekstrapolering af PFS



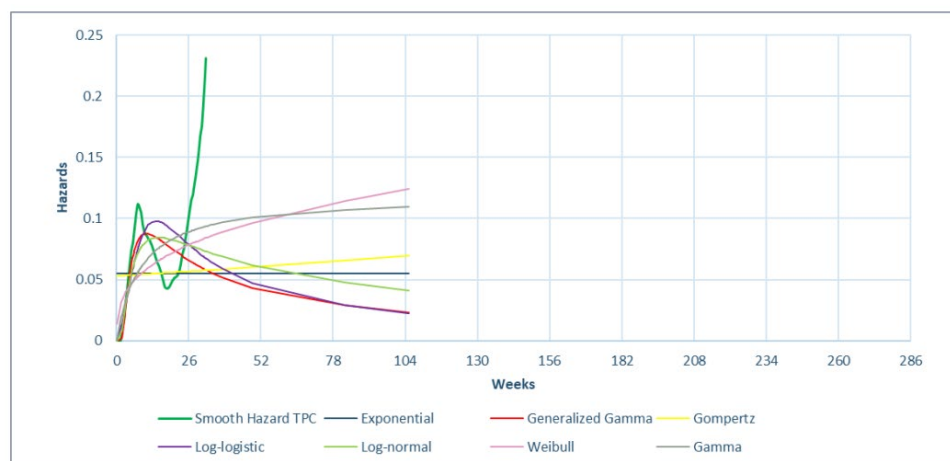
Figur 28. Log-kumulative hazard plots, PFS



Figur 29. Schoenfeld residualer, PFS



Figur 30 Smoothed hazard-estimator, PFS for lenvatinib + pembrolizumab, separate (uafhængige) modeller



Figur 31 Smoothed hazard-estimator, PFS for doxorubicin, separate (uafhængige) modeller



Tabel 30 AIC og BIC for PFS for lenvatinib + pembrolizumab, separate (uafhængige) modeller

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1220.6	1223.7
Weibull	1221.7	1227.9
Gompertz	1207.9	1214.0
Log-normal	1200.4	1206.5
Log-logistic	1192.0	1198.2
Generalized gamma	1202.3	1211.6
Gamma	1222.6	1228.7

Tabel 31 AIC og BIC for PFS for doxorubicin, separate (uafhængige) modeller

Distribution	AIC	BIC
Exponential	985.7	988.8
Weibull	970.0	976.3
Gompertz	987.4	993.7
Log-normal	930.8	937.0
Log-logistic	930.8	937.1
Generalized gamma	927.8	937.1
Gamma	956.1	962.4

8.6 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.



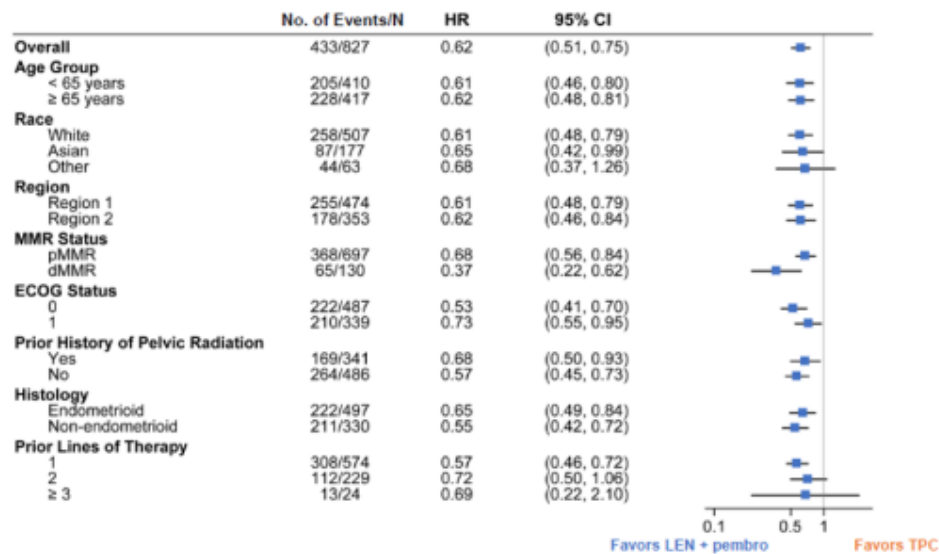
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
Median PFS (all-comers)	LEN+PEM	411	7.2 (5.7, 7.6) months	N/A			HR: 0.59	(0.47, 0.66)	<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.

8.7 Helbredsrelateret livskvalitet

8.7.1 Beskrivelse af EQ-5D

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afreporterede helbredsrelateret livskvalitet.



8.7.2 Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS). Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer.

8.7.3 Overblik over besvarelser EQ-5D-5L, pMMR subpopulation (uanset PFI)

Tabel 32 Overblik over besvarelser og besvarelsesandele EQ-5D-5L, lenvatinib + pembrolizumab

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	329	2 (0.6)	327	319 (97.6)
Week 3	329	5 (1.5)	324	304 (93.8)
Week 6	329	18 (5.5)	311	288 (92.6)
Week 9	329	36 (10.9)	293	278 (94.9)
Week 12	329	50 (15.2)	279	256 (91.8)
Week 15	329	66 (20.1)	263	239 (90.9)
Week 18	329	79 (24.0)	250	234 (93.6)
Week 21	329	85 (25.8)	244	217 (88.9)
Week 24	329	110 (33.4)	219	195 (89.0)
Week 27	329	125 (38.0)	204	179 (87.7)
Week 30	329	139 (42.2)	190	173 (91.1)
Week 33	329	154 (46.8)	175	153 (87.4)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 36	329	161 (48.9)	168	149 (88.7)
Week 39	329	173 (52.6)	156	137 (87.8)
Week 42	329	188 (57.1)	141	125 (88.7)
Week 45	329	199 (60.5)	130	118 (90.8)
Week 48	329	201 (61.1)	128	112 (87.5)
Week 51	329	205 (62.3)	124	109 (87.9)
Week 54	329	207 (62.9)	122	104 (85.2)
Week 57	329	216 (65.7)	113	99 (87.6)
Week 60	329	225 (68.4)	104	91 (87.5)
Week 63	329	236 (71.7)	93	83 (89.2)
Week 66	329	232 (70.5)	97	80 (82.5)
Week 69	329	243 (73.9)	86	77 (89.5)
Week 72	329	244 (74.2)	85	75 (88.2)
Week 75	329	251 (76.3)	78	71 (91.0)
Week 78	329	250 (76.0)	79	69 (87.3)
Week 81	329	256 (77.8)	73	64 (87.7)
Week 84	329	259 (78.7)	70	60 (85.7)
Week 87	329	267 (81.2)	62	55 (88.7)
Week 90	329	269 (81.8)	60	54 (90.0)
Week 93	329	265 (80.5)	64	59 (92.2)
Week 96	329	273 (83.0)	56	50 (89.3)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 99	329	271 (82.4)	58	50 (86.2)
Week 102	329	272 (82.7)	57	48 (84.2)
Week 105	329	282 (85.7)	47	41 (87.2)
Week 108	329	277 (84.2)	52	41 (78.8)
Week 111	329	283 (86.0)	46	39 (84.8)
Week 114	329	292 (88.8)	37	29 (78.4)
Week 117 (last)	329	289 (87.8)	40	31 (77.5)

Abbreviations: LEN, lenvatinib; PEM, Pembrolizumab; pMMR, proficient mismatch repair

Tabel 33 Overblik over besvarelser og besvarelsesandele, EQ-5D-5L, TPC

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	311	1 (0.3)	310	303 (97.7)
Week 3	311	1 (0.3)	310	280 (90.3)
Week 6	311	13 (4.2)	298	207 (69.5)
Week 9	311	34 (10.9)	277	247 (89.2)
Week 12	311	90 (28.9)	221	193 (87.3)
Week 15	311	108 (34.7)	203	152 (74.9)
Week 18	311	137 (44.1)	174	123 (70.7)
Week 21	311	162 (52.1)	149	115 (77.2)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 24	311	200 (64.3)	111	76 (68.5)
Week 27	311	224 (72.0)	87	53 (60.9)
Week 30	311	263 (84.6)	48	25 (52.1)
Week 33	311	263 (84.6)	48	24 (50.0)
Week 36	311	281 (90.4)	30	16 (53.3)
Week 39	311	288 (92.6)	23	14 (60.9)
Week 42	311	296 (95.2)	15	12 (80.0)
Week 45	311	294 (94.5)	17	13 (76.5)
Week 48	311	303 (97.4)	8	7 (87.5)
Week 51	311	295 (94.9)	16	14 (87.5)
Week 54	311	301 (96.8)	10	10 (100.0)
Week 57	311	299 (96.1)	12	11 (91.7)
Week 60	311	302 (97.1)	9	9 (100.0)
Week 63	311	301 (96.8)	10	8 (80.0)
Week 66	311	302 (97.1)	9	7 (77.8)
Week 69	311	300 (96.5)	11	7 (63.6)
Week 72	311	305 (98.1)	6	5 (83.3)
Week 75	311	306 (98.4)	5	5 (100.0)
Week 78	311	309 (99.4)	2	1 (50.0)
Week 81	311	305 (98.1)	6	6 (100.0)
Week 84	311	306 (98.4)	5	5 (100.0)
Week 87	311	308 (99.0)	3	3 (100.0)
Week 90	311	306 (98.4)	5	5 (100.0)
Week 93	311	305 (98.1)	6	5 (83.3)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 96	311	307 (98.7)	4	3 (75.0)
Week 99	311	307 (98.7)	4	3 (75.0)
Week 102	311	308 (99.0)	3	3 (100.0)
Week 105	311	308 (99.0)	3	3 (100.0)
Week 108	311	308 (99.0)	3	3 (100.0)
Week 111	311	309 (99.4)	2	2 (100.0)
Week 114	311	310 (99.7)	1	1 (100.0)
Week 117 (last)	311	309 (99.4)	2	2 (100.0)

Abbreviations: TPC, treatment of physician's choice; pMMR, proficient mismatch repair

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk