

Medicinrådets protokol for 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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. marts 2021
Dokumentnummer	111723
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	5
2.1	Livmoderkraft	5
2.2	Dostarlimab.....	6
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	8
3.4	Effektmaal.....	9
3.4.1	Kritiske effektmaal.....	9
3.4.2	Vigtige effektmaal.....	10
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	21
12.	Bilag.....	22
	Bilag 1: Søgestrengene	22

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

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



1. Begreber og forkortelser

AUC 5	5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid (<i>Area under the curve</i>)
CR	Komplet respons (<i>complete response</i>)
dMMR:	Defekt mismatch repair (<i>mismatch repair deficient</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	Spørgeskema til vurdering af livskvalitet (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>)
EORTC-QLQ-EN24:	Spørgeskema til vurdering af livskvalitet (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire- Endometrial Cancer Module 24</i>)
ESGO:	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MSI-H:	Høj mikrosatellit-ustabilitet (<i>microsatellite instability-high</i>)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PD:	Receptor (<i>Programmed death</i>)
PD-L:	Ligand (<i>Programmed death ligand</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>



- PR:** Partielt respons
- RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra GSK, som ønsker, at Medicinrådet vurderer dostarlimab (Jemperli) til avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med defekt mismatch repair (dMMR)/høj mikrosatellit ustabilitet (MSI-H) ved progression under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi (dMMR/MSI-H). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 21. december 2020. GSK fik positive opinion i EMA den 25. februar 2021.

2.1 Livmoderkræft

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 lever med sygdommen i Danmark [2].

Endometrie-cancer diagnosticeres i ca. 80 % af tilfældene tidligt, i stadie I, pga. tydelige symptomer [4]. Konstateres sygdommen i et tidligt stadie, betragtes den som kirurgisk helbredelig med en 5-års overlevelse på omkring 80-85 % [2,4]. Lokalt avanceret eller metastatisk endometrie-cancer (samlet benævnt avanceret endometrie-cancer) betragtes som uhelbredelig, og prognosen for overlevelse er væsentlig lavere med en median overlevelse på ca. 4 år for stadie III og 2 år for stadie 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 endometrie-cancer [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 af patienterne tilbydes palliativ behandling.

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 endometriecancer har ifølge litteraturen dMMR/MSI-H, uanset sygdomsstadie [9,10]. Fagudvalget vurderer dog, at andelen er noget lavere hos patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, 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.

2.2 Dostarlimab

Dostarlimab (Jemperli) 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 [11]. 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.

Den forventede EMA-indikation er:

- monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller avanceret endometriecancer 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.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen af endometriecancer er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Gynækologisk Cancer Grupper (DGCG) [5,12]. Størstedelen af patienter med endometriecancer i de tidlige stadier behandles med operation med kurativt (helbredende) sigte [1,12]. Avanceret og recidiverende endometriecancer behandles ligeledes med operation hvis muligt, hvor fjernelse af al synligt kræftvæv (makroradikal operation) har stor betydning for overlevelsen [5]. Efter operation behandles med carboplatin og paclitaxel i 6 serier. Formålet med denne behandling er at forlænge overlevelsen ved at begrænse yderligere sygdomsprogression. Herved opnås medianoverlevelse fra 15 måneder til over 3 år [13,14]. Patienter, der progredierer ca. 6 måneder eller mere efter afsluttet platinbehandling, betragtes som platinresistente og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi [3][15].

Ved progression under eller op til et halvt år efter behandling med carboplatin og paclitaxel gives som standard pegyleret liposomt doxorubicin. Denne behandling er ikke godkendt af EMA til indikationen, hvorfor brugen kan betragtes som off-label. I Danmark anses behandlingen med pegyleret liposomt doxorubicin som standard i



dansk klinisk praksis [5]. Klinikerne i Danmark har flere års erfaring med brugen af pegyleret liposomt doxorubicin til disse patienter. Anvendelsen af pegyleret liposomt doxorubicin er også beskrevet som behandling til denne patientpopulation i de danske kliniske retningslinjer (DGCG) [5]. Den kliniske effekt af denne behandling er begrænset, og fagudvalget vurderer, at patienter, der modtager behandling med pegyleret liposomt doxorubicin, har en median overlevelse på ca. 12 måneder [16].

Fordi patienter behandles forskelligt, alt efter om de forventes at respondere på genbehandling med platin-baseret 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 platin-baseret 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 sammenligning med placebo (klinisk spørgsmål 2).

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Da der ikke findes en godkendt behandling til patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer, som er progredieret under eller inden for 6 måneder efter platin-baseret 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 om denne er off-label. Denne vurdering vil dog ikke danne grundlag for Medicinrådets anbefaling.

3.1 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?

Population

Voksne med avanceret eller recidiverende dMMR/MSI-H endometrie-cancer, der er progredieret ca. 6 måneder eller mere efter platinbaseret behandling.

Intervention

Dostarlimab, som beskrevet i afsnit 2.2.



Komparator

Platinbaseret kemoterapi. Fx carboplatin AUC5 (5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid) og paclitaxel 175 mg/m² hver tredje uge i op til 6-9 serier.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 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?

Population

Voksne med avanceret eller recidiverende dMMR/MSI-H endometrie-cancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling.

Intervention

Dostarlimab, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Placebo.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 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?

Population

Voksne med avanceret eller recidiverende dMMR/MSI-H endometrie-cancer, der er progredieret under eller efter platinbaseret behandling.

Intervention

Dostarlimab, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

40-50 mg/m² pegyleret liposomalt doxorubicin i.v. hver 4. uge i op til 6-8 serier. Denne behandling er ikke godkendt af EMA til indikationen men anses som standard i dansk klinisk praksis [5]. Hvis der ikke kan findes studier, der beskriver effekt og bivirkninger af pegyleret liposomalt doxorubicin, ønsker fagudvalget at få data, der beskriver effekt og bivirkning af doxorubicin.



Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.4 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i Tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS	3 måneder
			OS-rate ved 12 måneder	5 procentpoint
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
			PFS-rate ved 24 måneder	10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC-QLQ-EN24 i tillæg til EORTC-QLQ-C-30 Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen	10 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der opnår komplet eller partielt respons	20 procentpoint
Bivirkninger / uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der oplever mindst en bivirkning af grad 3-4	10 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger	

*For alle effektmål ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinerådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.4.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden.



Avanceret eller recidiverende endometriecancer er en livstruende sygdom med dårlig prognose, og fagudvalget betragter derfor OS som et kritisk effektmål. For patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer er 1-årsoverlevelsen ca. 50 % med median OS på mindre end 12 måneder for platinresistente patienter [16][17]. Det er fagudvalgets erfaring, at for patienter, der er kandidater til platinbaseret kemoterapi i anden linje er 1-årsoverlevelsen ca. 60 % og median OS ca. 18-20 måneder [15]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i OS-rate ved 1 år på 5 procentpoint og en absolut forskel for median OS på 3 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold *til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors* (RECIST)-kriterierne [18] eller død.

PFS anvendes som mål for sygdomsbyrde i vurderingen af dostarlimab til avanceret eller recidiverende endometriecancer. Fagudvalget vurderer, at det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, fordi behandling med PFS også vil afspejle varigheden af effekten, hvilket fagudvalget vurderer, er et vigtigt potentiale ved immunterapeutisk behandling.

Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål. For patienter med platinresistent avanceret eller recidiverende endometriecancer er det fagudvalgets vurdering, at median PFS er mellem 3 og 6 måneder. Patienter, der er kandidater til platinbaseret kemoterapi i anden linje, vurderer fagudvalget, har en median PFS mellem 6-10 måneder [15]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-rate ved 24 måneder på 10 procentpoint og en forskel i median PFS på 3 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

3.4.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et afgørende mål for den enkelte patient. Hos kræftpatienter kan livskvalitet måles med forskellige instrumenter, som omfatter både sygdomsspecifikke og generiske værktøjer. I dette tilfælde ønsker fagudvalget at vurdere livskvaliteten ved brug af European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Endometrial Cancer Module 24 (EORTC QLQ-EN24) [19] i tillæg til European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) [20]. Redskaberne undersøger patienternes påvirkning af funktion, symptombyrde samt patienternes selvvaluerede helbred. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 10 point på tværs af domæner [21]. Ved opgørelsen ønsker fagudvalget at se, hvorledes livskvaliteten ændres igennem behandlingsforløbet, og den endelige værdi skal opgives som gennemsnittet af alle post-baseline-målinger fratrukket den gennemsnitlige baseline-måling.



Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens antineoplastiske potentiale. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse efter påbegyndt behandling, jf. standardiserede guidelines (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*, version 1.1) [18]. Fagudvalget vurderer, at et væsentligt tumorsvind ofte vil mindske patientens sygdomsbyrde.

ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 %-reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektivt respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og objektiv responsrate defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal. Fagudvalget vil vurdere den samlede andel af patienter, som opnår objektivt respons, samt andelen af patienter med CR eller PR.

Fagudvalget vurderer, at patienter med platinresistent avanceret eller recidiverende endometrie-cancer kan opnå en ORR på omkring 10 % ved nuværende behandling. Fagudvalget vurderer, at patienter, der er kandidater til platinbaseret kemoterapi i anden linje, har en ORR mellem 20 og 50 % [15]. Desuden vurderer fagudvalget, at en forskel på 20 procentpoint mellem intervention og komparator er klinisk relevant. Den høje grænse afspejler, at det er svært at overføre ORR til et direkte patientrelevant effektmål.

Bivirkninger / uønskede hændelser

Forekomst af bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [22]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at bivirkninger er et vigtigt effektmål.

Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

- Andelen af patienter, der oplever mindst en bivirkning af grad 3 eller 4.

Fagudvalget mener, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til *National Cancer Institute CTCAE*, version 4.03 [22]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er klinisk relevant.

- Kvalitativ gennemgang af bivirkninger og uønskede hændelser.

Ansøger skal indsende en opgørelse over frekvensen af alle uønskede hændelser og bivirkninger. Fagudvalget vil gennemgå alle uønskede hændelser og bivirkninger, der opstår ved behandling med dostarlimab versus komparator med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet, samt i hvor høj grad uønskede hændelser og bivirkninger medfører behandlingsstop. Eftersom virkningsmekanismerne og dermed bivirkningsprofilerne mellem intervention og komparator i de kliniske spørgsmål er forskellige, vil fagudvalget lægge stor vægt på den kvalitative gennemgang i sin vurdering af dostarlimab.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinrådets principppapir ¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets principppapir.

Medicinrådet er i ansøgers foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor dostarlimab er sammenlignet direkte med placebo/doxorubicin/liposomt doxorubicin/platinbaseret kemoterapi. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Fagudvalget er dog opmærksomme på, at det vil være svært at finde studier omhandlende komparator, hvor MMR/MSI-status er kendt. Betydningen af MMR/MSI-status for sygdomsprognosen er uklar, da der ikke findes en entydig konklusion mellem studier, der har undersøgt betydningen af dMMR/MSI-H for sygdomsprognosen [10]. Fagudvalget kan derfor ikke udtale sig om betydningen af dMMR/MSI for sygdomsprognosen og ønsker at se data for relevant komparator uanset MMR/MSI-status.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.



- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.



Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



7. Andre overvejelser

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Diagnostik

Der testes ikke rutinemæssigt for dMMR/MSI-H ved endometriecancer. Fagudvalget oplyser, at det er hensigten, at patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer skal testes på diagnosetidspunktet. I fælles guidelines fra ESMO-ESGO anbefales det at undersøge betydningen af MSI-H ved avanceret endometriecancer i fremtidige kliniske studier [3]. dMMR/MSI-test er klinisk praksis inden for kolorektalkræft, hvorved metoderne er tilgængelige og kendte [23,24]. Fagudvalget ønsker ansøgers overvejelser om, hvorvidt dMMR og MSI-H test er ligeværdige til at identificere, hvilke patienter der kan forventes at have gavn af dostarlimab.

irORR

Fagudvalget ønsker at se data for effektmålet immunrelateret ORR (irORR). Fagudvalget vurderer, at dette vil give et mere komplet billede af effekten/responset af dostarlimab, men vil ikke bruge effektmålet i kategoriseringen af lægemidlets værdi.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. 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 2017/2018 og 2018/2019. 2019.
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. 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).
12. 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.
13. SORBE B, ANDERSSON H, BOMAN K, ROSENBERG P, KALLING M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxellong-term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):803–8.
14. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. J Clin Oncol. 2001;19(20):4048–53.
15. 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.
16. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2002;20(9).
17. Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2008;111(1).
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version



- 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
19. Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, Van De Poll-Franse L V., Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire-endometrial cancer module (EORTC QLQ-EN24). Eur J Cancer. 2011;47(2).
20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.
21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.
22. National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.
23. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Arvelig tarmkræft. 2019;2019(december):0–19.
24. Klarskov L, Lindebjerg J. GCCG's Nationale Retningslinjer for Diagnostik og Behandling af Kolorektal Cancer - Mismatch Repair defekt (dMMR). 2016. s. 1–3.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene og livmoderkræft

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



Sammensætning af fagudvalg

Bente Lund
Overlæge

Region Nordjylland

Medicinrådets sekretariat

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



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Endometrial Neoplasms[majr:noexp] AND drug therapy[sh]	
#2	(endometrial[ti] OR endometrium[ti]) AND (cancer*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti])	
#3	Uterine Neoplasms[majr:noexp] AND Carcinosarcoma[majr] AND drug therapy[sh]	
#4	uterine cancer[ti] OR uterine carcinoma*[ti] OR uterine serous carcinoma*[ti] OR uterine papillary serous carcinoma*[ti] OR uterine carcinosarcoma*[ti] OR carcinosarcoma of the uterus[ti]	Søgetermer for population
#5	advanced[tiab] OR incurable[tiab] OR inoperable[tiab] OR unresectable[tiab] OR unresectable[tiab] OR non-resectable[tiab] OR relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR metasta*[tw] OR recurren*[tw]	
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5	
#7	radiation[ti] OR radiotherapy[ti] OR surgery[ti] OR secondary cytoreduction[ti] OR early stage[ti] OR stage I[ti] OR stage II[ti]	
#8	neoadjuvant[ti] OR untreated[ti] OR non-treated[ti] OR treatment-naive[ti] OR chemo-naive[ti] OR chemotherapy-naive[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper og behandlinger/stadier
#9	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	
#10	study[ti] OR studies[ti]	
#11	#9 NOT #10	
#12	#6 NOT (#7 OR #8 OR #11)	
#13	dostarlimab[tiab] OR TSR-042[tiab] OR TSR042[tiab] OR TSR-42[tiab] OR WBP285[tiab] OR WBP-285[tiab]	
#14	Placebos[mh] OR placebo[tiab] OR sham[tiab] OR dummy[tiab]	Søgetermer for intervention og kompartorer
#15	Platinum[mh] OR Platinum Compounds[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[tiab] OR carboplatin[tiab]	



#16	Taxoids[mh] OR taxane*[tiab] OR paclitaxel[tw] OR docetaxel[tw] OR Taxol*[tiab]	
#17	#15 AND #16	
#18	platinum-based combination[tiab]	
#19	liposomal doxorubicin[nm] OR Doxorubicin[mh] OR doxorubicin[tiab]	
#20	#13 OR #14 OR #17 OR #18 OR #19	
#21	#12 AND #20 AND english[la]	Endelig søgning

Feltkoder

ti: titel

tiab: titel, abstract, forfatter-keywords

majr: major mesh term

nm: supplementary concept/substance

sh: subheadings

tw: feltkode for enkeltord, der optræder i titel, abstract, forfatter-keyword, mesh term m.fl.

pt: publikationstype

la: sprog



Søgestreng til CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(uterus next cancer or (endometrium next (cancer or carcinoma)) or carcinosarcoma):kw	
#2	((endometrial or endometrium) near/2 (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti	
#3	((uterine or uterus) near/2 (cancer* or carcinoma* or carcinosarcoma*)):ti	
#4	(advanced or incurable or inoperable or un-resectable or unresectable or non-resectable or relaps* or refractory or metasta* or recurren*):ti,ab,kw	Søgetermer for population
#5	(#1 OR #2 OR #3) and #4	
#6	(radiation or radiotherapy or surgery or "secondary cytoreduction" or early stage or "stage I" or "stage II"):ti	
#7	(neoadjuvant or untreated or non-treated or treatment-naive or chemo-naive or chemotherapy-naive):ti	
#8	#5 not (#6 or #7)	
#9	(dostarlimab or TSR042 or TSR next 042 or wbp285 or wbp next 285):ti,ab,kw	
#10	(placebo or sham or dummy):ti,ab,kw	
#11	(platin* or carboplatin):ti,ab,kw	
#12	(taxane or paclitaxel or docetaxel):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer
#13	#11 and #12	
#14	(platinum-based near/2 combination):ti,ab	
#15	doxorubicin:ti,ab,kw	
#16	#9 or #10 or #13 or #14 or #15	
#17	#8 and #16	
#18	("conference abstract" or review):ti,pt	
	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
	(meeting or conference or proceedings):so	
	#18 or #19 or #20	



#17 not #21

#22 not pubmed:an

Endelig søgning,
fratrukket referencer fra
Pubmed. Afgrænses til
Trials

Feltkoder

ti: titel

ab: abstract

kw: indekserede termer fra MeSH/Medline eller Emtree/Embase

so: source

pt: publikationstype