

# Medicinrådets vurdering vedrørende dostarlimab til behandling af dMMR/MSI-high kræft i livmoderslimhinden



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	24. november 2021
-------------------------	-------------------

<b>Dokumentnummer</b>	130207
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	Kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) .....	7
3.2	Dostarlimab.....	9
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur .....	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	17
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	18
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	18
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	26
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	27
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	27
5.3.1	Litteratur .....	27
5.3.2	Databehandling og analyse.....	32
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	33
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	33
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	39
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>42</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>45</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>46</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>47</b>
11.1	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	47
11.2	Bilag 2: Beskrivelser af komparatorstudierne .....	49
11.3	Bilag 3: Effektestimater fra komparatorstudierne .....	52



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet dostarlimab til patienter med tilbagefald af kræft i livmoderslimhinden efter tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet vurderer, at dostarlimab ikke er mere effektivt end genbehandling med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet kan ikke vurdere effekten af dostarlimab i forhold til ingen behandling, da der ikke findes data for dette. Rådet noterer sig fagudvalgets vurdering af, at dostarlimab synes væsentligt mere effektivt end pegyleret liposomt doxorubicin (PLD), blandt andet tyder data på, at patienterne lever længere. Samtidig er dostarlimab mindre bivirkningstungt. PLD er ikke godkendt til indikationen, men er i dag standardbehandling til patienter, der ikke kan genbehandles med platinbaseret kemoterapi.

Vurderingerne er baseret på en deskriptiv sammenligning af effektestimater fra et ukontrolleret studie af dostarlimab med effektestimater fra en blanding af prospektive kliniske studier og retrospektive kohortestudier af komparatorerne. Den samlede værdi af dostarlimab kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi datagrundlaget er for usikkert.

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2021



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AUC 5</b>	5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid ( <i>Area under the curve</i> )
<b>CR</b>	Komplet respons ( <i>complete response</i> )
<b>DGCG</b>	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe
<b>dMMR:</b>	Defekt mismatch repair ( <i>mismatch repair deficient</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC-QLQ-C30</b>	Spørgeskema til vurdering af livskvalitet ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i> )
<b>EORTC-QLQ-EN24:</b>	Spørgeskema til vurdering af livskvalitet ved endometriecancer ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Endometrial Cancer Module 24</i> )
<b>ESGO:</b>	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>iORR</b>	Immunrelateret objektiv responsrate
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MAIC</b>	Matched adjusted indirect comparison
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>MMR</b>	<i>Mismatch repair</i>
<b>MSI-H:</b>	Høj mikrosatellit-ustabilitet ( <i>microsatellite instability-high</i> )
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>ORR:</b>	Objektiv responsrate
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )



<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>PD:</b>	Receptor ( <i>Programmed death</i> )
<b>PD-L:</b>	Ligand ( <i>Programmed death ligand</i> )
<b>PLD</b>	Peglyleret liposomalt doxorubicin
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PR:</b>	Partielt respons
<b>PS</b>	<i>Performance status</i>
<b>RECIST:</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dostarlimab til dMMR/MSI-high kræft i livmoderslimhinden er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra GSK. Medicinrådet modtog ansøgningen den 21. september 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der er progredieret ca. 6 måneder eller mere efter platinbaseret behandling?
2. Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med placebo for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling?
3. Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med pegyleret liposomalt doxorubicin for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling?

Der findes ikke en godkendt behandling til patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, som er progredieret under eller inden for 6 måneder efter platinbaseret behandling. Derfor vil dostarlimab blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover foretage en vurdering af værdien af dostarlimab sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet at denne er off-label.

### 3.1 Kræft i livmoderslimhinden (endometrie-cancer)

Livmoderkræft er den 5. hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark, og den hyppigste form for gynækologisk kræft [1]. Omkring 800 kvinder får hvert år konstateret livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er kræft i livmoderslimhinden (endometrie-cancer) [1,2]. Sygdommen rammer typisk ældre kvinder (median alder 63 år) [3], og knap 11.000 patienter i Danmark lever efter at have fået diagnosen [2].

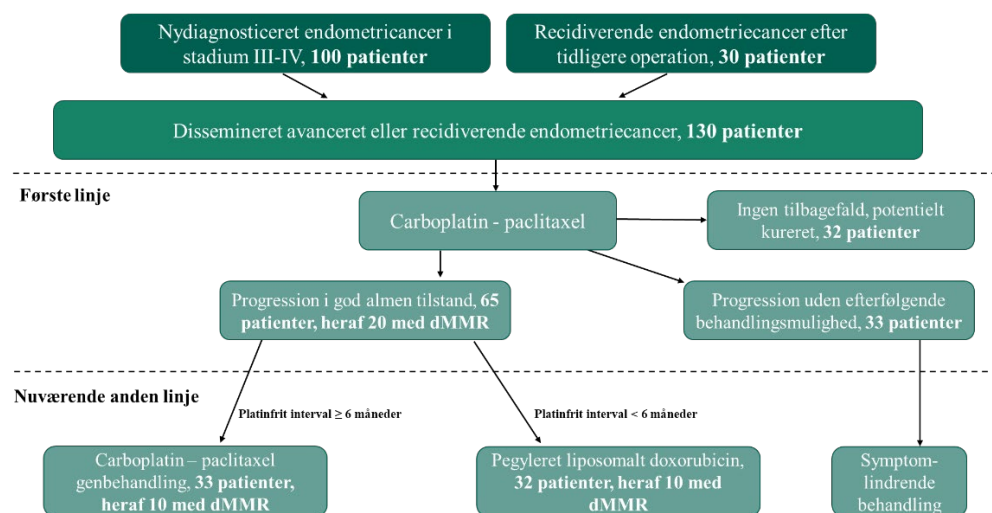
Endometrie-cancer diagnosticeres i ca. 80 % af tilfældene tidligt (lokaliseret til livmoderen), pga. tydelige symptomer [4]. Konstateres sygdommen i et tidligt stadium, betragtes den som kirurgisk helbredelig med en 5-års overlevelse på omkring 80-85 % [4]. Lokalavanceret eller metastatisk endometrie-cancer (samlet benævnt avanceret endometrie-cancer) har en dårligere prognose med 5-års overlevelse på hhv. 49 % og 28 % for stadium III og IV [4].

Nogle patienter vil opleve tilbagefald af sygdommen inden for få år efter endt primærbehandling. Dette karakteriseres som oftest som uhelbredelig endometrie-cancer med en median overlevelse på omkring 12 måneder [5]. I Danmark er der ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometrie-cancer [1] samt ca. 30





patienter med recidiverende endometrieccancer [1,6]. Omkring halvdelen af disse patienter vil opleve progression efter førstelinjebehandling og stadig være i en almen tilstand til at kunne modtage andenlinjebehandling. Resten er enten kureret (omkring 20-30 %) eller progredierer uden at kunne modtage andenlinjebehandling. Disse tilbydes symptomlindrende behandling. Patientflowet er skitseret i Figur 3-1.



**Figur 3-1: Oversigt over patientantal og nuværende behandlingsforløb ved avanceret eller recidiverende endometrieccancer. dMMR = defekt mismatch repair.**

Mismatch repair (MMR)-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [7]. En arvelig eller somatisk mutation i et af generne MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2 kan medføre dMMR. I væv med dMMR ophobes mutationer. Dette sker særligt i de såkaldte mikrosatellitregioner af DNA, hvorved dMMR ofte kan identificeres ved en høj grad af ustabilitet i disse DNA-regioner (MSI-H/Microsatellite instability-High) [7]. Funktionelle defekter i MMR-systemet i tumorvæv medfører en ophobning af såkaldt mutations-associerede neoantigener, som kan genkendes af immunsystemet [8]. Neoantigener er tumorspecifikke og dermed også patientspecifikke. Derved spiller et aktivt immunrespons en vigtig rolle i at bekæmpe dMMR/MSI-H-tumorer, hvilket giver et rationale for immunterapi til patienter med disse tumorer. dMMR/MSI-H skyldes oftest somatiske forandringer men kan også være arvelige (Lynch syndrom).

Ca. 22-30 % af tilfældene med endometrieccancer har ifølge litteraturen dMMR/MSI-H, uanset sygdomsstadie [9,10]. Fagudvalget vurderer dog, at andelen er noget lavere hos patienter med avanceret eller recidiverende endometrieccancer, men der findes ikke studier, der belyser dette. Fagudvalget vurderer, at der vil være ca. 20 nye patienter med dMMR/MSI-H pr. år, der er kandidater til andenlinjebehandling.

Det er uvist i hvilken grad MMR/MSI-status påvirker patientens prognose. Der findes dog en række faktorer med vigtig prognostisk betydning. Disse er bl.a. histologien (endometrioid/serøst eller clearcelle adenokarcinom eller karcinosarkom), molekulær biologiske faktorer (særligt POLE og p53) og hormonreceptorpositivitet [11].



## 3.2 Dostarlimab

Dostarlimab er et monoklonalt antistof, der binder til receptoren, *programmed death-1* (PD-1) og derved hæmmer dets binding til liganderne *programmed death-ligand-1 og -2* (PD-L1 og -2). PD-1-receptoren er til stede på overfladen af immunceller, og når receptoren aktiveres via PD-L1-binding medfører det et negativt feedback respons, der hæmmer T-celle-medieret celledød [12]. PD-L1 er overudtrykt på mange tumorceller, hvilket beskytter tumorcellerne fra immunsystemets reaktion. Ved at bryde PD-L1/PD-1-interaktionen i tumorceller kan dostarlimab modvirke denne beskyttelse [10], hvilket øger T-cellemedieret celledød i tumorer med mange mutations-associerede neoantigener.

Dostarlimab er godkendt af EMA til indikationen:

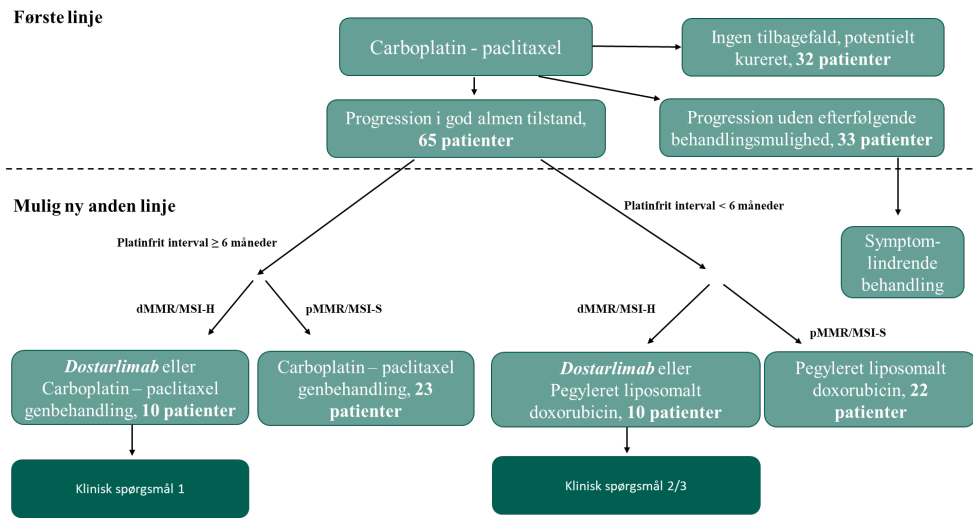
- monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller avanceret endometrieccancer med dMMR/MSI-high, som er progredieret under eller efter platinbaseret behandling.

Dostarlimab administreres som intravenøst over 30 minutter. Forventet dosis er 500 mg hver tredje uge over 4 cyklusser og derefter 1000 mg hver 6. uge indtil sygdomsprogression.

I EMAs godkendelse fremgår det, at effekt og bivirkningsdata for dostarlimab skal bekræftes ved yderligere opfølgingsdata fra registreringsstudiet (GARNET), og at data fra et igangværende fase III-studie (RUBY) skal indsendes til EMA senest den 31. december 2022.

## 3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af endometrieccancer er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) [5,13]. Størstedelen af patienter med endometrieccancer i de tidlige stadier behandles med operation med kurativt (helbredende) sigte [1,13]. Behandlingen herefter, samt hvorledes dostarlimab kan indtræde i behandlingsalgoritmen, er skitseret i Figur 3-2.



**Figur 3-2: Oversigt over nuværende behandling af avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, samt hvorledes dostarlimab kan indtræde i behandlingsalgoritmen. dMMR = mismatch repair deficient, pMMR = mismatch repair proficient.**

Avanceret og recidiverende endometrie-cancer kan behandles med operation og/eller strålebehandling, suppleret med carboplatin og paclitaxel i op til 6 serier [5]. Formålet med denne behandling er at forlænge overlevelsen ved at begrænse yderligere sygdomsprogression. Herved opnås medianoverlevelse fra 15 måneder til over 3 år [14,15]. Patienter, der progredierer ca. 6 måneder eller mere efter afsluttet platinbehandling, betragtes som platin-sensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi [3,16]

Ved progression under eller op til et halvt år efter behandling med carboplatin og paclitaxel gives som standard pegyleret liposomt doxorubicin (PLD). Denne behandling er ikke godkendt af EMA til indikationen, hvorfor brugen kan betragtes som off-label. Behandlingen er dog standard i dansk klinisk praksis [5], og klinikerne i Danmark har flere års erfaring med brugen af PLD til disse patienter. Anvendelsen af PLD er også beskrevet som behandling til denne patientpopulation i de danske kliniske retningslinjer fra DGCG [5]. Den kliniske effekt af denne behandling er begrænset, og fagudvalget vurderer, at patienter, der modtager behandling med PLD, har en median overlevelse på ca. 12 måneder [17].

Nogle patienter kan også behandles med antihormonel behandling, særligt ved tumorer med østrogenreceptor-positiv status.

Fordi patienter behandles forskelligt, alt efter om de forventes at respondere på genbehandling med platinbaseret kemoterapi, har fagudvalget valgt at dele patienterne op i to underpopulationer i de kliniske spørgsmål. Fagudvalget har derudover valgt to kliniske spørgsmål til populationen af patienter, der progredierer under eller efter platinbaseret kemoterapi, fordi nuværende standardbehandling ikke er godkendt af EMA. Da der ikke findes et godkendt lægemiddel til behandling af voksne patienter med recidiverende eller avanceret endometrie-cancer med dMMR/MSI-high, som er



progredieret under eller efter platinbaseret behandling, vil Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi og dermed endelige anbefaling for denne population bero på en sammenligning med placebo (klinisk spørgsmål 2).

## 4. Metode

*Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dostarlimab til behandling af dMMR/MSI-high kræft i livmoderslimhinden beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.*

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der er progredieret ca. 6 måneder eller mere efter platinbaseret behandling?

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt ni fuldtekstartikler (Tabel 5-1), baseret på otte studier. Ét af studierne undersøgte dostarlimab, og syv undersøgte platinbaseret kemoterapi.



**Table 5-1** Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg, NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Inkluderede effektmål	Median opfølgningstid
Oaknin A et al. 2020 [18] EPAR [19] og produktresumé [20] for dostarlimab	GARNET, NCT02715284	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Alle patienter har dMMR/MSI-H	Fase I-II, ikke-kontrolleret klinisk studie. Dostarlimab	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate livskvalitet ved EORTC QLQ-C30, ORR, Uønskede hændelser	16,3 måneder
Mazgani et al. 2008 [21]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer	Retrospektivt kohortestudie.	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret
Miyake et al. 2011 [22]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer	Retrospektivt kohortestudie	Median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret
Rubinstein et al. 2019 [16]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer	Retrospektivt studie	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret
Nagao et al. 2013 [23]. Nagao et al. 2015 [24]	SGSG012/GOTIC004/Intergroup study	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer	Retrospektivt kohortestudie	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret
Ueda et al. 2011 [25]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer	Retrospektivt kohortestudie	Median OS, median PFS, ORR	Ikke rapporteret



Publikationer	Klinisk forsøg, NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Inkluderede effektmål	Median opfølgningstid
Nomura et al. 2011 [26]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, hvoraf nogle har modtaget behandling i første linje med kemoterapi	Fase II-studie	Median PFS, PFR-rate, ORR	Ikke rapporteret
Vergote et al. 2015 [27]	-	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, hvoraf nogle har modtaget behandling i første linje med kemoterapi	Fase II-studie	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret

OS: samlet overlevelse (*overall survival*), PFS: progressionsfri overlevelse (*progression free survival*), ORR: objektiv responsrate.

Dostarlimab er undersøgt i ét klinisk studie (GARNET), og data herfra er rapporteret i én fuldtekstartikel [18]. EPAR'en [19] og produktresuméet [20] for dostarlimab indeholder data fra et senere data cut-off med en større patientpopulation og længere opfølgningstid (16,3 måneders opfølgning i marts 2020 overfor 11,2 måneders opfølgning i juli 2019). I denne rapport anvendes udelukkende data fra data cut-off i marts 2020.

Ansøger har ikke identificeret studier, hvori der udføres en direkte sammenligning af dostarlimab og platinbaseret kemoterapi. I stedet har ansøger fundet syv studier, der undersøger effekten af komparatorerne, enten i prospektive studier eller i retrospektive kohortestudier. De syv studier er beskrevet i otte artikler.

### GARNET

GARNET er et igangværende ikke-kontrolleret, fase I/II-studie, der undersøger effekten og sikkerheden af dostarlimab hos patienter med solide tumorer. Studiet består af to dele:

- Del 1, der undersøger sikkerhed, farmakokinetik, farmakodynamik og dosering.
- Del 2, der er yderligere inddelt i to dele:
  - Del 2A, der undersøger sikkerhed af dostarlimab ved 500 mg hver 3. uge og 1000 mg hver 6. uge.
  - Del 2B, der undersøger sikkerhed og kliniske effektivitet hos patienter med forskellige avancerede eller recidiverende solide tumorer. Del 2B består af to



kohorter, hvoraf den relevante er kohorte A1. I denne kohorte havde patienterne dMMR/MSI-H avanceret eller recidiverende endometrie-cancer.

Patienterne blev behandlet med 500 mg dostarlimab hver 3. uge i 4 serier efterfulgt af 1000 mg hver 6. uge indtil progression. Det primære endemål var objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed (*duration of response*, DoR) målt ved RECIST 1.1. Sekundære endemål var immunrelateret ORR (iORR) målt ved irRECIST, samlet overlevelse (*overall survival*, OS) og progressionsfri overlevelse (*progression free survival*, PFS). Sikkerhed og livskvalitet blev også undersøgt i studiet.

129 patienter i den relevante kohorte fik dostarlimab. 20 patienter blev ekskluderet fra analysen, fordi de ikke havde målbar sygdom ved baseline. Én blev ekskluderet, fordi MMR-status var ukendt. To patienter var inkluderet i studiet med ukendt MMR-status, men med MSI-high bekræftet.

### **Komparatorstudier**

Ansøger har fundet syv studier, der undersøger effekten af komparatorerne, enten i prospektive studier eller i retrospektive kohortestudier. Fem af komparatorstudierne, bestående af et fase II-klinisk studie og fire retrospektive kohortestudier, undersøger effekten af carboplatin i kombination med paclitaxel ved andenlinjebehandling af avanceret eller recidiverende endometrie-cancer. Fagudvalget har valgt at ekskludere de resterende to studier. Ét af komparatorstudierne (Vergote et al. 2015) undersøger effekt og bivirkninger ved en højere dosis af platinbaseret kemoterapi. Det andet studie (Nomura et al. 2011) er et fase II-studie, der undersøger effekten og sikkerheden af platinbaseret kemoterapi som første- eller andenlinjebehandling. Studiet indeholdt dog kun 4 ud af 30 patienter, der blev genbehandlet med carboplatin i kombination med paclitaxel. Da resultaterne kun er rapporteret for den samlede gruppe, er de ikke repræsentative for dette kliniske spørgsmål. De enkelte studier er kort beskrevet i bilaget (afsnit 11.2).

Baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier er angivet i tabellen nedenfor.



**Tabel 5-2 Baselinekarakteristika**

Lægemiddel		Dostarlimab		Platinbaseret kemoterapi				
Studie		GARNET	Mazgani	Rubinstein	Nagao 2015	Miyake	Ueda	
Patientantal i relevant arm		108	31	20	127	12 (behandlings frit interval på 6-12 måneder)	17 (behandlin gs-frit interval >12 måneder)	40
Alder, median (range)		64,5 (39-80) år	-	67 (40-83) år	65 (37-80) år	-	-	-
Tumor histologi	Endometrioid	66 %			50 %			80 %
	Andre	34 %			50 %			20 %
ECOG performance status	0	39 %	-	-	-	-	-	-
	1	61 %	-	-	-	-	-	-
	≥ 2	0 %	-	-	-	-	-	-
Antal tidligere behandlings- linjer	0	0 %	-	-	-	-	-	-
	1	64 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	2	25 %	-	-	-	-	-	-





Lægemiddel	Dostarlimab	Platinbaseret kemoterapi					
Studie	GARNET	Mazgani	Rubinstein	Nagao 2015	Miyake	Ueda	
> 2	11 %	-	-	-	-	-	
Median (range)	1	-	-	-	-	-	
Progressionsfrit interval ved sidste forudgående behandlingslinje (median)	6,6 måneder	-Deler efter mere eller mindre end 12 måneder, men kun for ORR	Ingen under 6 måneder (range 7-78 måneder)	6-12 måneder: 27 % 12-24 måneder: 30 % ≥ 24 måneder: 27 %	7 måneder	12 måneder	-



Patienternes alder er sammenlignelig på tværs af studierne i de studier, hvor det er rapporteret. Ingen af studierne inkluderer behandlingsnaive patienter, hvilket er vigtigt for sammenligningen, da disse patienter generelt har en bedre prognose. Derudover er det vanskeligt at vurdere populationernes sammenlignelighed, da flere af komparatorstudierne angiver sparsomme baselinekarakteristika. Dette kan have stor betydning for vurderingen af resultaterne, da forskelle i prognostiske faktorer, bl.a. histologien (endometrioid/serøst eller clearcelle adenokarcinom eller karcinosarkom), molekylærbiologiske faktorer (særligt POLE og p53) og hormonreceptorpositivitet kan påvirke studieestimerne i meget høj grad [11].

Samlet set kan det ikke konkluderes, om patientpopulationen i GARNET er forbundet med bedre eller dårligere prognose end populationerne i komparatorstudierne.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen i GARNET og den forventede population i dansk klinisk praksis. Fagudvalget bemærker dog, at der i dansk klinisk praksis måske vil være flere patienter med mere komorbiditet, eventuelt flere patienter i performance status > 1. Brug af dostarlimab til disse patienter er kort berørt under 'andre overvejelser' (afsnit 6).

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for effektmålene, OS, PFS, ORR og uønskede hændelser. Livskvalitet er kun undersøgt i GARNET. Ansøger har desuden indsendt fortrolige data for PFS-raten og livskvalitet samt Kaplan-Meier kurverne for OS og PFS fra GARNET fra samme data cut-off som i EMAs EPAR. Disse data besvarer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data, jf. [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser](#).

Ansøger har udført en *matched adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse med udgangspunkt i data fra GARNET og Mazgani et al. for effektmålene OS, PFS og ORR. Ansøger har også foretaget en deskriptiv sammenligning af data fra de enkelte studier.

Medicinrådet kan ikke vurdere, i hvor høj grad ansøgers justerede analyser (MAIC) medfører en mere retvisende sammenligning end en deskriptiv analyse. Dette skyldes, at der kun har været meget begrænsede baselinekarakteristika tilgængelige til at foretage justeringerne i MAIC-analyserne. Medicinrådet finder derfor ikke, at MAIC-analyserne giver et mere retvisende billede af dostarlimabs effekt end en deskriptiv sammenligning af effektestimerne fra studierne. Fagudvalget vælger derfor at lægge størst vægt på en deskriptiv gennemgang af studiedata og anvender alene resultaterne fra de justerede analyser som supplerende information. Fagudvalget er beviste om, at alle konklusioner er behæftet med stor usikkerhed.

I den deskriptive gennemgang fokuserer fagudvalget på samlede estimer for komparatoren på tværs af studierne, når flere studier rapporterer data for effektmålene. De samlede effektestimer er fremkommet ved at tage medianen af effektestimerne



fra de enkelte studier. Medicinrådet vurderer, at analysen skal tages med store forbehold, men vurderer alligevel, at fremgangsmåden giver det mest komplette samlede billede af, hvilken effekt man kan forvente ved behandling med komparatorerne.

### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Da vurderingen af dostarlimab er baseret på en deskriptiv sammenligning med platinbaseret kemoterapi, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Fraværet af data fra randomiserede kliniske undersøgelser medfører, at Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

Medicinrådet vurderer normalt studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Dette værktøj er designet til randomiserede kliniske studier, og kan derfor ikke anvendes meningsfuldt på studierne til klinisk spørgsmål 1.

### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra GARNET og de samlede estimater fra de studier, der undersøger behandling med platinbaseret kemoterapi. De samlede effektestimater for platinbaseret kemoterapi er fremkommet ved at tage medianen af de relevante effektestimater fra hvert studie. Skemaet indeholder dermed ikke estimater for absolutte eller relative forskelle mellem dostarlimab og platinbaseret kemoterapi. Effektestimaterne fra de enkelte studier af platinbaseret kemoterapi er tilgængelige i bilag 3 (Tabel 11-3).



Tabel 5-3 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Dostarlimab (GARNET)	Samlet komparator (platinbaseret kemoterapi)
			Punktestimat [95 % konfidensinterval]	Median (range)
			n = 108 / 129*	5 studier, n = 20-127
Overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået [17,1 måneder; ikke nået]	21 måneder (13-48 måneder)
	OS-rate ved 12 måneder (5 %-point)		69,2 % [58,6; 77,6 %]	84 % (56-95 %)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Kritisk	5,5 måneder [3,3 måneder; ikke nået]	10 måneder (5,5-13 måneder)
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		████████████████████	18,5 % (6-50 %)
Livskvalitet	EORTC QLQ-EN24 i tillæg til EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Vigtig	████████████████████	Ikke undersøgt
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (20 %-point)	Vigtig	43,5 % [34,0; 53,4 %]	53 % (42-59 %)
Uønskede hændelser	Andel, der oplever mindst én bivirkning af grad 3-4 (10 %-point)	Vigtig	13,2 %	Ikke angivet
	Deskriptiv gennemgang		Se gennemgang	Se gennemgang
<b>Konklusion</b>				



**Samlet kategori for lægemidlets værdi**

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget kan ikke vurdere, om effekten af dostarlimab er forskellig fra effekten af platinbaseret kemoterapi, men fagudvalget vurderer, at dostarlimab er mindre bivirkningstungt end platinbaseret kemoterapi.

---

**Kvalitet af den samlede evidens**

Meget lav.

---

\* Data for bivirkninger stammer fra sikkerhedspopulationen i EPAR, hvilket inkluderer 129, der alle er behandlet med minimum én dosis dostarlimab.

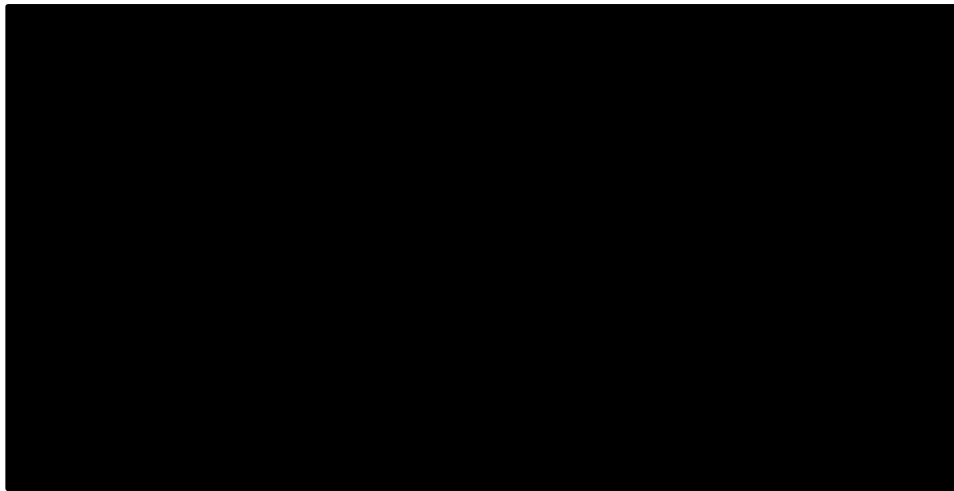


### Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Patienterne behandlet med dostarlimab havde en median overlevelse, der ikke var nået (17,1 måneder; ikke nået) og en 12-måneders OS-rate på 69,2 % [58,6; 77,6 %].

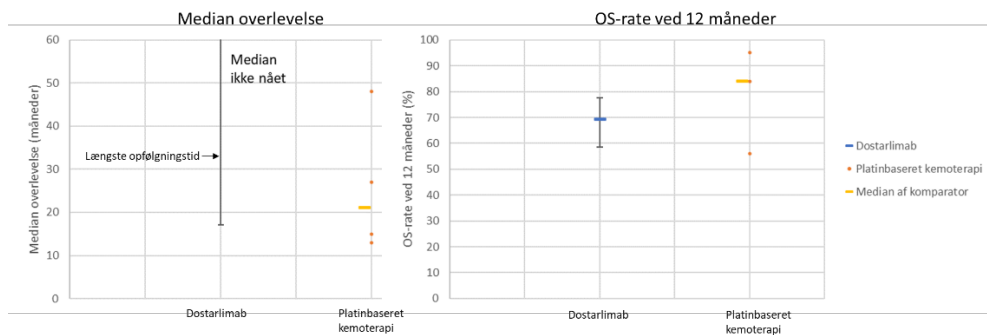
Estimaterne er dog meget usikre, da der ved 16,3 måneders median opfølgningstid blot er indtruffet 35 dødsfald. Kaplan-Meier kurven for dostarlimab ses nedenfor.



**Figur 5-1: Kaplan-Meier kurven for samlet overlevelse ved dostarlimab ved data cut-off i marts 2020. Median opfølgningstid er på dette tidspunkt 16,3 måneder.**

Kurven indikerer, at der muligvis indtræffer et plateau i overlevelseshraten. Fagudvalget kan ikke på det nuværende grundlag vurdere, om dette er stabilt, da data stadig er umodne.

Medianen af estimaterne for median OS i komparatorstudierne var 21 måneder (13-48 måneder), og medianen af estimaterne for OS-raten ved 12 måneder for komparatorstudierne var 85 % (56-95 %) (se Figur 5-2). Kontrollestimaterne adskiller sig samlet set ikke klart fra dostarlimab. Derudover indikerer ansøgers MAIC-analyse ikke, at dostarlimab medfører en signifikant bedre overlevelse end platinbaseret kemoterapi (HR = 0,56 [0,26; 1,22]).



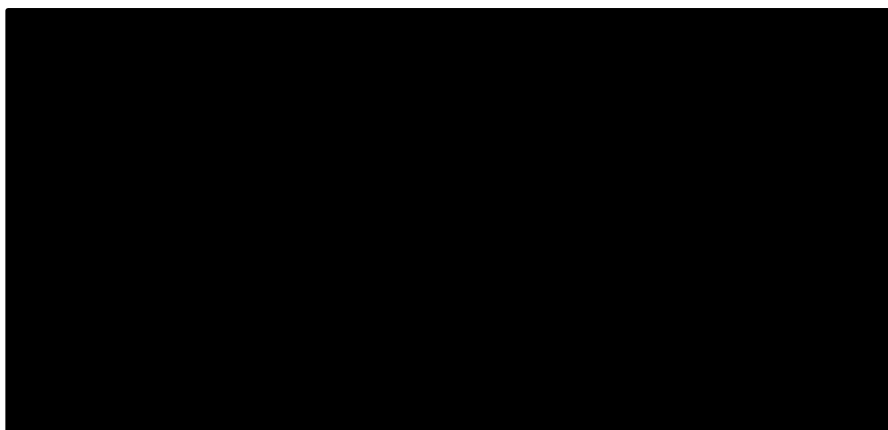
**Figur 5-2: Samlede estimater for dostarlimab og platinbaseret kemoterapi i forhold til median overlevelse (venstre) og OS-raten ved 12 måneder (højre). De vandrette streger viser punktestimaterne for medianerne/OS-raterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for dostarlimab, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Dostarlimabs værdi overfor platinbaseret kemoterapi kan ikke kategoriseres for samlet overlevelse, pga. manglende komparative data. Fagudvalget kan ikke vurdere, om dostarlimab har en anderledes effekt på den samlede overlevelse end platinbaseret kemoterapi. Den store forskel i overlevelsesestimaterne mellem komparatorstudierne gør det svært for fagudvalget at vurdere dostarlimabs effekt, når der ikke kan laves en direkte sammenligning med komparatoren. Desuden er overlevelsedata for dostarlimab umodne, hvorved der er stor usikkerhed om estimaterne for interventionen.

### Progressionsfri overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet progressionsfri overlevelse (PFS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det afspejler sygdomsbyrden samt varigheden af effekten.

Kaplan-Meier kurven for PFS ved behandling med dostarlimab er vist nedenfor (Figur 5-3).



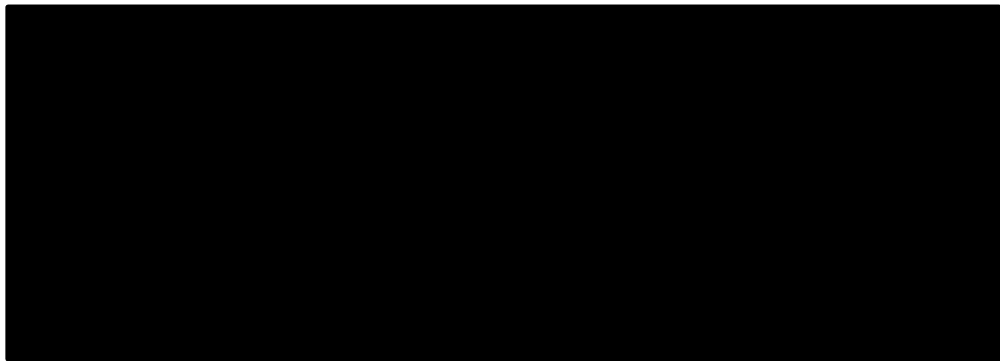
**Figur 5-3: Kaplan-Meier kurven for progressionsfri overlevelse ved dostarlimab ved data cut-off i marts 2020. Median opfølgningstid er på dette tidspunkt 16,3 måneder.**



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] hvilket stemmer overens med en lang responsvarighed forbundet med dostarlimab (80 % [57; 92 %] opretholder deres respons efter 18 måneder). Dette kunne indikere, at dMMR/MSI-H er en god selektionsmarkør for immunterapi effekt ved endometriecancer, da fagudvalget ville forvente væsentlig færre langtidsrespondere i en ikke-selekeret population.

Patienterne behandlet med dostarlimab havde en median PFS på 5,5 måneder (3,3 måneder; ikke nået) og en 24-måneders PFS-rate på [REDACTED] [REDACTED]). Punktestimaterne er dog behæftet med stor usikkerhed, hvilket tydeliggøres af konfidensintervallet omkring PFS-medianen og det lille patientantal i opfølgning ved 24 måneder [REDACTED]

Medianen af estimaterne for median PFS i komparatorstudierne var 10 måneder (5,5-13 måneder), og medianen af estimaterne for PFS-raten ved 24 måneder for komparatorstudierne var 18,5 % (6-50 %) (Figur 5-4). Fagudvalget har set bort fra ansøgers MAIC-analyser vedr. PFS, da behandlingerne medfører vidt forskellige forløb, hvor *proportional hazards* mellem forløbene ikke kan antages.



**Figur 5-4: Samlede estimater for dostarlimab og platinbaseret kemoterapi i forhold til median progressionsfri overlevelse (venstre) og PFS-raten ved 24 måneder (højre). De vandrette streger viser punktestimaterne for medianerne/OS-raterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for dostarlimab, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Dostarlimabs værdi overfor platinbaseret kemoterapi kan ikke kategoriseres for PFS, pga. manglende komparative data. Det store konfidensinterval omkring PFS-medianen for dostarlimab, og den store forskel i PFS mellem komparatorstudierne gør det svært for fagudvalget at vurdere dostarlimabs effekt overfor platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget bemærker dog, at især PFS-raten ved 24 måneder peger i retning af, at en væsentlig andel af patienterne har vedvarende gavn af behandling med dostarlimab. Dette observeres ikke på samme måde hos patienter, der får genbehandling med platinbaseret kemoterapi, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring med behandling med komparatorerne.





### Livskvalitet

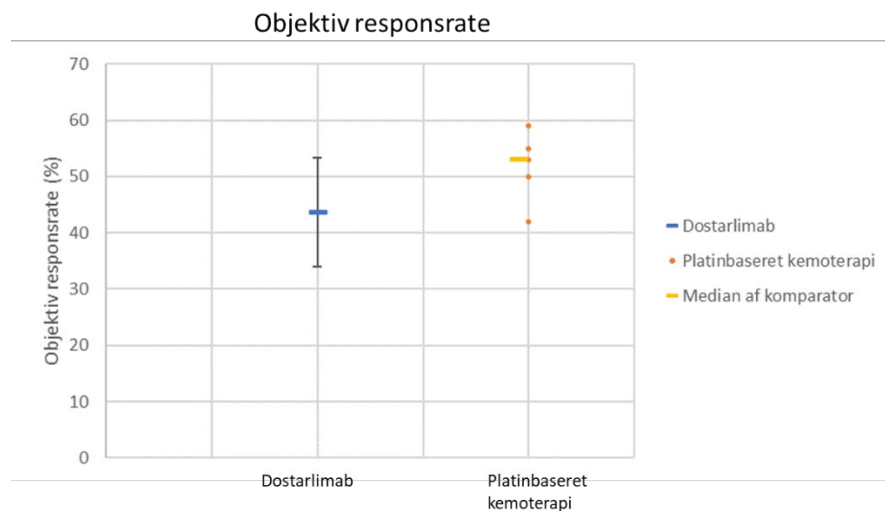
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandling med dostarlimab er livsforlængende og ikke-kurativ.

Behandling med dostarlimab [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Dostarlimabs værdi overfor platinbaseret kemoterapi kan ikke kategoriseres for livskvalitet, pga. manglende komparative data. Fagudvalget fremhæver, at den overordnede livskvalitet udvikler sig positivt ved behandling med dostarlimab, hvilket ikke forventes ved behandling med platinbaseret kemoterapi. Den positive udvikling, som ses ved behandling med dostarlimab, understreges af de underliggende domæner, der alle udvikles i positiv retning. Det er dog svært at vurdere dostarlimabs effekt på livskvaliteten, da der kun foreligger ikke-kontrollerede data, og det er svært at vurdere, om de er repræsentative for studiepopulationen pga. manglende svar fra nogle patienter. Fagudvalget fremhæver dog, at de nuværende data afkræfter, at behandling med dostarlimab kunne medføre et generelt fald i patienternes livskvalitet.

### Objektiv responsrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet objektiv responsrate (ORR) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi tumorsvind ofte vil afspejles i patienternes sygdomsbyrde, hvilket kan associeres med forventet øget livskvalitet.



**Figur 5-5: Samlede estimater for dostarlimab og platinbaseret kemoterapi for ORR. De vandrette streger viser punktestimaterne for ORR, fejllinjen viser 95 % konfidensintervallet omkring ORR**



**for dostarlimab, og prikkerne viser estimerne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

ORR var 43,5 % (34,0; 53,4 %) for patienter, der modtog dostarlimab. Medianen af estimerne for ORR i komparatorstudierne var 53 % (42-59 %) (Figur 5-5).

Dostarlimabs værdi overfor platinbaseret kemoterapi kan ikke kategoriseres for ORR, pga. manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at intet i det nuværende datagrundlag indikerer, at ORR for dostarlimab adskiller sig nævneværdigt fra platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget bemærker dog, at responsvarigheden ved dostarlimab er usædvanlig lang (80 % [57; 92 %] ved 18 måneder), og at de ikke forventer en lignende responsvarighed ved platinbaseret kemoterapi.

**Bivirkninger og uønskede hændelser**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

*Kvantitativ sammenligning*

Ved dostarlimab oplevede 13,2 % af patienterne minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, der var relateret til lægemidlet (bivirkning/*adverse reaction*). Ingen af studierne af komparatorerne har opgjort dette, og fagudvalget kan derfor ikke lave en kvantitativ bedømmelse af bivirkningerne ved dostarlimab overfor komparatorerne.

*Deskriptiv sammenligning*

Af EMA's produktresumé fremgår det, at de hyppigste bivirkninger ved behandling med dostarlimab var anæmi, kvalme, diarré, opkast, ledsmerter, hudkløe, udslæt, feber og lavt stofskifte. Bivirkninger førte til behandlingsophør hos 3,3 % af patienterne. I de fleste tilfælde var årsagen immunrelaterede hændelser.

Immunrelaterede hændelser opstod hos 179 ud af 515 patienter (34,8 %), der modtog behandling med dostarlimab. De hyppigste immunrelaterede hændelser var diarré (7,2 %) og nedsat stofskifte (7,2 %). De fleste hændelser, uanset sværhedsgraden, var reversible efter behandlingsophør eller medicinsk behandling af hændelsen. Fagudvalget bemærker, at konsekvensen af immunrelaterede hændelser normalt er pausering og i alvorlige tilfælde behandlingsophør.

Fagudvalget har stor klinisk erfaring med behandling med platinbaseret kemoterapi, hvilket ligger til grund for den deskriptive gennemgang. De hyppigste bivirkninger ved platinbaseret kemoterapi er hæmatologiske bivirkninger, heriblandt febril neutropeni. Derudover er kvalme, træthed, nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder hyppige. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være generende for patienterne og påvirke deres daglige funktionsniveau. Fagudvalget bemærker særligt neuropati, der opstår hos 20-25 % af patienterne, særligt pga. paclitaxel. Neuropati påvirker ofte patientens daglige funktionsniveau og forårsager smerte. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med kemoterapi ofte gives i serier, hvorfor de fleste bivirkninger vil være begrænset til en kortere periode. Dette gælder dog ikke for neuropati, hvor påvirkningerne kan være livslange.



Samlet set kan dostarlimabs værdi ift. bivirkninger overfor platinbaseret kemoterapi ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at dostarlimab er mindre bivirkningstungt, baseret på bivirkningsprofilerne og fagudvalgets kliniske erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi og platinbaseret kemoterapi.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af dostarlimab sammenlignet med genbehandling med platinbaseret kemoterapi til patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometriecancer, der er progredieret 6 måneder eller mere efter behandling med platinbaseret kemoterapi, **ikke kan kategoriseres**.

Fagudvalget har sammenlignet effekten af dostarlimab med komparatorerne ved at foretage en deskriptiv sammenligning af effektestimater fra et ukontrolleret studie af dostarlimab med effektestimater fra en blanding af prospektive kliniske studier og retrospektive kohortestudier af komparatorerne. Derved er der stor usikkerhed omkring effektestimaterne, og i hvor høj grad de er sammenlignelige.

Fagudvalget er tilbageholdende med at udtale sig om den samlede effekt af dostarlimab på det nuværende usikre datagrundlag. Samlet set indikerer de nuværende data ikke, at effekten af dostarlimab er væsentlig forskellig fra effekten af platinbaseret kemoterapi til denne patientgruppe. Fagudvalget bemærker dog, at PFS-raten ved 24 måneder indikerer, at dostarlimab har et potentiale til at have en langvarig effekt hos en stor andel af patienterne. Derudover progredierer patienter uden respons hurtigt på dostarlimab, hvorved langtidsbehandling kun vil finde sted for patienter, der har gavn af det.

Den høje andel af langtidsprogressionsfri patienter kan have en positiv effekt på den samlede overlevelse, men overlevelsesdata er imidlertid for umodne til at vurdere, om dette er tilfældet. Fagudvalget vurderer, at sikkerhedsprofilen er bedre for dostarlimab end platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget bemærker, at det ikke-kontrollerede studie af dostarlimab (GARNET) stadig er igangværende, og forventer derfor, at yderligere data med længere opfølgningstid vil blive tilgængelige efter indsendelse til EMA i slutningen af 2022. Ydermere er fagudvalget bekendt med, at dostarlimab undersøges i kombination med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til dMMR-MSI-high avanceret eller recidiverende endometriecancer i et fase III-randomiseret klinisk studie. Selvom dette er en kombinationsbehandling, og patientpopulationen har en bedre prognose, forventer fagudvalget, at dette studie vil højne evidenskvaliteten for dostarlimabs effekt på sygdommen betragteligt. Data fra dette studie forventes indsendt til EMA i slutningen af 2022.



## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med placebo for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometriecancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling?

Ansøger har ikke identificeret studier, der belyser effekten af placebo eller ingen behandling for denne patientgruppe. Ansøger har derved ikke indleveret data, der kan besvare dette spørgsmål, og fagudvalget afstår fra at vurdere det kliniske spørgsmål. Fagudvalget bemærker dog, at patienter, der ikke modtager behandling, samlet set vil klare sig marginalt dårligere end patienterne i klinisk spørgsmål 3. Derfor kan vurderingen i klinisk spørgsmål 3 afspejle en konservativ vurdering af dostarlimabs effekt ift. klinisk spørgsmål 2.

## 5.3 Klinisk spørgsmål 3

Klinisk spørgsmål 3:

Hvilken værdi har dostarlimab sammenlignet med pegyleret liposomalt doxorubicin for patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometriecancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling?

### 5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

I Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dostarlimab til behandling af dMMR/MSI-high kræft i livmoderslimhinden er komparatoren for klinisk spørgsmål 3 defineret som pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) [28]. Denne behandling er ikke godkendt af EMA til indikationen, men anses som standard i dansk klinisk praksis [5]. Fagudvalget angiver endvidere, at de ønsker at få data, der beskriver effekt og bivirkning af doxorubicin, hvis der ikke findes tilstrækkelige data til at beskrive PLD. Dette skyldes, at fagudvalget vurderer, at den antineoplastiske effekt af doxorubicin og PLD er sammenlignelig, baseret på et tidligere komparativt studie [29].

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 5 fuldtekstartikler samt én klinisk rapport fra et studie, der ikke medførte en publiceret fuldtekstartikel.



Tabel 5-4 Oversigt over studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Publikationer	Klinisk forsøg, NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Inkluderede effekt mål	Median opfølgningstid
Oaknin et al. 2020 [18] EPAR [19] og produktresumé [20] for dostarlimab	GARNET, NCT02715284	Patienter med avanceret eller recidiverende endometrie cancer, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Alle patienter har dMMR/MSI-H	Fase I-II, ikke-kontrolleret klinisk studie. Dostarlimab	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, livskvalitet ved EORTC QLQ-C30, ORR, Uønskede hændelser	16,3 måneder
Julius et al. 2013 [30]	-	Patienter med recidiverende endometrie cancer behandlet på ét center i perioden 1996-2006. Alle var tidligere behandlet med minimum et kemoterapiregime.	Retrospektiv kohortestudie. Pegyleret liposomt doxorubicin	Median OS, OS-rate, median PFS	-
Muggia et al. 2002 [17]	-	Patienter med recidiverende eller persisterende endometrie cancer, der tidligere har gennemgået minimum én systemisk behandlingslinje.	Prospektivt fase-II studie, ikke-kontrolleret. Pegyleret liposomt doxorubicin.	Median OS, ORR	Ikke rapporteret.
Makker et al. 2013 [31]	-	Patienter med recidiverende endometrie cancer behandlet på ét center i perioden 1995-2009. Alle patienterne var tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi	Retrospektiv kohortestudie. Doxorubicin	Median OS, OS-rate, median PFS, PFS-rate, ORR	Ikke rapporteret



Publikationer	Klinisk forsøg, NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Inkluderede effektmål	Median opfølgningstid
McMeekin et al. 2015 [32]	IXAMPLE 2, NCT0088 3116	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, der tidligere har gennemgået minimum én behandlingslinje med platinbaseret kemoterapi	Prospektivt fase III, randomiseret klinisk studie. Ixabepilone vs. Paclitaxel eller doxorubicin.	Median OS, OS-rate, median PFS, ORR	29,6 måneder
ZoptEC [33]	ZoptEC, NCT0176 7155	Patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, der tidligere har gennemgået minimum én behandlingslinje med platinbaseret kemoterapi	Prospektivt fase III, randomiseret klinisk studie. zoptarelin vs. doxorubicin.	Median OS, OS-rate, median PFS, livskvalitet ved EORTC QLQ-C30	Ikke rapporteret

OS: samlet overlevelse (*overall survival*), PFS: progressionsfri overlevelse (*progression free survival*), ORR: objektiv responsrate.

Dostarlimab er undersøgt i ét klinisk studie (GARNET), og data herfra er rapporteret i én fuldtekstartikel [18]. EPAR'en [19] og produktresuméet [20] for dostarlimab indeholder dog data fra et senere data cut-off med en større patientpopulation og længere opfølgningstid (16,3 måneders opfølgning i marts 2020 overfor 11,2 måneders opfølgning i juli 2019). I denne rapport anvendes udelukkende data fra data cut-off i marts 2020.

GARNET og den relevante patientpopulation er begge beskrevet under klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.1).

Ansøger har ikke identificeret studier, hvori der udføres en direkte sammenligning af dostarlimab og komparatorerne. I stedet har ansøger fundet fem studier, der undersøger effekten af komparatorerne. Tre af studierne er prospektive studier, mens to er retrospektive kohortestudier. To af studierne undersøger effekten af PLD (Julius et al. og Muggia et al.), mens tre studier undersøger effekten af doxorubicin (Makker et al., IXAMPLE2 og ZoptEC). De enkelte studier er kort beskrevet i Bilag 2.

Baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier er angivet i tabellen nedenfor.



**Tabel 5-5 Baselinekarakteristika for patienterne i studierne, der anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 2**

Lægemiddel		Dostarlimab	Peglyeret liposomt doxorubicin (PLD)		Doxorubicin		
Studie		GARNET	Julius et al. [30]	Muggia et al. [17]	Makker et al. [31]	IXAMPLE2 [32]	ZoptEC [33]
Patientantal i relevant arm		108	41	42	17	248	255
Alder, median (range)		64,5 (39-80)	67 (34-84)	62,5 (40-79)	56 (36-78)	64 (33-88)	64 (28-87)
Tumor histologi	Endometrioid	66 %	-	-	29 %	56 %	64 %
	Andre	34 %	-	-	71 %	44 %	36 %
ECOG performance status	0	39 %	-	45 %	47 %	-	49 %
	1	61 %	-	40 %	41 %	-	46 %
	≥ 2	0 %	-	14 %	12 %	-	4 %
Antal tidligere behandlingslinjer	0	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	1	64 %	-	100 %	100 %	-	-
	2	25 %	-	0 %	0 %	-	-
	> 2	11 %	-	0 %	0 %	-	-
	Median (range)	1	3 (1-5)	1 (1)	1 (1)	-	-



Lægemiddel	Dostarlimab	Pegylet liposomalt doxorubicin (PLD)		Doxorubicin		
Studie	GARNET	Julius et al. [30]	Muggia et al. [17]	Makker et al. [31]	IXAMPLE2 [32]	ZoptEC [33]
Progressionsfrit interval ved sidste forudgående behandlingslinje (median)	6,6 måneder	-	-	-	-	-





Det er vanskeligt at vurdere populationernes sammenlignelighed, da flere af komparatorstudierne angiver sparsomme baselinekarakteristika. Ingen af studierne inkluderer behandlingsnaive patienter, hvilket er vigtigt for sammenligningen, da disse patienter generelt har en bedre prognose. Derudover er patienternes alder sammenlignelig på tværs af studierne.

Tre af komparatorstudierne rapporterer ECOG performance status. Overordnet set var en marginalt større del af patienterne i performance score 0 i komparatorstudierne. Dette opvejes dog af, at komparatorstudierne inkluderede patienter med performance score 2 (4-14 %), hvorimod disse patienter var ekskluderet i GARNET. Samlet set kan det ikke konkluderes, om patientpopulationen i GARNET er forbundet med bedre eller dårligere prognose end populationerne i komparatorstudierne.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen i GARNET og den forventede population i dansk klinisk praksis. Fagudvalget bemærker dog, at der i dansk klinisk praksis måske vil være flere patienter med mere komorbiditet, eventuelt flere patienter i performance status > 1. Brug af dostarlimab til disse patienter er kort berørt under 'andre overvejelser' (afsnit 6).

### 5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for alle effektmålene, selvom nogle af komparatorstudierne kun rapporterer nogle af effektmålene. Ansøger har foretaget en deskriptiv gennemgang af studierne og angivet de tilgængelige effektestimater direkte fra studierne. Desuden har ansøger foretaget justerede sammenligninger (MAIC), hvor OS ved dostarlimab sammenlignes med OS ved doxorubicin ud fra studiedata fra IXAMPLE2 og ZoptEC og med PLD ud fra studiedata fra Julius et al. Yderligere blev ORR for dostarlimab sammenlignet med ORR for doxorubicin ud fra data fra IXAMPLE2.

Medicinrådet kan ikke vurdere, i hvor høj grad ansøgers justerede analyser medfører en mere retvisende sammenligning end en deskriptiv analyse. Dette skyldes, at der er meget begrænsede informationer, angående hvilke prognostiske variable der er justeret for, og hvor meget disse prognostiske variable betyder i forhold til andre variable, der ikke er justeret for. Fagudvalget vælger derfor at lægge størst vægt på en deskriptiv gennemgang af studiedata og anvender alene resultaterne fra de justerede analyser som supplerende information. Dette betyder, at alle fagudvalgets konklusioner er behæftet med stor usikkerhed.

I den deskriptive gennemgang fokuserer fagudvalget på de samlede estimater for komparatoren på tværs af studierne, når flere studier rapporterer data for effektmålene. Fagudvalget har valgt at lave samlede effektestimater for komparatoren, uagtet om effektestimaterne er fra studier af doxorubicin eller PLD. Dette skyldes, at fagudvalget anser effekten af doxorubicin og PLD for sammenlignelig. Bivirkningsprofilerne er dog forskellige for de to stoffer, og derfor foretager fagudvalget en deskriptiv gennemgang af



dostarlimabs bivirkninger overfor både doxorubicin og PLD. De samlede effektestimater er fremkommet ved at tage medianen af effektestimaterne fra de enkelte studier. Medicinrådet vurderer, at analysen skal tages med store forbehold, men vurderer alligevel, at fremgangsmåden giver det mest komplette samlede billede af, hvilken effekt man kan forvente ved behandling med komparatorerne.

### 5.3.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af dostarlimab er baseret på en deskriptiv sammenligning med pegyleret liposomalt doxorubicin og doxorubicin, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Fraværet af data fra randomiserede kliniske undersøgelser af dostarlimab medfører, at Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Dette værktøj er designet til randomiserede kliniske studier. Derfor er vurderingerne kun foretaget for IXAMPLE2 (doxorubicin, Tabel 11-1) og ZoptEC (doxorubicin, Tabel 11-2).

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

### 5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra GARNET og de samlede komparatorestimater fra studierne, der undersøger behandling med doxorubicin eller PLD. De samlede effektestimater for PLD/doxorubicin er fremkommet ved at tage medianen af de relevante effektestimater fra hvert studie. Skemaet indeholder dermed ikke estimater for absolutte eller relative forskelle mellem dostarlimab og PLD/doxorubicin. Effektestimaterne fra de enkelte studier af PLD og doxorubicin er tilgængelige i bilag 3 (Tabel 11-4).



**Tabel 5-6 Resultater for klinisk spørgsmål 3**

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Dostarlimab (GARNET)	Samlet komparator (doxorubicin og pegyleret liposomt doxorubicin)
			Punktestimat [95 % konfidensinterval]	Median (range)
			n = 108 / 129*	4 studier, n = 290 / 625
Overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået [17,1 måneder; ikke nået]	8,2 måneder (5,8-12,3 måneder)
	OS-rate ved 12 måneder (5 %-point)		69,2 % [58,6; 77,6 %]	46,3 % (28-52 %)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Kritisk	5,5 måneder [3,3 måneder; ikke nået]	4,4 måneder (2,1-7 måneder)
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)			0 % (kun ét estimat)
Livskvalitet	EORTC QLQ-EN24 i tillæg til EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Vigtig		-11,7 point (kun ét estimat)
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (20 %-point)	Vigtig	43,5 % [34,0; 53,4 %]	11,8 % (0-15,7 %)
Uønskede hændelser	Andel, der oplever mindst én bivirkning af grad 3-4 (10 %-point)	Vigtig	13,2 %	Ikke rapporteret
	Deskriptiv gennemgang		Se gennemgang	Se gennemgang
<b>Konklusion</b>				



**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at dostarlimab er mere effektivt og mindre bivirkningstungt end komparatorerne.

---

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav.

---

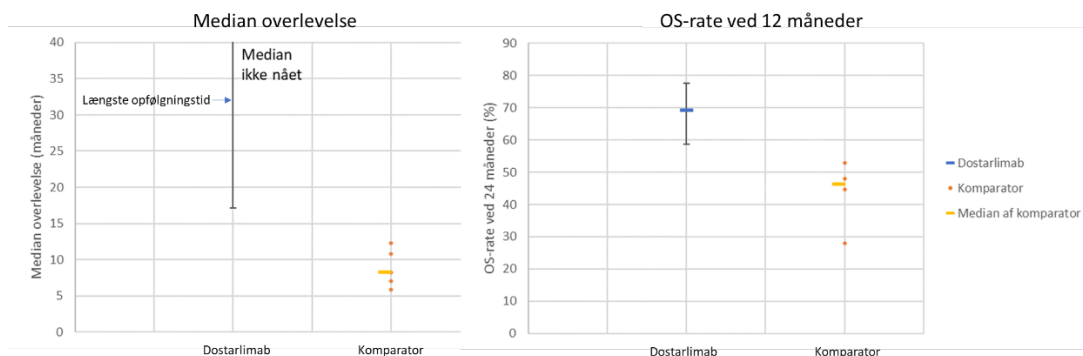
\* Data for bivirkninger stammer fra sikkerhedspopulationen i EPAR, hvilket inkluderer 129, der alle er behandlet med minimum én dosis dostarlimab.



## Overlevelse (OS)

Patienterne behandlet med dostarlimab havde en median overlevelse, der ikke var nået (17,1 måneder; ikke nået) og en 12-måneders OS-rate på 69,2 % [58,6; 77,6 %]. Estimerne er dog meget usikre, da der ved 16,3 måneders median opfølgningstid blot er indtruffet 35 dødsfald.

For den samlede komparatorgruppe var den mediane overlevelse 8,2 måneder (5,8-12,3 måneder), og OS-raten ved 12 måneder var 46,3 % (28-52 %) (se Figur 5-6).



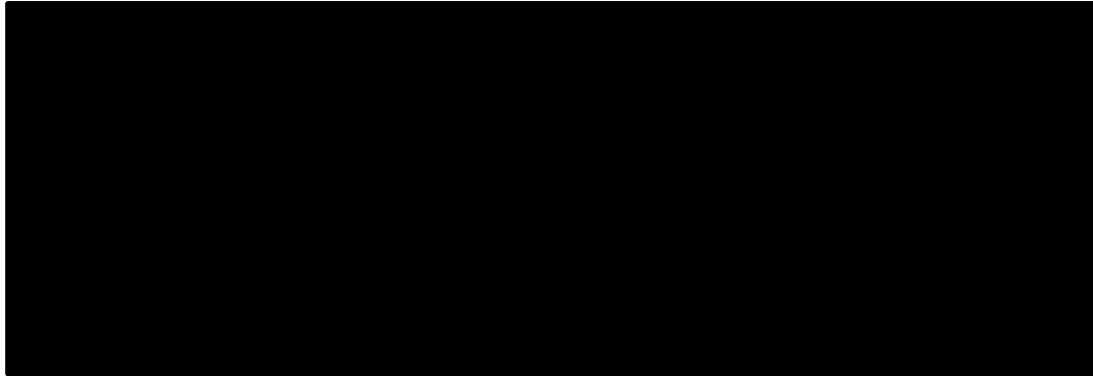
**Figur 5-6: Samlede estimater for dostarlimab og komparatorer i forhold til median overlevelse (venstre) og OS-raten ved 12 måneder (højre). De vandrette streger viser punktestimaterne for medianerne/OS-raterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for dostarlimab, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af dostarlimab overfor komparatorerne kan ikke kategoriseres ift. OS grundet manglende komparative data. Desuden er overlevelsesdata for dostarlimab stadig umodne, hvorved der er stor usikkerhed om estimerne for interventionen. Fagudvalget vurderer alligevel, at data indikerer, at dostarlimab medfører en længere overlevelse for patientpopulationen, hvor alternativet er behandling med PLD eller doxorubicin. De nedre grænser for konfidensintervallerne omkring punktestimaterne overstiger klart den samlede median for komparatorerne, og ingen af de enkeltstående komparatorstudier rapporterer estimer inden for konfidensintervallet for dostarlimab. Fagudvalget bemærker endvidere, at ansøgers justerede analyser også indikerer, at dostarlimab medfører en længere overlevelse end komparatorerne, hvor hazard ratios er henholdsvis 0,41, 0,29 og 0,41 overfor IXAMPLE2, Julius et al. og ZoptEC (alle tre statistisk signifikante og klinisk relevante). Fagudvalget kan ikke lave en kvantitativ vurdering af, hvor meget længere overlevelse man kan forvente at opnå ved behandling med dostarlimab, grundet de umodne data for dostarlimab og de overordnede usikkerheder ved sammenligningerne.

## Progressionsfri overlevelse (PFS)

Patienterne behandlet med dostarlimab havde en median PFS på 5,5 måneder (3,3 måneder; ikke nået) og en 24-måneders PFS-rate på [redacted]. Punktestimaterne er dog behæftet med stor usikkerhed, hvilket tydeliggøres af konfidensintervallet omkring PFS-medianen og det lille patientantal i opfølgning ved 24 måneder [redacted].

For den samlede komparatorgruppe var median PFS 4,4 måneder (2,1-7 måneder), og PFS-raten ved 24 måneder var 0 % (kun ét estimat) (se Figur 5-7).



**Figur 5-7: Samlede estimater for dostarlimab og komparatorer i forhold til median progressionsfri overlevelse (venstre) og PFS-raten ved 24 måneder (højre). De vandrette streger viser punktestimaterne for medianerne/OS-raterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for dostarlimab, og prikkerne viser estimerne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af dostarlimab overfor komparatorerne kan ikke kategoriseres ift. PFS grundet manglende komparative data.

Fagudvalget vurderer, at dostarlimab er et væsentligt bedre alternativ end komparatorerne bedømt ud fra PFS som samlet effektmål. Dostarlimab medfører sandsynligvis ikke en længere progressionsfri overlevelse end komparatorerne, hvis effekten bedømmes ud fra median PFS. Derimod medfører dostarlimab tilsyneladende en betydelig andel af langtidsprogressionsfri patienter, hvilket ikke afspejles i medianestimatet. Dette observeres ikke i de kliniske studier af PLD eller doxorubicin, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring med komparatorerne.

#### **Livskvalitet**

Behandling med dostarlimab [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

For komparatorerne findes der kun livskvalitetsdata fra ZoptEC. Her oplevede patienterne under behandling med doxorubicin en udvikling i EORTC QLQ-C30 global health scale på -11,7 [-15; -8,4]. Samtidig sås en negativ udvikling i flere funktionsparametre (særligt fysisk funktion og rollefunktion) og symptomparametre (tab af appetit, træthed og åndenød). Disse data er opnået ved behandling med doxorubicin, og fagudvalget forventer, at PLD kan medføre mindre påvirkninger af patienternes livskvalitet, da PLD ifølge fagudvalgets erfaringer generelt er mindre bivirkningstungt end doxorubicin.

Værdien af dostarlimab overfor komparatorerne kan ikke kategoriseres ift. livskvalitet grundet manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at dostarlimab muligvis medfører en bedre livskvalitet, i hvert fald for en andel af patienterne under behandling. Fagudvalget fremhæver



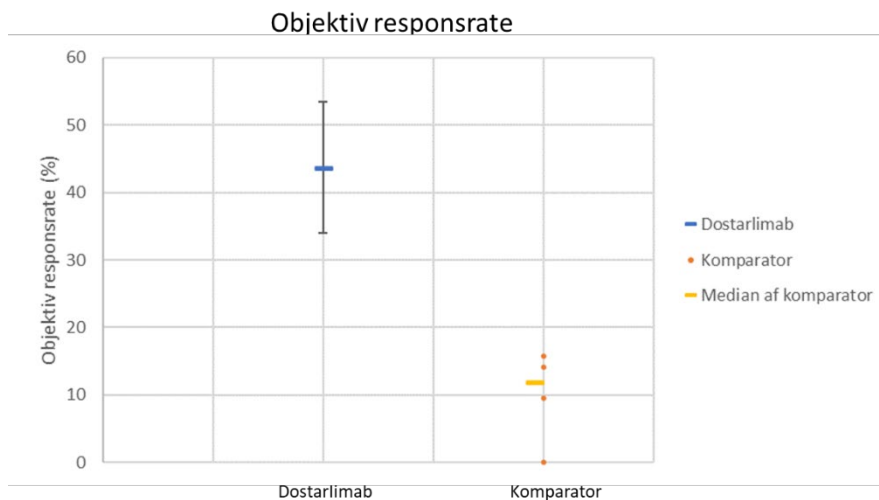
desuden, at de nuværende data afkræfter, at behandling med dostarlimab generelt medfører fald i patienternes livskvalitet.

Komparatorerne medfører sjældent en forbedring af patienternes livskvalitet både bedømt ud fra det ene kliniske studie og fagudvalgets kliniske erfaringer. Fagudvalget er dog meget tilbageholdent med at drage konklusioner omkring livskvalitet bedømt ud fra et ikke-kontrolleret studie. Livskvalitetsdata er en subjektiv vurdering, hvor patienternes viden om at modtage aktiv behandling i sig selv kan medføre en positiv effekt.

### Objektiv responsrate (ORR)

Ved dostarlimab havde 47 ud af 108 patienter (43,5 %) et objektivt respons. Af disse havde 11 patienter (10,2 %) et komplet respons og 36 patienter (33,3 %) et partielt respons. Af de resterende patienter havde 13 (12,0 %) stabil sygdom.

I den samlede komparatorgruppe havde 11,8 % (0-15,7 %) et objektivt respons. Komplette respondere var sjældne i komparatorstudierne, hvor 5 patienter (2 %) havde komplet respons i ZoptEC, mens der ikke var nogen komplette respondere i de andre studier. ORR for dostarlimab og komparatorerne er sammenlignet i Figur 5-8.



**Figur 5-8: Samlede estimater for dostarlimab og komparatorerne i forhold til objektiv responsrate. De vandrette streger viser punktestimaterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring estimatet for dostarlimab, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af dostarlimab overfor komparatorerne kan ikke kategoriseres ift. ORR grundet manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at dostarlimab medfører en højere ORR end komparatorerne, da hele konfidensintervallet omkring punktestimatet for dostarlimab er klart afgrænset fra alle komparatorestimater. Fagudvalget kan ikke vurdere, om forskellen opnår den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point, men bemærker alligevel, at data indikerer, at dostarlimab er væsentlig mere effektivt end komparatorerne for dette effektmål. Det skyldes, at et respons på dostarlimab er forbundet med en meget lang responsvarighed, hvor 80 % [57; 92 %] stadig opretholder deres respons efter 18 måneder.



## Bivirkninger og uønskede hændelser

### *Kvantitative sammenligninger*

Ved dostarlimab oplevede 13,2 % minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, der var relateret til lægemidlet (bivirkning/*adverse reaction*). Ingen af studierne af komparatorerne har opgjort dette, og fagudvalget kan derfor ikke lave en kvantitativ bedømmelse af bivirkningerne ved dostarlimab overfor komparatorerne.

### *Deskriptiv gennemgang*

Bivirkningsprofilen for dostarlimab er beskrevet i afsnit 5.1.4.

Doxorubicin kan medføre en række bivirkninger, ofte af alvorlig grad. Hæmatologiske bivirkninger som neutropeni, anæmi og leukopeni er hyppige og ofte i alvorlig grad. Derudover er træthed, kvalme og hårtab hyppigt forekommende. Palmar-plantar erytrodysæstesi (hånd-fod-syndrom) opstår også hyppigt og kan være meget generende for patienterne og medføre dosisreduktion eller behandlingsstop. Doxorubicin kan medføre hjertesvigt, særligt ved længere tids behandling. Fagudvalget betragter samlet set doxorubicin som en meget bivirkningstung behandling.

PLD har en anderledes bivirkningsprofil end doxorubicin. 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 meget sjældnere alvorlig hjertetoxicitet end doxorubicin.

Samlet set kan dostarlimabs værdi ift. bivirkninger overfor PLD eller doxorubicin ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at dostarlimab er mindre bivirkningstungt end begge komparatorer, baseret på bivirkningsprofilerne for de tre stoffer og fagudvalgets kliniske erfaring med både checkpoint inhibitor-immunterapi, PLD og doxorubicin.

### **5.3.5 Fagudvalgets konklusion**

Den samlede værdi af dostarlimab sammenlignet med pegyleret liposomt doxorubicin eller doxorubicin til patienter med dMMR/MSI-high avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der er progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi, kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget har sammenlignet effekten af dostarlimab med komparatorerne ved at foretage en deskriptiv sammenligning af effektestimater fra et ukontrolleret studie af dostarlimab med effektestimater fra en blanding af prospektive kliniske studier og retrospektive kohortestudier af komparatorerne. Derved er der stor usikkerhed omkring effektestimaterne, og i hvor høj grad de er sammenlignelige.

Fagudvalget bemærker, at alle tilgængelige dataestimater på nuværende tidspunkt indikerer, at dostarlimab er en mere effektiv og sikker behandling end komparatorerne. Fagudvalget lægger her særlig vægt på, at en væsentlig andel af patienterne tilsyneladende er progressionsfri i mere end 2 år efter behandling med dostarlimab, hvilket kan have en positiv effekt på den samlede overlevelse.

Fagudvalget bemærker, at det ikke-kontrollerede studie af dostarlimab (GARNET) er igangværende og forventer derfor, at yderligere data med længere opfølgningstid vil blive tilgængelige efter indsendelse til EMA i slutningen af 2022. Ydermere er fagudvalget bekendt





med, at dostarlimab undersøges i kombination med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til dMMR-MSI-high avanceret eller recidiverende endometriecancer i et fase III-randomiseret klinisk studie. Selvom dette er en kombinationsbehandling, og patientpopulationen har en bedre prognose, forventer fagudvalget, at dette studie vil højne evidenskvaliteten for dostarlimabs effekt på sygdommen betragteligt. Data fra dette studie forventes indsendt til EMA i slutningen af 2022.

## 6. Andre overvejelser

### Respons bedømt ved immunRECIST

I Medicinrådets protokol for vurdering af dostarlimab efterspurgt data for objektiv responsrate bedømt ud fra immunRECIST. Immunrespons efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi kan medføre pseudoprogression på scanningsbilleder, hvilket kan medføre, at den objektive responsrate underestimeres, hvis den bedømmes ud fra RECIST alene. Ansøger har indsendt data for immunRECIST (Tabel 6-1).

**Tabel 6-1 Objektiv responsrate målt ved irRECIST**

Immunerelateret respons (irRECIST investigator assessment)	
Ir – Objektiv reponsrate, n (%)	50 (45,5 %)
Ir - Komplet respons, n (%)	7 (6,4 %)
Ir – Partielt respons, n (%)	43 (39,1 %)
Ir – Stabil sygdom, n (%)	20 (18,2 %)
Ir – Progression, n (%)	36 (32,7 %)
Ir – Respons ikke estimeret, n (%)	4 (3,6 %)
Ir – Sygdomskontrolrate, n (%)	70 (63,6 %)
Ir – Responsvarighed, måneder	Ikke nået

Den objektive responsrate bedømt ud fra immunRECIST afviger ikke nævneværdigt fra ORR bedømt ud fra RECIST, både set ud fra den totale andel respondere, andelen af komplette og andelen af partielle respondere. Derfor er der ikke noget, der indikerer, at responsdata ved RECIST eller PFS-data har været påvirkede af pseudoprogression.

### Diagnose af dMMR/MSI-H

I Medicinrådets protokol for vurdering af dostarlimab efterspurgt data desuden ansøgers overvejelser om, hvorvidt dMMR og MSI-H-test er ligeværdige til at identificere, hvilke patienter der kan forventes at have gavn af dostarlimab. Ansøger beskriver, at patienter i GARNET var



udvalgt pba. af enten en immunhistokemisk analyse, der detekterer dMMR, eller en PCR eller NGS-test, der detekterer MSI-H. Ansøger betragter disse analyser som ligeværdige ift. at identificere patienter, der kan have gavn af dostarlimab. Fagudvalget er enig i denne betragtning, og mener, at de enkelte patologiske afdelinger kan anvende den analyse, der passer bedst ud fra lokale forhold.

#### **Behandlingsvarighed og selektion pba. performance status**

Det er ikke videnskabeligt dokumenteret, hvor længe der skal behandles med check-point inhibitor immunterapi. Fagudvalget bemærker, at behandling med check-point inhibitor immunterapi generelt bør stoppes efter 2 år, hvis ikke der er tungtvejende kliniske grunde til at fortsætte behandlingen. Dette er i tråd med de danske kliniske retningslinjer inden for behandling af metastatisk melanom med check-point inhibitor-immunterapi, hvor der stiles mod en maksimal behandlingsvarighed på 2 år, eventuelt kortere, afhængig af patientens respons på behandlingen [34].

Fagudvalget bemærker, at populationen i GARNET udelukkende indeholder patienter i performance status 0-1. Der er derfor ingen dokumentation for effekten af dostarlimab for patienter i dårligere performance status.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

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



17. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9).
18. Oaknin A, Tinker A V., Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients with Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766–72.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Jemperli. 2021.
20. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics - Jemperli. 2021.
21. Mazgani M, Le N, Hoskins PJ. Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer-the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3).
22. Miyake T, Ueda Y, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Yokoyama T, Miyoshi Y, et al. Recurrent endometrial carcinoma: Prognosis for patients with recurrence within 6 to 12 months is worse relative to those relapsing at 12 months or later. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6).
23. Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3).
24. Nagao S, Nishio S, Okada S, Otsuki T, Fujiwara K, Tanabe H, et al. What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(2).
25. Ueda Y, Miyake T, Egawa-Takata T, Miyatake T, Matsuzaki S, Yokoyama T, et al. Second-line chemotherapy for advanced or recurrent endometrial carcinoma previously treated with paclitaxel and carboplatin, with or without epirubicin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(4).
26. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol.* 2011;22(3).
27. Vergote I, Debruyne P, Kridelka F, Berteloot P, Amant F, Honhon B, et al. Phase II study of weekly paclitaxel/carboplatin in combination with prophylactic G-CSF in the treatment of gynecologic cancers: A study in 108 patients by the Belgian Gynaecological Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2).
28. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dostarlimab til behandling af dMMR / MSI-high kræft i livmoderslimhinden. 2021.
29. O’Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004;15(3):440–9.
30. Julius JM, Tanyi JL, Noguera-Gonzalez GM, Watkins JL, Coleman RL, Wolf JK, et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.*



2013;23(2):348–54.

31. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian A. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin memorial sloan-kettering cancer center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):929–34.
32. McMeekin S, Dizon D, Barter J, Scambia G, Manzyuk L, Lisyanskaya A, et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):18–23.
33. AEterna Zentaris. Zoptarelin Doxorubicin (AEZS 108) as Second Line Therapy for Endometrial Cancer (ZoptEC) [internet]. 2018. [citeret 7. september 2021]. Tilgængelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155?term=AEZS-108&draw=2&rank=1>
34. Dansk Melanomgruppe. Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom. 2019.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene og livmoderkræft

#### Sammensætning af fagudvalg

##### Formand

##### Indstillet af

Trine Jakobi Nøttrup  
*Overlæge*

Lægevidenskabelige Selskaber

##### Medlemmer

##### Udpeget af

Anya Eidhammer  
*Ledende overlæge*

Region Nordjylland

Jacob Christian Lindegaard  
*Overlæge, Dr.med.*

Region Midtjylland

Trine Lembrecht Jørgensen  
*Afdelingslæge*

Region Syddanmark

Dejan Labudovic  
*Afdelingslæge*

Region Sjælland

Kristine Madsen  
*Afdelingslæge*

Region Hovedstaden

Trine Zeeberg Iversen  
*Afdelingslæge*

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Henrik Horwitz  
*Afdelingslæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Henrik Kjer  
*Klinisk farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Birthe Lemley  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Dorte Blou  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. november 2021	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## 11.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tabel 11-1 Vurdering af risiko for bias McMeekin et al. 2015, IXAMPLE2, NCT00883116**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Forbehold</b>	Der er ingen information om randomiseringsprocessen, hverken i forhold til om den var skjult og/eller tilfældig. Baselinekarakteristika indikerer ikke problemer med randomiseringen.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Hverken patienter eller personale var blindede. Det fremgår ikke, om dette kan have medført protokolafvigelse.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data for effektmålene, OS, PFS og ORR er baseret på <i>intention-to-treat</i> -populationen. Data for bivirkninger er baseret på de patienter, der modtog behandlingen. 9 patienter (4 %) i kontrolgruppen modtog ikke behandlingen og indgår ikke.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Høj</b>	Hverken patienter eller personale var blindede. ORR og PFS blev begge vurderet af investigatoren ud fra scanningsbilleder, hvorved deres viden om patientens allokering kan have betydning for resultaterne. Bivirkningsrapportering kan være påvirket af både patienternes og investigatorernes viden om allokeringen.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der er rapporteret data for alle angivne primære og sekundære effektmål.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Høj</b>	Manglende blinding medfører høj risiko for bias i forbindelse med indsamlingen af data.





Tabel 11-2 Vurdering af risiko for bias ZoptEC, NCT01767155

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Forbehold</b>	Randomiseringen var centraliseret, men der er ingen information, om randomiseringsprocessen var skjult og/eller tilfældig. Baselinekarakteristika indikerer ikke problemer med randomiseringen
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Hverken patienter eller personale var blinde. Det fremgår ikke, om dette kan have medført protokolafvigelser.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data for OS og ORR er rapporteret for <i>intention-to-treat</i> -populationen. Data for PFS er rapporteret ved en modificeret <i>intention-to-treat</i> -population, hvor 4 og 7 patienter mangler i hhv. interventions- og kontrolgruppen. Disse er patienter, der ikke har modtaget studiemedicinen, og det forventes ikke, at dette påvirker resultatet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Høj</b>	Hverken patienter eller personale var blinde. ORR og PFS blev begge vurderet af investigatorene ud fra scanningsbilleder, hvorved deres viden om patientens allokering kan have betydning for resultaterne. Bivirkningsrapportering kan være påvirket af både patienternes og investigatorernes viden om allokeringen.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Forbehold</b>	Der er en afvigelse ift. studieprotokollen, hvor det var defineret, at PFS-analysen skulle foretages på <i>intention-to-treat</i> -populationen. I stedet er der publiceret data fra den modificerede population.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Høj</b>	Manglende blinding medfører høj risiko for bias i forbindelse med indsamlingen af data.



## 11.2 Bilag 2: Beskrivelser af komparatorstudierne

### Klinisk spørgsmål 1

#### SGSG012/GOTIC004/Intergroup study (Nagao et al. 2013 og 2015)

SGSG012/GOTIC004/Intergroup study er et retrospektivt kohortestudie udført i Japan, der undersøger behandling med platinbaseret kemoterapi i første og anden linje. Kohorten består af 262 patienter med endometriecancer eller uterine carcinosarcoma, der modtog platinbaseret kemoterapi i første linje, hvoraf 101 patienter modtog carboplatin i kombination med paclitaxel i første og anden linje. Dosis er ikke beskrevet. Studiet undersøger OS, PFS og ORR. Patienterne i studiet blev behandlet mellem januar 2005 og december 2009.

Studiet er beskrevet i to publikationer, hvor Nagao 2013 et al. analyserer betydningen af det platinfri interval efter førstelinjebehandlingen for behandlingseffektiviteten i anden linje, og Nagao et al. 2015 analyserer betydningen af valget af behandlingsregime i anden linje. Fagudvalget bruger i sin vurdering analysen fra Nagao 2015 et al., da denne analyserer data tættest på den måde, det er beskrevet i protokollen for vurderingen. I analysen fra Nagao 2015 et al. er patienter, der modtog docetaxel i kombination med carboplatin i første eller anden linje inkluderet i populationen, der modtog carboplatin i kombination med paclitaxel. Det drejer sig om 21 (17 %) patienter ud af samlet 127 patienter i analysen.

#### Rubinstein et al. 2019

Rubinstein et al. 2019 er et retrospektivt databasestudie, der undersøger behandling med carboplatin i kombination med paclitaxel i første og anden linje (n = 20). Patienterne i studiet modtog median 6 cykler behandling i både første og anden linje, men specifikke doser er ikke angivet. De primære effektmål i studiet var ORR, median PFS indtil genbehandling og PFS og OS efter genbehandling samt OS fra diagnostidspunktet. Patienterne i studiet blev behandlet mellem januar 2000 og december 2014.

#### Miyake et al. 2011

Miyake et al. 2011 er et retrospektive kohortestudie udført i Japan, der undersøger sammenhængen mellem det behandlingsfrie interval mellem første og anden linje kemoterapi og patienternes prognose. Patienter fik carboplatin i kombination med paclitaxel med eller uden adriamycin i første linje og anden linje. Det primære effektmål i studiet var ORR. Studiet brugte ikke RECIST-kriterierne i evalueringen af respons.

#### Mazgani et al. 2008

Mazgani et al. 2018 er en retrospektiv analyse af 200 patienter med endometriecancer, der har fået carboplatin i kombination med paclitaxel. Formålet med analysen er at undersøge effektiviteten af genbehandling med carboplatin i kombination med paclitaxel. 52 patienter ud af de 200 blev genbehandlet med carboplatin i kombination med paclitaxel. Af dem havde 28 endometrioid histologi, og 24 havde serøs histologi. Behandlingsrespons blev målt efter RECIST-kriterierne. Patienterne i studiet blev behandlet mellem 1995 og 2007.

#### Vergote et al. 2015

Vergote et al. 2015 er et fase II-studie, der undersøger behandling med *granulocyte colony stimulating factor* oveni kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel hos patienter med kræft i æggestokkene, livmoderhalskræft eller endometriecancer. 36 patienter havde avanceret eller recidiverende endometriecancer og modtog behandling carboplatin (AUC 2,7) i



kombination med paclitaxel (60 mg/ml) hver uge i første eller anden linje. Median tidligere behandlingslinjer var 1 (0-2). Det er ikke beskrevet, hvor mange patienter der modtog behandling i anden linje med carboplatin i kombination med paclitaxel, eller hvor langt det platinfri interval efter førstelinjebehandlingen var for disse patienter. Patienter blev rekrutteret til studiet mellem februar 2012 og marts 2013. Fagudvalget ekskluderer studiet fra vurderingen pga. den højere dosis af carboplatin.

#### Ueda et al. 2011

Ueda et al. 2011 er et retrospektivt studie udført i Japan, der undersøger behandling af patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med platinbaseret kemoterapi i anden linje. Alle patienter (n = 40) havde modtaget kombination af taxanbaseret og platinbaseret kemoterapi i første linje. 32 patienter havde modtaget epirubicin (50mg/m<sup>2</sup>) i første linje i kombination med carboplatin (AUC 4) og paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>) hver tredje eller fjerde uge. De resterende 8 patienter havde modtaget behandling med carboplatin (AUC 5) i kombination med paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) hver tredje eller fjerde uge, eller carboplatin (AUC 2) i kombination med paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) hver uge. 24 patienter modtog behandling med carboplatin i kombination med paclitaxel i anden linje efter ét af de tre ovenstående regimer. Resten modtog docetaxel i kombination med irinotecan, behandling med medroxyprogesteronacetat eller behandling med etoposid. 26 ud af de 40 patienter havde et behandlingsfrit interval længere end 6 måneder, men resultaterne af analysen er ikke opgjort efter behandlingsregimer i første eller anden linje. Det primære endepunkt i studiet var ORR. PFS og OS var sekundære effektmål. Patienterne blev behandlet mellem 2000 og 2008.

#### Nomura et al. 2015

Nomura et al. 2015 er et fase II-studie udført i Japan, der undersøger effekt og sikkerhed af tre forskellige kombinationer af taxaner og platinbaseret kemoterapi til patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer. 30 patienter i studiet blev behandlet med carboplatin (AUC 6) i kombination med paclitaxel (180 mg/ml) hver tredje uge. Ingen af patienterne havde tidligere modtaget carboplatin i kombination med paclitaxel, mens kun 4 af patienterne havde modtaget platinbaseret kemoterapi i kombination med en taxan. Fagudvalget ekskluderer studiet, da størstedelen (26 ud af 30) af patienterne, der modtog den relevante andenlinjebehandling, ikke havde modtaget samme behandling i første linje.

### Klinisk spørgsmål 3

#### Julius et al. 2013

Julius et al. er et retrospektivt studie, der undersøger effekten og sikkerheden ved pegyleret liposomalt doxorubicin ud fra optegnelser af patienter behandlet på the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center mellem 1996 og 2006 [30]. Patienterne var behandlet med forskellige doser liposomalt pegyleret doxorubicin (30-50 mg/m<sup>2</sup>), og studiets formål var at sammenligne patienternes overlevelse og bivirkningerne ved behandlingen. Studiet inkluderede i alt 60 patienter, der blev behandlet for recidiverende endometrie-cancer, og som tidligere havde modtaget kemoterapi. Af disse modtog 42 patienter en startdosis på 40 eller 50 mg/m<sup>2</sup>, der er de mest relevante doser i forhold til dansk klinisk praksis. Studiet opgør OS og PFS for patienterne opdelt efter dosis.



#### Muggia et al. 2002

Muggia et al. er et prospektivt, fase II, ikke-kontrolleret studie, hvor patienter med behandlingsresistent eller recidiverende endometrie-cancer blev behandlet med liposomalt pegyleret doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>). Studiet inkluderede 46 patienter, hvoraf de 40 tidligere havde modtaget kemoterapi, oftest i form af doxorubicin (32 patienter). Studiets primære effektmål var ORR og sikkerhed, men OS rapporteres også.

#### Makker et al. 2013

Makker et al. er et retrospektivt studie, der undersøger effekten af doxorubicin til patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, der tidligere er behandlet med carboplatin i kombination med paclitaxel ved Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mellem 1995 og 2009 [31]. Studiet inkluderede 17 patienter, der modtog 60mg/m<sup>2</sup> doxorubicin hver tredje uge. Studiet rapporterer data for OS, PFS, ORR og sikkerhed.

#### McMeekin et al. 2015

McMeekin et al. rapporterer fra IXAMPLE2, som er et prospektivt, open-label, randomiseret fase III-studie, hvor effekten af ixabepilone undersøges overfor paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) eller doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) i patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer [32]. Alle patienter var tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi, og inklusionskriterierne tillod desuden én behandlingslinje med kemoterapi. Patienter, der tidligere var behandlet med anthracycliner (doxorubicin, eller epirubicin) blev randomiseret til ixabepilone eller paclitaxel, mens alle andre blev randomiseret til ixabepilone eller doxorubicin. Patienterne behandlet med paclitaxel og doxorubicin er samlet til én kontrolgruppe, og der er ikke rapporteret data specifikt for patienter, der modtog doxorubicin. Størstedelen af kontrolgruppen (69 %) blev behandlet med doxorubicin. Studiets primære effektmål var OS, men der rapporteres også data for PFS, ORR og sikkerhed.

#### ZoptEC

ZoptEC er et prospektivt, open-label, randomiseret fase III-studie, hvor effekten og sikkerheden af zoptarelin doxorubicin (267 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uge) undersøges overfor doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uge). Studiet inkluderede 511 patienter, der alle havde avanceret eller recidiverende endometrie-cancer og var tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi. Patienterne var randomiseret 1:1 mellem behandlingsarmene. Resultaterne fra ZoptEC er ikke publiceret i et videnskabeligt tidsskrift. I stedet er data tilgængelige på clinicaltrials.gov [33]. Ansøger bruger desuden de individuelle deltagerdata (*Individual participant data*, IDP) fra studiets sponsor. Heri rapporteres data for OS, PFS, livskvalitet, ORR og sikkerhed.



## 11.3 Bilag 3: Effektestimater fra komparatorstudierne

### Klinisk spørgsmål 1

Tabel 11-3 Oversigt over effektestimater fra alle studier, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1

Studie	Samlet overlevelse (OS)		Progressionsfri overlevelse (PFS)		Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Objektiv responsrate (ORR)	Grad 3-4 bivirkninger
	Median OS	OS-rate ved 12 måneder	Median PFS	PFS-rate ved 24 måneder			
GARNET, EPAR [19]	Ikke nået [17,1 måneder; ikke nået]	69,2 % [58,6; 77,6 %]	5,5 måneder [3,3 måneder; ikke nået]	██████████	██████████	43,5 % [34,0; 53,4 %]	13,2 %
<b>Studier af platinbaseret kemoterapi</b>							
Mazgani et al. 2008 [21]	15 måneder [ikke angivet]	56 % [ikke angivet]	8 måneder [ikke angivet]	17 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret	42 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret
Rubinstein et al. 2019 [16]	27 måneder (range = 6-117 måneder)	95 % [ikke angivet]	10 måneder (range = 2-27 måneder)	6 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret	50 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret



Studie	Samlet overlevelse (OS)		Progressionsfri overlevelse (PFS)		Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Objektiv responsrate (ORR)	Grad 3-4 bivirkninger
	Median OS	OS-rate ved 12 måneder	Median PFS	PFS-rate ved 24 måneder			
Nagao et al. 2015 [24]	48 måneder [ikke angivet]	84 % [ikke angivet]	10 måneder [ikke angivet]	20 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret	55 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret
Miyake et al. 2011 [22]	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	13 måneder [ikke angivet]	50 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret	59 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret
Ueda et al. 2011 [25]	13 måneder (range = 3-44 måneder)	Ikke rapporteret	5,5 måneder (range = 2-20 måneder)	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	53 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret
Median for platinbaseret kemoterapi	21 måneder (range = 13-48 måneder)	84 % (range = 56-95 %)	10 måneder (range = 5,5-13 måneder)	18,5 % (range = 6-50 %)	Ingen estimer	53 % (range = 42-59 %)	Ingen estimer



### Klinisk spørgsmål 3

Tabel 11-4. Oversigt over effektestimater fra alle studier, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 3

Studie	Samlet overlevelse (OS)		Progressionsfri overlevelse (PFS)		Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Objektiv responsrate (ORR)	Grad 3-4 bivirkninger
	Median OS	OS-rate ved 12 måneder	Median PFS	PFS-rate ved 24 måneder			
GARNET, EPAR [19]	Ikke nået [17,1 måneder; ikke nået]	69,2 % [58,6; 77,6 %]	5,5 måneder [3,3 måneder; ikke nået]	██████████	██████████	43,5 % [34,0; 53,4 %]	13,2 %
<b>Studier af pegyleret liposomt doxorubicin eller doxorubicin</b>							
Julius et al. 2013 [30]	7 måneder [ikke angivet]	28 % [ikke angivet]	7 måneder [ikke angivet]	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Muggia et al. 2002 [17]	8,2 måneder [ikke angivet]	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	9,5 % [2,7; 22,6 %]	Ikke rapporteret
Makker et al. 2013 [31]	5,8 måneder [1,0;15,0 måneder]	48 % [ikke angivet]	2,1 måneder [0,95; 2,7 måneder]	0 % [ikke angivet]	Ikke rapporteret	0 % [ikke angivet]	0 %



Studie	Samlet overlevelse (OS)		Progressionsfri overlevelse (PFS)		Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Objektiv responsrate (ORR)	Grad 3-4 bivirkninger
	Median OS	OS-rate ved 12 måneder	Median PFS	PFS-rate ved 24 måneder			
IXAMPLE2 [32]	12,3 måneder [10,7; 15,4 måneder]	53 % [ikke angivet]	4,0 måneder [2,7; 4,3 måneder]	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	15,7 % [11,2; 21,1 %]	Ikke rapporteret
ZoptEC [33]	10,8 måneder [9,8; 12,6 måneder]	44,6 % [38,2; 50,7 %]	4,7 måneder [4,1; 6,6 måneder]	Ikke rapporteret	-11,7 point [-15; -8,4 point]	14,1 %	Ikke rapporteret
Median for komparatorgruppen	8,2 måneder (range = 5,8-12,3 måneder)	46,3 % (range = 28-52 %)	4,4 måneder (range = 2,1-7 måneder)	0 % (kun ét estimat)	-11,7 point (kun ét estimat)	11,8 % (range = 0-15,7 %)	Ikke rapporteret