

Medicinrådets anbefaling
vedr. dostarlimab i
kombination med carbo-
platin og paclitaxel til
behandling af avanceret
eller tilbagevendende
dMMR/MSI-H kræft i
livmoderslimhinden

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. august 2024

Ikrafttrædelsesdato 28. august 2024

Dokumentnummer 190512

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Dostarlimab (Jemperli)

Indikation Dostarlimab er indiceret i kombination med carboplatin og paclitaxel til behandling af voksne patienter med mismatch-repair-defekt (dMMR)/mikrosatellitinstabilitets-høj (MSI-H) primær fremskreden eller recidiverende endometrie-cancer (EC), og som er kandidater til systemisk behandling.

Lægemiddelfirma GSK

ATC-kode L01FF07

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 31. august 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 2. maj 2024

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 7. maj 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 29. maj 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 25. juni 2024

Rådets anbefaling 28. august 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 16 uger og 1 dag (81 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** dostarlimab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) af typen dMMR/MSI-H. Anbefalingen gælder patienter med avanceret eller tilbagevendende sygdom, som er i god almentilstand (performancestatus 0-1), og som er kandidater til systemisk behandling.

Medicinerådet vurderer, at dostarlimab i kombination med kemoterapi kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med nuværende behandling med platinbaseret kemoterapi. Det er dog usikkert, hvor meget dostarlimab forlænger patienternes liv, da patienterne i studiet kun er fulgt i relativt kort tid.

Behandlingen er forbundet med flere bivirkninger end platinbaseret kemoterapi, og dostarlimab kan give livstruende og langvarige bivirkninger.

Behandling med dostarlimab i kombination med kemoterapi er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinerådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinerådet anbefaler, at dostarlimab gives i maksimalt 2 år fra første dosis.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 29. august 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel (fremadrettet kaldt dostarlimab + kemoterapi) til behandling af patienter med *mismatch-repair*-defekt (dMMR)/mikrosatellit-instabilitets-høj (MSI-H) avanceret eller tilbagevendende kræft i livmoderslimhinden, som er kandidater til systemisk behandling (se definition af patientpopulation i afsnit 2.3.1).

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

Avanceret endometrie-cancer

Omkring 800 kvinder får hvert år konstateret livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er kræft i livmoderslimhinden (fremadrettet kaldt endometrie-cancer) [1,2]. De mest almindelige symptomer på endometrie-cancer er uventet blødning fra skeden, fx imellem menstruationscyklusser eller efter menopause [3]. Omkring 20 % af de nydiagnosticerede patienter har kræft i FIGO stadie III-IV, enten med lymfeknudeinvolvering i bækkenet, paraaortalt eller fjernemetastaser (samlet benævnt avanceret endometrie-cancer), og en 5-års overlevelse på ca. 30-40 % jf. Dansk Gynækologisk Cancer Database seneste årsrapport [4].

MMR-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [5]. En arvelig eller somatisk mutation i et af generne MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2 kan medføre dMMR (MMR-defekt). I væv med dMMR ophobes mutationer. Et aktivt immunrespons spiller en vigtig rolle i at bekæmpe dMMR/MSI-H-tumorer [6], hvilket giver et rationale for immunterapi til patienter med disse tumorer.

Ca. 22-30 % af tilfældene med endometrie-cancer har dMMR/MSI-H, uanset sygdomsstadie [7,8], og det antages, at omkring 30 patienter om året i Danmark vil være kandidater til behandling med dostarlimab + kemoterapi.

Dostarlimab i kombination med kemoterapi

Dostarlimab i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af patienter med dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer, som er kandidater til systemisk behandling.

Dostarlimab er et humaniseret monoklonalt antistof, en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi (*Programmed Death-1* (PD-1) hæmmer), der kan reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne.



Nuværende behandling i Danmark

Den medicinske 1. linjebehandling af nydiagnosticeret avanceret eller tilbagevendende endometriecancer er platinbaseret kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i op til 6 serier [9], uafhængigt af dMMR/MSI-H-status. Patienter, der vurderes kandidater til kurativ behandling, får tilbudt lokal behandling (kirurgi og eller strålebehandling) samt platinbaseret kemoterapi.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af dostarlimab + kemoterapi er baseret på RUBY-studiet, som er et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af dostarlimab + kemoterapi (n = 245) sammenlignet med placebo + kemoterapi (n = 249) til behandling af patienter med avanceret eller tilbagevendende endometriecancer [10]. Lidt over 20 % af studiepopulation var dMMR/MSI-H patienter. dMMR/MSI-H patientpopulationen er samlet set repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis. Median opfølgningstid i studiet var 24,8 mdr. (19,2; 36,9) i dMMR/MSI-H patientpopulationen.

RUBY-studiet viste, at dMMR/MSI-H patienter i behandling med dostarlimab + kemoterapi levede længere og progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi.

Tabel 1. Oversigt over effektestimater fra RUBY-studiet – dMMR/MSI-H patienter

Effekt mål	Dostarlimab	Placebo	Resultat
OS			
2-års rate (95 % CI)	83,3 % (66,8; 92,0)	58,7 % (43,4; 71,2)	24,6 %
HR (95 % CI)			0,30 (0,13; 0,70)
PFS			
Median, mdr. (95 % CI)	Ikke nået (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)	-
2-års rate (95 % CI)	61,4 % (46,3; 73,4)	15,7 % (7,2; 27,0)	45,7 %
HR (95 % CI)			0,28 (0,16; 0,50)

Patienternes livskvalitet blev ikke påvirket af behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi. Sikkerhed blev vurderet hos alle patienter, som modtog behandling uanset dMMR/MSI-H-status (*safety analysis set, all comers*). Der forventes ikke at være forskel i sikkerhed på baggrund af dMMR/MSI-H. Behandling med dostarlimab + kemoterapi var forbundet med flere uønskede hændelser \geq grad 3 (70,5 % vs. 59,8 %) og alvorlige uønskede hændelser (37,8 % vs. 27,6 %) end nuværende standardbehandling som er kemoterapi alene. Flere patienter stoppede i behandling med dostarlimab end placebo (17,4 % vs. 9,3 %), og der blev kun rapporteret dødsfald grundet uønskede hændelser i dostarlimab + kemoterapiarmen (2,1 %). Da dostarlimab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.



Den største usikkerhed i vurderingen er manglende datamodenhed. Der er sket få hændelser for både PFS og OS i dostarlimab + kemoterapiarmen, hvorfor disse data stadigvæk er umodne. Dette introducerer en usikkerhed i vurderingen af, hvor stor gevinsten er ved behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med nuværende standardbehandling. Især for OS er dette udfordrende, da der kun er sket 7 hændelser under studiets opfølgningstid.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af dostarlimab + kemoterapi til behandling af patienter med dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevendende endometriumcancer, som er kandidater til systemisk behandling.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse fra RUBY-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette inkluderer, at Medicinerådet vælger at anvende en anden model til at ekstrapolere OS-data for dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi. Derudover ændrer Medicinerådet den maksimale behandlingstid for dostarlimab fra to til tre år, hvilket er i overensstemmelse med RUBY-studiet.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,2 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Pga. de relativt få OS-hændelser i RUBY-studiet, har Medicinerådet udført følsomhedsanalyser, hvor den estimerede overlevelse ekstrapoleres med andre parametriske funktioner og analyser, hvor HR varieres til øvre og nedre grænse i CI. I disse følsomhedsanalyser varierer ICER fra ca. [REDACTED] – [REDACTED] DKK pr. QALY.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse (fremskrivning af OS med gamma-fordeling), diskonterede tal

	Dostarlimab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	6,9	3,1	3,8
Totale QALY	5,6	2,4	3,2
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 293.818	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 357.284	
		Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af dostarlimab + kemoterapi som mulig standardbehandling vil være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med kemoterapi.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Avanceret endometriecancer	12
1.3	Dostarlimab i kombination med kemoterapi	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	RUBY	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	22
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	24
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	26
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS og EQ-5D-5L.....	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	35
3.1	Analyseperspektiv.....	35
3.2	Model.....	36
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	37
3.3.1	Beregning af nytteværdier	38
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemedelomkostninger	39
3.4.2	Administrationsomkostninger	40
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	40
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	41
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	42
3.4.6	Patientomkostninger	42
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
3.6	Resultater.....	44
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	44
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	45



4.	Budgetkonsekvenser	48
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	48
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	49
5.	Diskussion.....	49
6.	Referencer	51
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	54
8.	Versionslog	55
9.	Bilag 1.....	56
9.1	Patientdisposition (ITT) i RUBY-studiet ved data-cut-off 28. september 2022 [10]	56
10.	Bilag 2	57
10.1	OS-subgruppeanalyser hos dMMR/MSI-H-patienter [20]	57
10.2	PFS-subgruppeanalyser hos dMMR/MSI-H-patienter [20]	58
11.	Bilag 3	59
11.1	OS KM-plot efter median opfølgningstid på 36,6 mdr. fra RUBY [24]	59
12.	Bilag 4.....	60
12.1	Oversigt over hvor stor andel patienter har svaret/ikke svaret EQ-5D-5L spørgeskemaet på forskellige dataindsamlings tidspunkter – dMMR/MSI-H-patientpopulation	60
12.2	Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D VAS (<i>mixed effect model for repeated measures</i>) – dMMR/MSI-H patientpopulation	62
12.3	Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L index-score med danske præferancevægte (<i>mixed effect model for repeated measures</i>) – dMMR/MSI-H-patientpopulation	65
13.	Bilag 5	66
13.1	Oversigt over årsager til behandlingsophør.....	66
14.	Bilag 6.....	68
14.1	Oversigt over uønskede hændelser \geq grad 3 i \geq 2 % af patienterne [20].....	68
14.2	Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i \geq 1 % af patienterne [20]	69
14.3	Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser (uanset årsag og behandlingsrelaterede) i \geq 3 % af patienterne [20]	70
15.	Bilag 7	71
16.	Bilag 8	71



17. Bilag 9..... 72

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 54.



Begreber og forkortelser

AUC:	<i>Area under the curve</i>
dMMR:	<i>Mismatch-repair-defekt/deficient</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DGCG:	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level</i>
FIGO:	<i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MMRM:	<i>Mixed-effects Model for Repeated Measures</i>
MSI-H:	Mikrosatellit-instabilitets-høj
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
ORR:	Objektiv reponsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RR:	Relativ risiko



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TEAE:	<i>Treatment-emergent Adverse Events</i>
TRAE:	<i>Treatment-related Adverse Events</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet dostarlimab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling.

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

GSK fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 7. december 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Avanceret endometriecancer

Kræft i livmoderen er den 5. hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark, og den hyppigste form for gynækologisk kræft [1]. Omkring 800 kvinder får hvert år konstateret livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er endometriecancer [1,2]. Sygdommen rammer typisk ældre kvinder (median alder 63 år) [11], og lidt over 11.000 patienter i Danmark lever med diagnosen [2].

De mest almindelige symptomer på endometriecancer er uventet blødning fra skeden, fx imellem menstruationscyklusser eller efter menopause. Ved fremskreden sygdom kan der forekomme smerter fra bækkenet og ryggen [3].

Endometriecancer diagnosticeres i ca. 80 % af tilfældene tidligt (lokaliseret til livmoderen). En diagnose i et tidligt stadium (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) stadie I-II) betragtes som kirurgisk helbredelig med en 5-års overlevelse på omkring 80-85 % [4]. Patienter i FIGO-stadie III-IV, enten med lymfeknudeinvolvering i bækkenet, para-aortalt eller fjernemetastaser (samlet benævnt avanceret endometriecancer), har en dårligere prognose med 5-års overlevelse på ca. 30-40 % jf. Dansk Gynækologisk Cancer Database seneste årsrapport [4]. Endometriecancer er en meget heterogen sygdom og prognosen foruden FIGO-stadium er også afhængig af immunhistokemisk/histologisk undertype og genomisk risikoprofil.

Nogle patienter vil opleve tilbagefald af sygdommen inden for få år efter endt primærbehandling. Dette karakteriseres som oftest som uheldelig endometriecancer med en median overlevelse på omkring 12 måneder [9]. I Danmark er der ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometriecancer [1] samt ca. 30 patienter med tilbagevendende endometriecancer [1,12].



Mismatch repair (MMR) -systemet

MMR-systemet er et cellulært system, der bl.a. reparerer fejl i DNA-strengene [5]. En arvelig eller somatisk mutation i et af generne MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2 kan medføre dMMR (*MMR deficient*). I væv med dMMR ophobes mutationer. Dette sker særligt i de såkaldte mikrosatellit-regioner af DNA, hvorved dMMR ofte kan identificeres ved en høj grad af instabilitet i disse DNA-regioner (*MSI-H/Microsatellite instability-High*) [5]. Et aktivt immunrespons spiller en vigtig rolle i at bekæmpe dMMR/MSI-H-tumorer [6], hvilket giver et rationale for immunterapi til patienter med disse tumorer.

Ca. 22-30 % af tilfældene med endometrie-cancer har ifølge litteraturen dMMR/MSI-H, uanset sygdomsstadie [7,8] og det antages, at omkring 30 patienter om året vil være kandidater til behandling med dostarlimab + kemoterapi. Der findes en række faktorer med vigtig prognostisk betydning, bl.a. histologi (endometrioidt/serøst/clearcelle adenokarcinom eller karcinosarkom), molekylære biologiske faktorer (særligt POLE og p53) og hormonreceptorpositivitet [13]. Det er uvist, i hvilken grad MMR/MSI-status påvirker patientens prognose, men det har vist sig at være af stor betydning for effekten af behandling med en checkpoint-hæmmer [6].

1.3 Dostarlimab i kombination med kemoterapi

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 [14]. 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 [8], hvilket øger T-cellemedieret celledød i tumorer. Dostarlimab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi (PD-1-hæmmer) [14].

Dostarlimab administreres som intravenøst (i.v.) som 500 mg hver 3. uge for de første 6 serier og derefter som 1.000 mg hver 6. uge. Dostarlimab gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 3 år. Til behandling af dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer er dostarlimab godkendt i kombination med følgende kemoterapi-regimer:

- Carboplatin AUC5 (*area under the curve*) hver 3. uge i 6 serier
- Paclitaxel 175 mg/m² hver 3. uge i 6 serier.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst.

Behandlingen blev godkendt af EMA den 7. december 2023 med følgende indikation:

JEMPERLI er indiceret i kombination med carboplatin og paclitaxel til behandling af voksne patienter med mismatch-repair-defekt (dMMR)/mikrosatellit-instabilitets-høj (MSI-H), primær fremskreden eller recidiverende endometrie-cancer (EC), og som er kandidater til systemisk behandling.



Udover 1. linjebehandling i kombination med kemoterapi er dostarlimab monoterapi godkendt af EMA til behandling af fremskreden dMMR/MSI-H endometrie-cancer, som er progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi (2. linjebehandling). I november 2022 anbefalede Medicinrådet dostarlimab som 2. linjebehandling til dMMR/MSI-H patienter, der progredierer under eller mindre end 6 måneder efter deres seneste behandling med platinbaseret kemoterapi, forudsat at patienten er immunterapi-naiv.

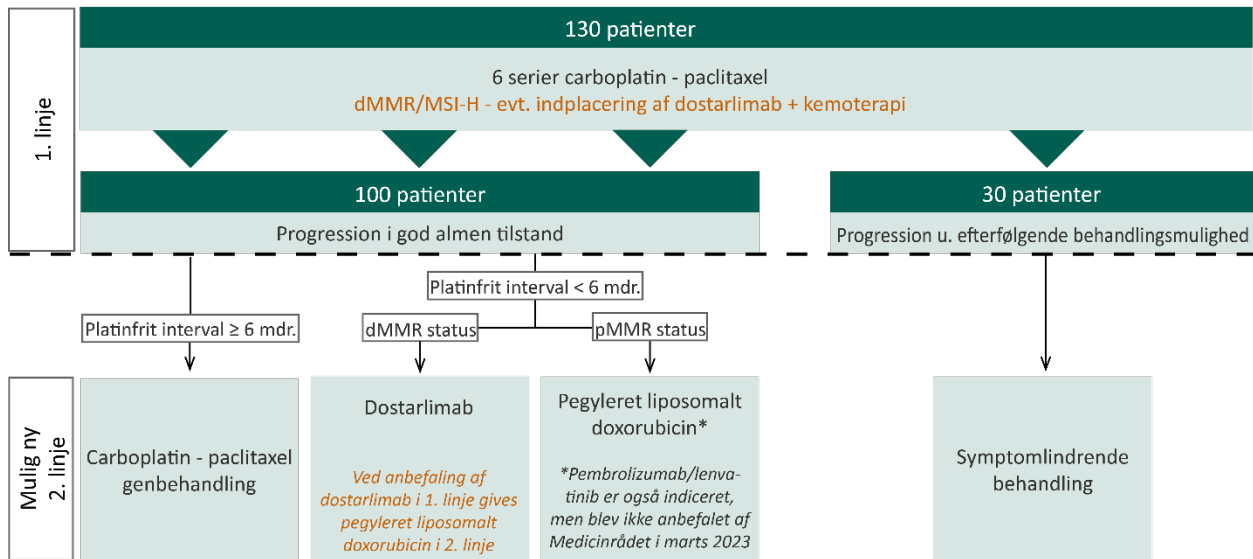
1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af endometrie-cancer er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) [9,15]. Størstedelen af patienter med endometrie-cancer i de tidlige stadier behandles ved operation med kurativt (helbredende) sigte [1,15].

Den medicinske 1. linjebehandling af nydiagnosticeret avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer er platinbaseret kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i op til 6 serier [9], uafhængigt af dMMR/MSI-H-status. Patienter, der vurderes kandidater til kurativ behandling, får tilbudt lokal behandling (kirurgi og eller strålebehandling) samt platinbaseret kemoterapi. Formålet med denne behandling er at forlænge overlevelsen ved at begrænse yderligere sygdomsprogression. Herved opnås medianoverlevelse fra 15 måneder til over 3 år [16,17]. Patienter, der progredierer ca. 6 måneder eller mere efter afsluttet platinbehandling, betragtes som platinsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi (2. linjebehandling) [11,18]. Patienter med dMMR/MSI-H endometrie-cancer, der progredierer under eller op til et halvt år efter behandling med carboplatin og paclitaxel, gives som standard dostarlimab som 2. linjebehandling, mens patienter med pMMR/MSS (mikrosatellitstabil) endometrie-cancer behandles med pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD). Pembrolizumab i kombination med lenvatinib er også godkendt af EMA til behandling af avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer efter progression under eller efter platinbaseret kemoterapi. Behandlingen blev vurderet af Medicinrådet i marts 2023 som 2. eller 3. linjebehandling til pMMR/MSS patienter, men blev ikke anbefalet [19].

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

Behandlingsalgoritmen for 1. og 2. linjebehandling samt evt. indplacering af dostarlimab + kemoterapi som 1. linjebehandling fremgår af Figur 1.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, samt hvorledes dostarlimab + kemoterapi hører til i behandlingsalgoritmen. Genbehandling med immunterapi er ikke indiceret.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende RUBY-studie afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Da RUBY-studiet er den eneste direkte sammenligning mellem interventionen og den relevante komparator, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Vurderingen baserer sig således på Mirza et al. publikationen fra RUBY-studiet [10], EMA's EPAR [20] samt data-on-file [21].



2.2 Kliniske studier

2.2.1 RUBY

RUBY er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie i to dele [22]. Studiets del 1 undersøger effekt og sikkerhed af dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af dostarlimab monoterapi vs. placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel efterfulgt af placebo hos patienter med endometrieccancer. Patienterne har avanceret (stadie III eller IV) eller tilbagevendende sygdom og er kandidater til systemisk behandling. Studiets del 2 undersøger effekt og sikkerhed af dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel efterfulgt af dostarlimab i kombination med niraparib vs. placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel hos patienter med endometrieccancer. Det er kun data fra studiets del 1, der indgår i vurderingen [10,20,21].

607 patienter fra 19 lande blev screenet, og i alt 494 patienter (245 i dostarlimab + kemoterapi og 249 i placebo + kemoterapi) blev randomiseret 1:1 til behandling med 500 mg dostarlimab + carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² IV hver 3. uge i 6 serier efterfulgt af 1.000 mg dostarlimab hver 6. uge eller placebo + carboplatin + paclitaxel i 6 serier efterfulgt af placebo. Patienternes behandlingsperiode var maksimum 3 år. 7 patienter (4 i dostarlimab-armen og 3 i placeboarmen) modtog ikke behandling og blev ekskluderet fra sikkerhedsanalyserne. Patienter skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status 0 eller 1. Patienterne stoppede i behandling ved sygdomsprogression, ved uacceptable bivirkninger, hvis patienten ønskede at stoppe eller investigator vurderede, at patienten skulle stoppe samt ved dødsfald. Patienter blev stratificeret på baggrund af MMR/MSI-status, tidligere strålebehandling af bækkenet samt sygdomsstatus (stadie III, stadie IV eller tilbagevendende sygdom). Sygdomsprogression blev vurderet i form af skanning hver 6. uge (\pm 7 dage) fra randomisering til og med uge 25 (serie 8) og derefter hver 9. uge (\pm 7 dage) indtil uge 52. Derefter blev patienterne skannet hver 12. uge (\pm 7 dage).

118 patienter havde dMMR/MSI-H endometrieccancer; 53 i dostarlimab-armen og 65 i placeboarmen.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS) samt investigator-vurderet PFS jf. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version* (RECIST) v. 1.1. Sekundære endepunkter var:

- PFS vurderet af en uafhængig komité
- Objektiv reponsrate (ORR), responsvarighed og sygdomskontrolrate vurderet af investigator og en uafhængig komité
- PFS2 (tid fra randomisering til progression på 2. linjebehandling eller død)



- Livskvalitet vurderet med *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core 30 Questionnaire (QLQ-C30)*, *EORTC-QLQ-Endometrial Cancer module (EN24)* og *European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L)*.

Sikkerhed blev vurderet ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 4.03*.

I vurderingen indgår data fra data-cut-off den 28. september 2022 efter median opfølgningstid på 24,8 mdr. (19,2; 36,9) i dMMR/MSI-H patientpopulationen. På det tidspunkt modtog 52 og 36 patienter stadigvæk behandling i hhv. dostarlimab- og placeboarmen, se patientdisposition i Bilag 1.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevende endometriecancer, der er kandidater systemisk behandling	Patientpopulationen afspejler de patienter, som forventes kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis.	Subpopulationen af patienter i RUBY-studiet med dMMR/MSI-H endometriecancer
Intervention	Dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af dostarlimab monoterapi Behandling gives i maksimum 3 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger	Dosering i studiet svarer til den forventede dosering ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis.	Samme dosering som i RUBY-studiet
Komparator	Placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af placebo monoterapi Behandling gives i maksimum 3 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger	Komparator svarer til dansk klinisk praksis	Placeboarmen i RUBY-studiet anvendes som komparator



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effektmål	PFS OS Livskvalitet målt med EQ-5D-5L Uønskede hændelser ≥ grad 3 Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	Effektmålene PFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. EQ-5D-5L besvarelsenerne benyttes til at estimere nytteværdierne med danske præferencevægte. Udvalgte studiedata for uønskede hændelser ≥ grad 3 inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika i studiets ITT-population samt dMMR/MSI-H patienter fremgår af Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika i studiets dMMR/MSI-H patientpopulation samt ITT-population

	RUBY			
	dMMR/MSI-H population		ITT	
	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 245)	Placebo + kemoterapi (n = 249)
Alder, år				
Median (range)	61 (45–81)	66 (39–85)	64 (41–81)	65 (28–85)
≥ 65, n (%)	23 (43,3)	35 (53,8)	118 (48,2)	135 (54,2)
Etnicitet, n (%)				
Kaukasisk	44 (83,0)	56 (86,2)	189 (77,1)	191 (76,7)
Asiatisk	2 (3,8)	0 (0)	7 (2,9)	8 (3,2)
Anden	5 (9,4)	7 (10,8)	30 (12,2)	32 (12,9)
Ikke oplyst eller ukendt	2 (3,8)	2 (3,1)	19 (7,8)	18 (7,2)
ECOG performance status, n/total, n (%)				



	RUBY			
	dMMR/MSI-H population		ITT	
	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 245)	Placebo + kemoterapi (n = 249)
0	28/52 (53,8)	39/65 (60,0)	145/241 (60,2)	160/246 (65,0)
1	24/52 (46,2)	26/65 (40,0)	96/241 (39,8)	86/246 (35,0)
FIGO stadium ved diagnose, n (%)				
I	18 (34,0)	22 (33,8)	65 (26,5)	71 (28,5)
II	3 (5,7)	5 (7,7)	13 (5,3)	13 (5,2)
III	14 (26,4)	20 (30,8)	75 (30,6)	65 (26,1)
IV	14 (26,4)	15 (23,1)	72 (29,4)	84 (33,7)
Ukendt	4 (7,5)	3 (4,6)	20 (8,2)	16 (6,4)
Sygdomsstatus, n (%)				
Primær stadium III	10 (18,9)	14 (21,5)	45 (18,4)	47 (18,9)
Primær stadium IV	16 (30,2)	19 (29,2)	83 (33,9)	83 (33,3)
Tilbagevendende	27 (50,9)	32 (49,2)	117 (47,8)	119 (47,8)
BMI				
Median (range)	30,6 (20,1; 54,4)	35,5 (17,9; 58,1)	30,8 (17,6; 60,6)	32,8 (17,7; 68,0)
Histologi, n (%)				
Karcinosarkom	4 (7,5)	1 (1,5)	25 (10,2)	19 (7,6)
Endometrioidt adenokarcinom	44 (83,0)	56 (86,1)	134 (54,7)	136 (54,6)
Blandet histologi	2 (3,8)	4 (6,2)	10 (4,1)	9 (3,6)
Serøst adenokarcinom	1 (1,9)	1 (1,5)	50 (20,4)	52 (20,9)
Clearcelle adenokarcinom	0	0	8 (3,3)	9 (3,6)
Mucinøst adenokarcinom	0	0	0	1 (0,4)



RUBY				
	dMMR/MSI-H population		ITT	
	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 245)	Placebo + kemoterapi (n = 249)
Andet	2 (2,8)	3 (4,6)	18 (7,3)	23 (9,2)
MMR-MSI-status, n (%)				
dMMR–MSI-H	53 (100)	65 (100)	53 (21,6)	65 (26,1)
pMMR–MSS	0	0	192 (78,4)	184 (73,9)
Tidligere strålebehandling af bækken, n (%)				
Ja	8 (15,1)	13 (20,0)	41 (16,7)	45 (18,1)
Nej	45 (84,9)	52 (80,0)	204 (83,3)	204 (81,9)

dMMR = *Mismatch repair* defekt; pMMR = *Mismatch repair proficient*; MSI-H = mikrosatellitinstabilitets-høj; MSS = mikrosatellitstabil; FIGO = *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*.

Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var overordnet velbalancerede mellem de to arme i dMMR/MSI-H populationen. Der var flere ældre patienter og flere patienter i performance status 0 i placebo + kemoterapiarmen sammenlignet med dostarlimab + kemoterapiarmen. Det vurderes dog ikke, at disse forskelle vil være af betydning for effekten af dostarlimab vs. placebo. Over 80 % af patienter i dMMR/MSI-H populationen havde endometrioidt adenokarcinom sammenlignet med ca. 50 % af patienterne i studiets ITT-population. Det skyldes især den højere andel patienter med serøst adenokarcinom i ITT-patientpopulationen sammenlignet med dMMR/MSI-H populationen. Medicinrådet bemærker, at patientpopulationen er heterogen, hvad angår sygdomskarakteristika, hvor nogle patienter har *de novo* metastatisk sygdom, mens andre har tilbagevendende sygdom, og har muligvis modtaget neoadjuverende eller adjuverende behandling. Dette kan medføre, at patienternes prognose er varierende.

Medicinrådet vurderer, at dMMR/MSI-H patientpopulationen er samlet set repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis, og der ikke er nogle forhold i studiet, der vil påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.



På baggrund af nuværende klinisk praksis og studiets inklusionskriterier vurderer Medicinrådet, at høj-risiko-patientpopulationen i Danmark, der aktuelt behandles med platinbaseret kemoterapi, defineres som den patientpopulation, der vil være kandidater til behandling med kemoterapi og dostarlimab (konkomitant + 2 år). Det drejer sig om ca. 30 patienter om året, karakteriseret som:

- FIGO-stadie IIIC-IV, alle histologier og dMMR/MSI-H:
 - Patienter, der er kandidater til neoadjuverende behandling
 - Patienter, der er kandidater til adjuverende behandling
 - Patienter, der får første tilbagefald ≥ 6 mdr. efter platinbaseret kemoterapi (neoadjuverende el. adjuverende)
 - For alle patienter gælder, at tidligere eller samtidig lokal behandling (strålebehandling og/eller kirurgi) er tilladt.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til den anvendte interventionsarm i RUBY-studiet bestående af:

- 500 mg i.v. dostarlimab hver 3. uge i 6 serier
- Carboplatin AUC5 (*area under the curve*) i.v. hver 3. uge i 6 serier
- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. hver 3. uge i 6 serier

efterfulgt af 1.000 mg i.v. dostarlimab hver 6. uge.

Patienterne behandles indtil progression eller uacceptable bivirkninger, dog maksimum i 3 år.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af dostarlimab + kemoterapi vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i RUBY-studiet.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes der fuld dosis for både dostarlimab og kemoterapi. Dosisreduktion af dostarlimab anbefales ikke, men dosisudsættelse eller seponering kan være påkrævet [23].

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er placebo + kemoterapiarmen i RUBY-studiet valgt som komparator bestående af:

- placebo hver 3. uge i 6 serier
- Carboplatin AUC5 (*area under the curve*) i.v. hver 3. uge i 6 serier
- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. hver 3. uge i 6 serier.

efterfulgt af placebo hver 6. uge.



Medicinrådets vurdering af komparator

Studiets komparatorarm svarer til nuværende dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Fra RUBY studiet foreligger der data på PFS, OS og livskvalitet (EQ-5D-VAS og EQ-5D-5L) samt sikkerhed. Data stammer fra data-cut-off den 28. september 2022 efter median opfølgningstid på 24,8 mdr. (19,2; 36,9) i dMMR/MSI-H patientpopulationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning mellem dostarlimab + kemoterapi og placebo + kemoterapi hos patienter med fremskreden dMMR/MSI-H endometrie-cancer på baggrund af RUBY-studiet [10].

Kaplan-Meier-estimer er udarbejdet baseret på data for den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse. Hazard ratioer og 95 % konfidensintervaller er estimeret ved *Cox proportional hazards* regressionsanalyse.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i RUBY-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen og komparator svarer overordnet til dansk klinisk praksis.

2.4.2 Oversigt over effektestimer

Tabel 4 indeholder en oversigt over effektestimer og sikkerhedsdata fra RUBY-studiet. OS- og PFS-data stammer fra dMMR/MSI-H-patienter, mens livskvalitets- og sikkerhedsdata stammer fra studiets ITT-population.

Tabel 4. Oversigt over effekt og sikkerhed fra RUBY-studiet hos dMMR/MSI-H-patienter

Effektmål	Dostarlimab + kemoterapi n = 53	Placebo + kemoterapi n = 65	Resultat
OS			
Hændelser, n (%)	7 (13,2)	24 (36,9)	

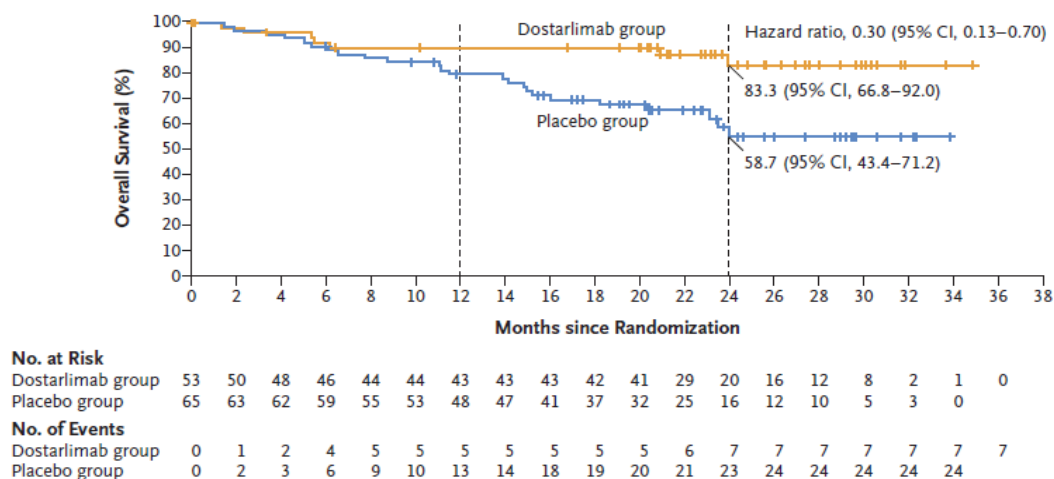


Effekt mål	Dostarlimab + kemoterapi n = 53	Placebo + kemoterapi n = 65	Resultat
Median, mdr.	Ikke nået	Ikke nået	-
2-års rate (95 % CI)	83,3 % (66,8; 92,0)	58,7 % (43,4; 71,2)	24,6 %-point
HR (95 % CI)			0,30 (0,13; 0,70)
PFS			
Hændelser, n (%)	19 (35,8)	47 (72,3)	
Median, mdr. (95 % CI)	Ikke nået (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)	-
2-års rate (95 % CI)	61,4 % (46,3; 73,4)	15,7 % (7,2; 27,0)	45,7 %-point
HR (95 % CI)			0,28 (0,16; 0,50)
Sikkerhed			
	n = 241 (ITT)	n = 246 (ITT)	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	170 (70,5)	147 (59,8)	10,7 %-point
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	91 (37,8)	68 (27,6)	10,2 %-point
Andel patienter, der stopper i behandling med dostarlimab eller placebo grundet uønskede hændelser, n (%)	42 (17,4)	23 (9,3)	8,1 %-point



2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data for dMMR/MSI-H-patienter fra RUBY-studiet fremgår af Tabel 4, og Figur 2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS [10].



Figur 2. KM-plot for OS hos dMMR/MSI-H-patienter [10].

13,2 % af patienterne i dostarlimab + kemoterapiarmen sammenlignet med 36,9 % af patienterne i placebo + kemoterapiarmen var døde ved en median opfølgningstid på 24,8 mdr. Median OS var ikke nået i de to arme og hazardratioen var 0,30 (95 % CI: 0,13; 0,70) [10]. Ifølge EPARen havde 16 (30,8 %) patienter i dostarlimab + kemoterapiarmen modtaget behandling > 2 år ved data-cut sammenlignet med 8 (12,3 %) patienter i placebo + kemoterapiarmen [20], se afsnit 2.5.

Ud af de 19 patienter i dostarlimab + kemoterapiarmen, der progredierede, modtog 15 (79 %) efterfølgende behandling; 8 (42 %) patienter modtog behandling med immunterapi [10], og

[REDACTED]

Ud af de 47 patienter i placebo + kemoterapiarmen, der progredierede, modtog 38 (81 %) efterfølgende behandling; 25 (53 %) patienter modtog behandling med immunterapi [10], og

[REDACTED]

Der ses ikke forskel i effekt på baggrund af forskellige subgrupper, se Bilag 2.

Under udarbejdelse af vurderingsrapporten blev opdaterede OS-data tilgængelige fra studiet efter median opfølgningstid på 36,6 mdr. i dMMR/MSI-H patientpopulationen. Her var [REDACTED] og [REDACTED] af patienterne døde i hhv. dostarlimab + kemoterapiarmen og placebo + kemoterapiarmen [24], se KM-plot i Bilag 3.



Medicinrådets vurdering af OS

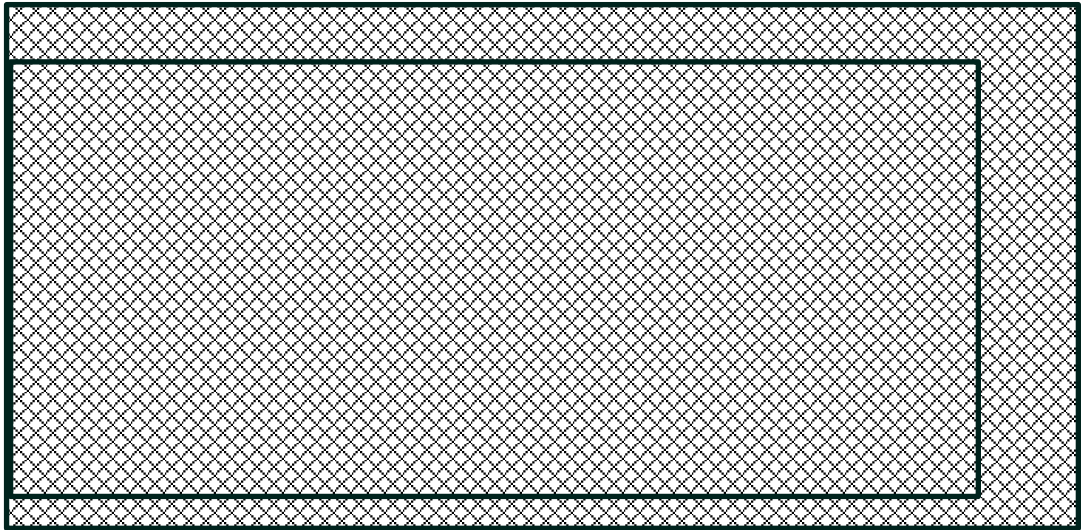
RUBY-studiet viser, at dMMR/MSI-H patienter med endometriecancer lever længere under behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene med en absolut forskel på 24,6 %-point i 2-års OS-rate og en HR på 0,30 (95 % CI 0,13; 0,70). Der er sket få dødsfald under studiets opfølgningstid, især i dostarlimab + kemoterapiarmen. OS-data er derfor stadigvæk umodne.

Omkring 30 % af patienterne har modtaget behandling over 2 år med dostarlimab, hvilket er længere end for de fleste immunterapi-indikationer. Studiet er dog ikke designet til at undersøge, om effekten er afhængig af behandlingsvarigheden.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med anvendelse af dostarlimab + kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere OS-data fra RUBY-studiet, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont. Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS. På baggrund af log-kumulative hazard plots, Schoenfeld residual plots og quantile plots har ansøger vurderet, at antagelsen om proportionale hazards mellem armene ikke er opfyldt.

Pga. få dødsfald i dostarlimab + kemoterapiarmen ligger langtidsoverlevelsen ved alle fordelinger højt, hvilket ikke vurderes klinisk plausibel. De ekstrapolerede kurver er vist i Bilag 7. I stedet for har ansøger valgt at ekstrapolere OS-kurven for dostarlimab + kemoterapi ved at kombinere den ustratificerede HR for OS (0,32) fra studiet med ekstrapolationsmodellen for kemoterapiarmen. På baggrund af test for statistisk fit vælger ansøger at ekstrapolere OS-kurven i placebo + kemoterapiarmen med en log-logistik fordeling. I Figur 3 vises OS-data for kemoterapiarmen i RUBY-studiet, ekstrapoleret med forskellige parametriske funktioner.



Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Langtidsoverlevelsen i dostarlimab + kemoterapiarmen ved de standard parametriske ekstrapoleringer er for høj til at være klinisk plausibel. Dette kan skyldes de umodne OS-data i dostarlimab + kemoterapiarmen fra RUBY-studiet. Medicinerådet anvender derfor samme tilgang som ansøger ved ekstrapolering af OS-data.

Baseret på erfaring fra klinisk praksis vurderer Medicinerådet, at ansøgers valg af funktion til estimering af overlevelse i placebo + kemoterapiarmen medfører en overestimering af effekten af både kemoterapi alene og dostarlimab + kemoterapi. Medicinerådet har valideret de ekstrapolerede kurver på baggrund af det opdaterede OS-data efter median opfølgningstid på 36,6 mdr. i dMMR/MSI-H patientpopulationen (se Bilag 3) og vurderer, at flere af de ekstrapolerede kurver kan være plausible, men kan ikke vurdere, hvilken der er mest plausibel. Medicinerådet vælger dog at anvende Weibull-fordelingen og udfører følsomhedsanalyser, hvor både Gompertz og Gamma fordelinger anvendes til ekstrapolering af OS i stedet. Ekstrapoleringerne baseret på Weibull-fordeling er vist i Figur 4. Udover at der vurderes at være usikkerhed forbundet med de valgte ekstrapoleringskurver, vurderes den anvendte ustratificerede HR også at tilføre usikkerhed til analysen, da data er så umodne. Derfor udføres også følsomhedsanalyser, hvor den anvendte HR ændres til øvre og nedre grænse i CI.



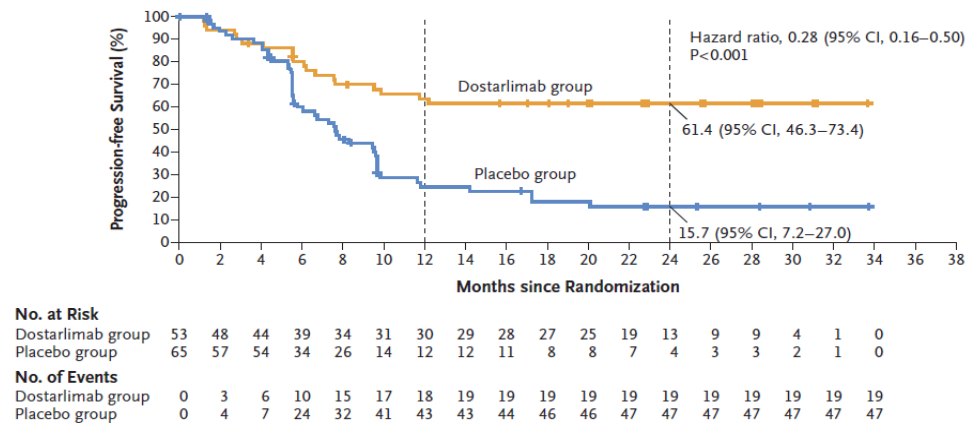
2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS blev defineret i RUBY-studiet som tid fra randomisering til progression iht. RECIST-kriterier eller død uanset årsag. PFS er et sammensat effektmål, der skelner mellem



progredierede/døde patienter og patienter, der har respons af behandlingen eller stabil sygdom.

PFS-data for dMMR/MSI-H-patienter fra RUBY-studiet fremgår af Tabel 4 og Figur 5 viser KM-plot for PFS [10].



Figur 3. KM-plot for PFS hos dMMR/MSI-H-patienter [10].

Der ses ikke forskel i effekt på PFS i forskellige subgrupper, se Bilag 2.

Medicinerådets vurdering af PFS

RUBY-studiet viser, at dMMR/MSI-H patienter med endometrie-cancer har længere PFS ved behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene med en absolut forskel på 45,7 %-point i 2-års PFS-rate og en HR på 0,38 (95 % CI 0,16; 0,50).

De to kurver begynder at adskille sig ved ca. 6 mdr., hvorefter flere patienter progredierer i placebo + kemoterapiarmen, mens dostarlimab + kemoterapiarmen ser ud til at have nået et plateau ved ca. 12 mdr. Dette skal dog stadigvæk tolkes med forbehold, da antal patienter under risiko for tilbagefald falder hurtigere end antal hændelser, hvilket betyder, at data stadigvæk er umodne.

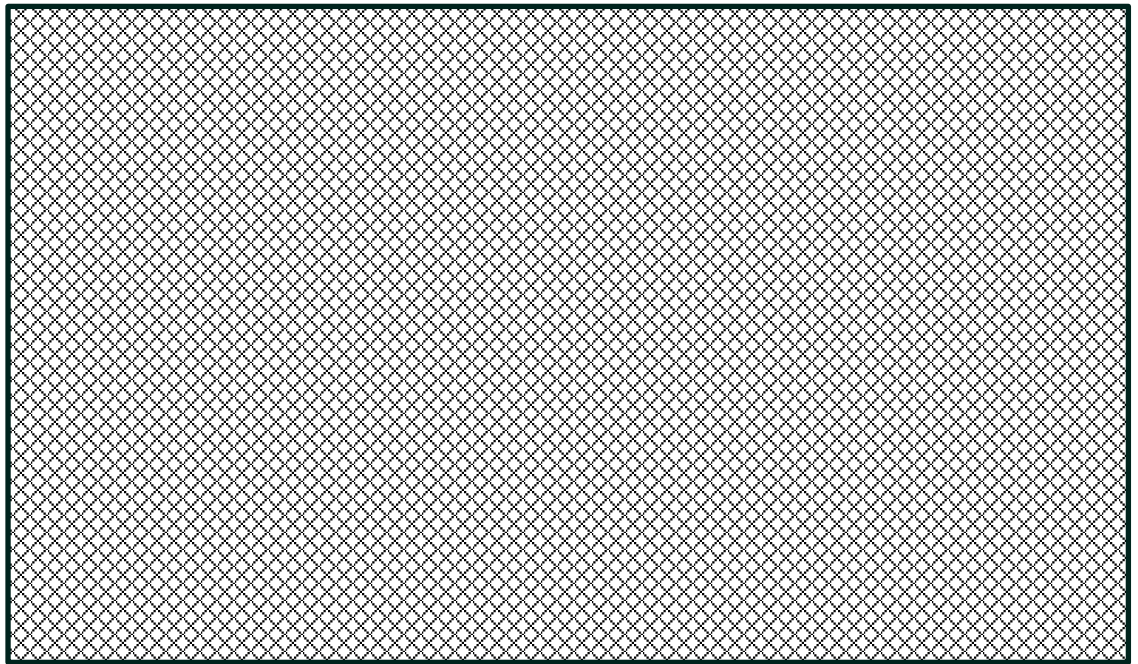
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har testet både standard parametriske, ikke-parametriske og semi-parametriske modeller. På baggrund af log-kumulative hazard plots, Schoenfeld residual plots og quantile plots har ansøger vurderet, at antagelsen om proportionale hazards mellem armene ikke er opfyldt. Ansøger har derfor fittet 12 splinemodeller separat til hver arm (tre forskellige skalaer (hazards, odds og normal) med op til tre knuder ($k = 0, 1, 2, 3$)). På baggrund af statistisk fit, visuel inspektion samt klinisk plausibilitet har ansøger ekstrapoleret PFS-effekten med en spline on odds model med $k=2$ knuder i begge arme, se Bilag 8.



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Baseret på klinisk erfaring, vurderer Medicinrådet, at ansøgers valgte funktion til ekstrapolering af PFS overestimerer effekten af både kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi. På grund af den meget heterogene patientgruppe i RUBY-studiet, er det dog vanskeligt at estimere den forventede PFS hos danske patienter ved behandling med platinbaseret kemoterapi, da populationen har meget varierende prognose. Medicinrådet finder, at både hazard $k=0$ og normal $k=0$ kunne være klinisk plausible at anvende. Medicinrådet vælger at anvende hazard $k=0$ for begge arme, da resultatet kun i begrænset omfang ændres ved valg af de andre funktioner. De anvendte ekstrapoleringer er vist i Figur 6.



2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS og EQ-5D-5L

Helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet med de kræftspecifikke instrumenter EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-EN24 endometrie-cancer og det generiske instrument EQ-5D-5L (generisk) i RUBY-studiet. Ansøger har kun indsendt data indsamlet med EQ-5D-5L hos studiets dMMR/MSI-H-population.

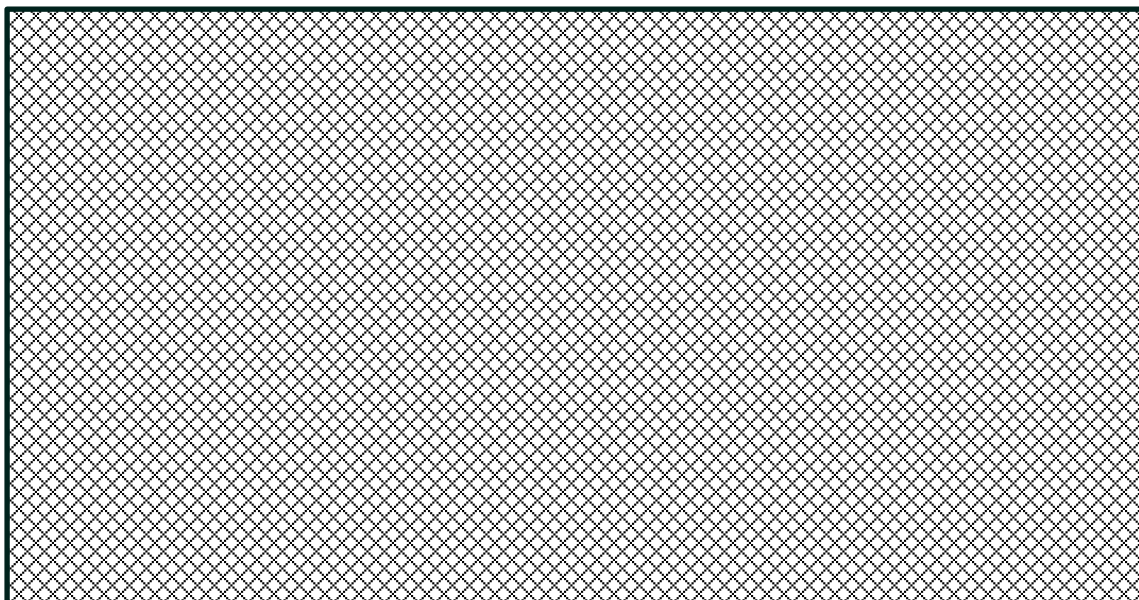
EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [25]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægтет med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3 for yderligere beskrivelse vedr. vægtingen.



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

Patienterne besvarede spørgeskemaet ved baseline, ved dag 1 i hver cyklus, ved endt behandling og på senere opfølgningstidspunkter (se Figur og Figur). Der blev i alt samlet 1.412 besvarelser; ■■■■■ besvarelser før progression fra ■■■■ patienter og ■■■■■ besvarelser efter progression fra ■■■■ patienter. Compliance-rate (andel besvarelser ud af forventede besvarelser ved en given måling) lå mellem 90-100 % i begge behandlingsarme i behandlingsperioden (til og med cyklus 28) og lå stadigvæk højt ved senere indsamlingstidspunkter, se Bilag 4. Dog ses der også, at flere patienter falder fra over tid i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen, hvilket formentlig skyldes flere progredierede patienter.

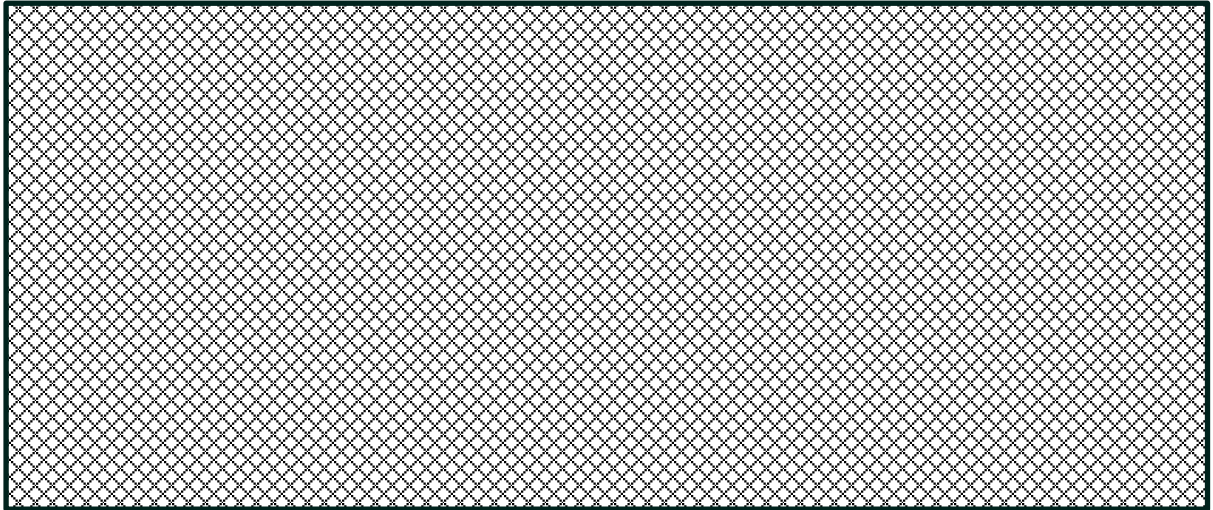
Figur 7 viser gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D VAS i de to arme, se også yderligere detaljer i Bilag 4. Under behandlingsperioden (til og med cyklus 28) ses der en forbedring i EQ-5D VAS i forhold til baseline hos patienter i behandling med dostarlimab + kemoterapi, mens den helbredsrelaterede livskvalitet er uændret for patienter i behandling med placebo + kemoterapi. Fra ca. cyklus 19 i dostarlimab + kemoterapiarmen og fra ca. cyklus 11 i placebo + kemoterapiarmen baserer resultaterne sig dog på under halvdelen af patienterne. Efter endt behandling og på de senere indsamlingstidspunkter er livskvaliteten i dostarlimab + kemoterapiarmen faldet tilbage til baseline og lidt under.



Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D VAS. Cx = cycle, EOT = End of treatment, SFU = Safety follow-up visit, SVFU = Survival follow-up visit, WPB = Worst post baseline.



Figur 8 viser gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L index-score (danske præferencevægte) i de to arme, se yderligere detaljer i Bilag 4. I modsætning til data på EQ-5D VAS ses der ikke en forskel mellem armene.



Figur 5. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L index-score, danske præferencevægte. Cx = cycle, EOT = *End of treatment*, SFU = *Safety follow-up visit*, SVFU = *Survival follow-up visit*

Medicinerådets vurdering af EQ-5D VAS og EQ-5D-5L

EQ-5D VAS-data fra RUBY-studiet viser, at under behandling med dostarlimab + kemoterapi forbedres patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med placebo + kemoterapi. Medicinerådet noterer, at data fra EORTC-QLQ-C30 viser samme tendens [10]. I modsætning til EQ-5D VAS viser EQ-5D-5L index-data, at der ikke er forskel mellem armene, hvorfor eventuelle forskelle i helbredsrelateret livskvalitet ikke er udslagsgivende, når besvarelserne vægtes med den generelle befolkningspræferencer for forskellige helbredstilstande.

Generelt skal resultaterne vedr. helbredsrelateret livskvalitet tages med forbehold, da data fra de senere dataindsamlings tidspunkter baserer sig på få patienter og primært på patienter, der stadigvæk modtager behandling. Pga. studiedesign har relativt få progredierede patienter eller patienter, der er stoppet behandling pga. bivirkninger, besvaret spørgeskemaet på de senere tidspunkter (se antal besvarelser i afsnit 3.3 og andel patienter, der har besvaret i Bilag 4). Især i placebo + kemoterapiarmen baserer resultaterne sig på få patienter, da flere patienter er progredieret her sammenlignet med dostarlimab + kemoterapiarmen.



Samlet vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at vurdere med det tilgængelige datagrundlag, om der er forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem de to arme, men der er intet, der tyder på, at livskvaliteten forværres ved behandling med dostarlimab.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra RUBY-studiet stammer fra alle patienter i studiet, der modtog behandling (*safety analysis set, all comers* (sikkerhedspopulation)). Der foreligger også bivirkningsdata fra dMMR/MSI-H patienter i sikkerhedspopulationen. Der forventes ikke at være forskel i sikkerhed på baggrund af dMMR/MSI-H, hvorfor data fra sikkerhedspopulationen, hvor der er flere patienter, vil ligge til grund for vurderingen. Sikkerhed blev vurderet af investigator med CTCAE version 4.0. Tabel 5 giver oversigt over sikkerhedsdata fra RUBY-studiet.

Tabel 5. Oversigt over sikkerhedsdata fra RUBY-studiet (*safety analysis set*)

	Dostarlimab + kemoterapi (N = 241)	Placebo + kemoterapi (N = 246)	Forskel, % (95 % CI)
Uønskede hændelser (<i>treatment-emergent adverse events</i> (TEAE))			
Antal TEAE uanset årsag, n	████	████	N/A
Andel patienter med ≥ 1 TEAE, n (%)	241 (100)	246 (100)	N/A
Antal alvorlige TEAE, n	XXXX	████	N/A
Andel patienter med ≥ 1 alvorlig TEAE, n (%)	91 (37,8)	68 (27,6)	████
Antal TEAE ≥ grad 3, n	████	████	N/A
Andel patienter med AE ≥ grad 3, n (%)	170 (70,5)	147 (59,8)	████
Andel patienter, der dør grundet TEAE, n (%)	5 (2,1)	0	N/A
Andel patienter med immunrelaterede TEAE, n (%)	137 (56,8)	88 (35,8)	N/A
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (<i>treatment-related adverse events</i> (TRAE))			
Antal TRAE, n	████	████	N/A



	Dostarlimab + kemoterapi (N = 241)	Placebo + kemoterapi (N = 246)	Forskel, % (95 % CI)
Andel patienter med \geq 1 TRAE, n (%)	236 (97,9)	243 (98,8)	■
Andel patienter med \geq 1 alvorlig TRAE, n (%)	44 (18,3)	30 (12,2)	N/A
Andel patienter med TRAE \geq grad 3, n (%)	122 (50,6)	114 (46,3)	N/A
Andel patienter, der dør grundet TRAE, n (%)	2 (0,8)	0	
Andel patienter med behandlingsrelaterede immunrelaterede AE, n (%)	92 (38,2)	38 (15,4)	N/A
Andel patienter, der blev dosisreduceret, n (%)	68 (28,2)	68 (27,6)	■
Andel patienter, der stopper i behandling uanset årsag*, n (%)	189 (78,4)	210 (85,4)	■
Andel patienter, der stopper i behandling med dostarlimab eller placebo grundet TEAE, n (%)	42 (17,4)	23 (9,3)	N/A
Andel patienter, der stopper i behandling med carboplatin grundet AE, n (%)	24 (10,0)	19 (7,7)	N/A
Andel patienter, der stopper i behandling med paclitaxel grundet AE, n (%)	24 (10,0)	23 (9,3)	N/A

N/A = ikke tilgængelig

*Se Bilag 5.

De hyppigste uønskede hændelser i RUBY-studiet var kvalme (53,9 % i dostarlimab + kemoterapiarmen og 45,9 % i placebo + kemoterapiarmen), alopeci (53,5 % vs. 50,0 %), træthed (51,9 % vs. 54,5 %), perifer neuropati (44,0 % vs. 41,1 %) og anæmi (37,8 % vs.



42,3 %). Den største forskel mellem de to arme var i frekvensen af udslæt (22,8 % vs. 13,8 %) og makulopapulært udslæt (14,1 % vs. 3,7 %), som var hyppigere ved behandling med dostarlimab [10].

De hyppigst \geq grad 3 uønskede hændelser var bl.a. anæmi (14,9 % i dostarlimab + kemoterapiarmen og 16,3 % i placebo + kemoterapiarmen), neutropeni (9,5 % vs. 9,3 %), fald i neutrofiler (8,3 % vs. 13,8 %) og hypertension (7,1 % vs. 3,3 %), se Bilag 6 [10,20].

De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var bl.a. sepsis (3,3 % i dostarlimab + kemoterapiarmen og 0,4 % i placebo + kemoterapiarmen), lungeemboli (2,5 % vs. 2,0 %), dyspnø (2,1 % vs. 0,4 %), feber (2,5 % vs. 0,8 %) og anæmi (1,2 % vs. 2,4 %), se Bilag 6 [10,20].

De hyppigste immunrelaterede uønskede hændelser var bl.a. hypothyroidisme (11,2 % i dostarlimab + kemoterapiarmen og 3,3 % i placebo + kemoterapiarmen), udslæt (8,7 % vs. 2,4 %), atralgi (13,3 % vs. 12,6 %), kløe (6,2 % vs. 1,6 %) og hyperthyroidisme (3,3 % vs. 0,4 %), se Bilag 6 [10,20]. 16,6 % af de immunrelaterede uønskede hændelser i dostarlimab + kemoterapiarmen var \geq grad 3 sammenlignet med 6,1 % i placebo + kemoterapiarmen. Alvorlige immunrelaterede uønskede hændelser blev rapporteret hos 5,8 % af patienterne i dostarlimab + kemoterapiarmen sammenlignet med 2,0 % i placebo + kemoterapiarmen [20].

Der blev rapporteret 5 (2,1 %) dødsfald grundet uønskede hændelser i dostarlimab + kemoterapiarmen og ingen i placebo + kemoterapiarmen. 2 af disse hændelser blev vurderet at være relateret til behandling med dostarlimab + kemoterapi; ét tilfælde af myelosuppression og ét tilfælde af hypovolæmisk shock.

17,4 % og 9,3 % af patienterne i hhv. dostarlimab + kemoterapiarmen og placebo + kemoterapiarmen stoppede i behandling med enten dostarlimab eller placebo. De fleste behandlingsophør fandt sted, når dostarlimab (25/42 = 59,5 %) eller placebo (17/23 = 73,9 %) blev givet i kombination med kemoterapi. De hyppigste årsager til behandlingsophør af enten dostarlimab eller placebo var makulopapulært udslæt (1,2 % vs. 0 %), infusionsrelateret reaktion (1,2 % vs. 0,4 %) og trombocytopeni (0,4 % vs. 1,2 %) [20].

Den mediane behandlingsvarighed i dostarlimab + kemoterapiarmen var 76,5 uger (3,0; 150,3 uger) hos dMMR/MSI-H-patienter sammenlignet med 31,9 uger (3,0; 153,0) i placebo + kemoterapiarmen, se Tabel 6 [20].

Tabel 6. Behandlingsvarighed hos dMMR/MSI-H-patienter

	Dostarlimab + kemoterapi (N = 52)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
Behandlingsvarighed		
Median (range)	76,5 (3,0; 150,3)	31,9 (3,0; 153,0)
> 54 uger, n (%)	29 (55,8)	14 (21,5)



	Dostarlimab + kemoterapi (N = 52)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
> 102 uger, n (%)	16 (30,8)	8 (12,3)
> 156 uger, n (%)	0	0
Median antal serier med dostarlimab/placebo, (interval)	15,5 (1; 28)	8,0 (1; 28)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Behandling med dostarlimab + kemoterapi var forbundet med flere uønskede hændelser \geq grad 3 (70,5 % vs. 59,8 %) og alvorlige uønskede hændelser (37,8 % vs. 27,6 %) end nuværende standardbehandling, som er kemoterapi alene. Flere patienter stoppede i behandling med dostarlimab end placebo (17,4 % vs. 9,3 %), og der blev kun rapporteret dødsfald grundet uønskede hændelser i dostarlimab + kemoterapiarmen (2,1 %). Da dostarlimab er en checkpoint-hæmmere, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske, jf. dostarlimabs produktresumé [23]. Her fremhæves især immunrelateret pneumonitis, colitis, hepatitis og endokrinopati.

Dostarlimab anvendes i dansk klinisk praksis som 2. linjebehandling (monoterapi) af dMMR/MSI-H patienter, der har progredieret under eller op til et halvt år efter behandling med carboplatin og paclitaxel som 1. linjebehandling. Dostarlimab i kombination med kemoterapi giver flere uønskede hændelser end dostarlimab som monoterapibehandling.

Medicinerådet bemærker, at patientpopulationen i RUBY-studiet er heterogen og behandlingens længde og intensitet vil blive justeret på individuel basis ved evt. ibrugtagning i dansk klinisk praksis. Da nogle høj-risiko patienter potentielt vil være kureret inden behandling med dostarlimab + kemoterapi, dvs. have modtaget makroradikal kirurgi og/eller stråleterapi, afvejes risikoprofil for den enkelte patient.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere forhold ved datagrundlaget, som resulterer i usikkerhed ved vurderingen af effekt og sikkerhed af dostarlimab + kemoterapi til behandling af dMMR/MSI-H patienter med endometrie-cancer. Datagrundlaget består af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Der findes dog flere kliniske studier, der har vist effekt af immunterapi hos dMMR/MSI-H-patienter med avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer, blandt andet NRG GY018-studiet (pembrolizumab + kemoterapi) [26], DUO-E/GOG 3041-studiet (durvalumab + kemoterapi) [27,28] og AtTEnd-studiet (atezolizumab + kemoterapi) [29].



Der er sket få hændelser i både PFS og OS i dostarlimab + kemoterapiarmen, hvilket introducerer en statistisk usikkerhed i vurderingen af, hvor stor gevinsten er ved behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med nuværende standardbehandling. Især for OS er dette udfordrende, da der kun er sket 7 hændelser under studiets opfølgningstid.

Omkring 30 % af patienterne har modtaget behandling over 2 år med dostarlimab, hvilket er længere end for de fleste immunterapi-indikationer. Studiet er dog ikke designet til at undersøge, om effekten er afhængig af behandlingsvarigheden. Det formodes dog, at risikoen for alvorlige bivirkninger bliver større ved den længere behandlingsvarighed.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

Analysen anvender data for PFS-, OS- og helbredsrelateret livskvalitet baseret på RUBY-studiet som beskrevet i afsnit 2.4.

Modellens resultat er drevet af den estimerede forskel i PFS og OS mellem dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 36 år.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi er opfanget. Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv og diskontering som ansøger.

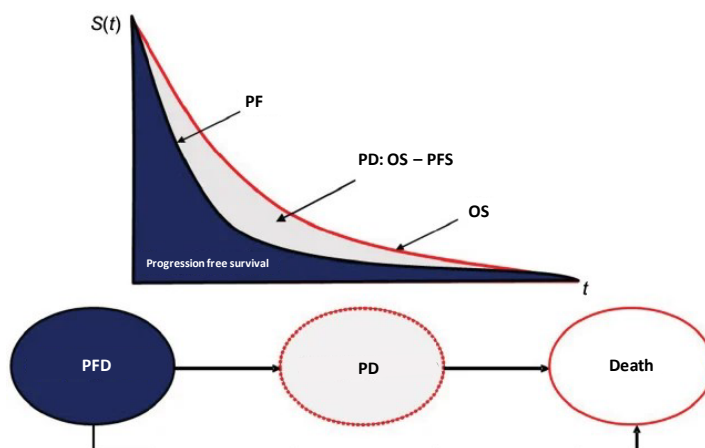


3.2 Model

Ansøger har benyttet en partitioned survival-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Ansøgers model består af tre helbredstadier:

- **Progressionsfri sygdom (PFD):** Patienter i denne helbredstilstand har ikke dokumenteret tumorprogression, jf. RECIST 1.1-kriterier, og behandles med 1. linjebehandling, herunder enten dostarlimab + kemoterapi eller kemoterapi alene.
- **Progredieret sygdom (PD):** Når tumorprogression er identificeret, jf. RECIST 1.1-kriterier, flyttes patienterne i modellen til denne helbredstilstand, hvor 2. linjebehandling initieres.
- **Død (D):** En absorberende helbredstilstand.

Se Figur 9 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet PFD. Herfra bestemmes deres bevægelse gennem modellen ud fra det ekstrapolerede forløbsdata fra RUBY-studiet. Tiden i PFD-stadiet bestemmes ud fra PFS-data, mens den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD-data) anvendes til at estimere, hvor længe patienterne modtager aktiv behandling med intervention eller komparator. Tiden i PD-stadiet estimeres som forskellen mellem OS og PFS, da dette estimerer andelen af patienter, der er i live, men ikke progressionsfrie. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af OS-data. Modellen har en cykluslængde på 7 dage, og ansøger har ikke anvendt half-cycle correction.



Figur 6. Skematisk billede af ansøgers modelstruktur

Idet opfølgningen i RUBY-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.3 for OS og 2.4.4 for PFS.



Ud over effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi alene på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD).

I ansøgers analyse antages behandlingen med dostarlimab at blive stoppet efter maksimalt to år. Da ansøger anvender en maksimal behandlinglængde på 2 år, er det muligt for ansøger at anvende KM-data fra RUBY-studiet til at estimere behandlinglængden. Ansøger har ekstrapoleret TTD-data med forskellige standard parametriske funktioner, så det er muligt at vælge en behandlinglængde, der er længere end studietiden, og vælger her, at en Weibull-funktion er den mest plausible at anvende.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vælger at ændre i antagelsen vedr. behandlingsophør for dostarlimab, da omkring 30 % af patienterne i RUBY-studiet blev behandlet i > 2 år. Medicinerådet vælger dog at udføre en følsomhedsanalyse, hvor den maksimale behandlingsvarighed sættes til to år, da det der inden for mange andre kræftsygdomsområder er konsensus om at stoppe behandling med immunterapier efter to år, og det potentielt også kan blive tilfældet ved behandling af endometrie-cancer med dostarlimab + kemoterapi.

Tabel 7. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i måneder i Medicinerådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	PFS	OS	Behandlingsvarighed
Dostarlimab + kemoterapi	5,7 år	8,7 år	1,7 år
Kemoterapi	1,0 år	3,4 år	0,3 år

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinerådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser i egen hovedanalyse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i RUBY-studiet indsamlet data med det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema. Besvarelsene er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen, som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder, se Tabel 8.

Ansøger har inkluderet fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger. De estimerede fald i nytte er vist i Tabel 9. Summen af nyttefald tilskrives kun i første cyklus i hver behandlingsarm.

**Tabel 8. Grundlag for nytteværdier**

	Anvendelse
EQ-5D-5L	Ja
Danske præferencevægte	Ja
Mapping	Nej
Litteraturbaserede nytteværdier	Nej

3.3.1 Beregning af nytteværdier

Ansøger har udført en *mixed-effects model for repeated measures* (MMRM) for at sammenligne behandlingsarmenes forskelle og justere for korrelation. Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadiene PFD og PD. Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige og har med en MMRM demonstreret, at nytteværdierne imellem behandlingsarmene ikke er statistisk signifikant forskellige fra hinanden indenfor stadiene PFD og PD,

[REDACTED]

Tabel 9. Estimerede nytteværdier anvendt i ansøgers analyse

Stadie	Nytteværdi	Instrument	Præferencevægt	Kilde
PFS	[REDACTED]	EQ-5D-5L	DK	RUBY-studiet
PD	[REDACTED]	EQ-5D-5L	DK	RUBY-studiet

Fald i helbredsrelateret livskvalitet	
Anæmi	-0,119
Neutropeni	-0,090
Fald i neutrofiltallet	0,000
Hypertension	-0,020
Leukopeni	0,000
Hypokaliæmi	-0,074



Pulmonal emboli	-0,320
Fald i lymfocytallet	0,000
Abdominal smerte	-0,069

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med håndteringen af missing data og lavere besvarelsesandele i dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi, se Bilag 4. Størrelsesordenen af usikkerheden kan ikke vurderes, men Medicinrådet vurderer overordnet, at niveauet for nytteværdierne afspejler sygdommen, og ligeledes afspejler nytteværdierne sygdomsudviklingen gennem stadierne, og derfor foretages ingen ændringer i modellen.

Medicinrådet ekskluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser, da det vurderes, at der ikke er redegjort tilstrækkeligt for fremgangsmåden for udvælgelse af de anvendte værdier, og der samtidig heller ikke er redegjort tilstrækkeligt for, hvorfor specifikke uønskede hændelser ikke vurderes at medføre fald i livskvalitet. Ændringen vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultat, da de uønskede hændelser inkluderet i analysen, kun er forskellig mellem de to behandlingsarme i meget begrænset omfang, samt at faldet i nytte kun tilskrives den første behandlingscyklus.

Generelt er behandling med dostarlimab forbundet med flere uønskede hændelser end kemoterapi, dette er dog ikke afspejlet i data for livskvalitet præsenteret i afsnit 2.4.5. Medicinrådet har ikke grundlag for at kvalificere, i hvor høj grad det har indflydelse på livskvaliteten.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemidler og monitorering, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for dostarlimab og platinbaseret kemoterapi som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.



Ansøger har inkluderet lægemiddelspild i deres hovedanalyse, hvor de anvender hele antal pakninger til hver cyklus, men vægler de pakninger, der giver den laveste pris samlet set og ikke det mindste lægemiddelspild.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 10.

Tabel 10. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (maj, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Dostarlimab	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af intravenøs behandling på hospitalet i form af DRG-taksten 09MA98 fra 2024: 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har på baggrund af interview med klinikere estimeret, hvor ofte patienterne bliver monitoreret på hospitalet. Monitoreringen er stadiespecifik, hvilket vil sige, at frekvensen for hospitalsbesøg i nogle tilfælde afhænger af, om patienternes sygdom er progressionsfri eller progredieret. De anvendte enhedsomkostninger samt frekvensen for hospitalsbesøg er vist i Tabel 11.

Tabel 11. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse

	Frekvens pr. cyklus (PFS)	Frekvens pr. cyklus (PD)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Cyklus 1-18: 0,33 Cyklus 19+: 0,17	Cyklus 1-18: 0,33 Cyklus 19+: 0,33	1.314	DRG-2024: 13MA98
CT-scanning	Cyklus 1-18: 0,8 Cyklus 19+: 0,8		2.440	DRG-2024: 30PR06



	Frekvens pr. cyklus (PFS)	Frekvens pr. cyklus (PD)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Blodprøve	Cyklus 1-18: 0,33 Cyklus 19+: 0,17		22,02	Lægeforeningen, takstkort 29A

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til blodprøver, da de vil være inkluderet i DRG-taksten for et ambulant besøg. Derudover ekskluderer også omkostninger til monitorering for de patienter, der er progredieret og ikke modtager efterfølgende behandling, da patienter, der ikke vurderes at have flere behandlingsmuligheder, ikke vil blive monitoreret på hospitalet. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis dostarlimab + kemoterapi og kemoterapi alene.

Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra RUBY-studiet med incidens $\geq 3\%$, se afsnit 2.5. Ansøger antager, at neutropeni, leukopeni og fald i lymfocytal ikke er forbundet med nogen ekstra behandling.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger til de behandlingskrævende uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster, som tilskrives i modellens første cyklus. De valgte DRG-takster er vist i Tabel 12.

Tabel 12. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Dostarlimab + kemoterapi [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	15 %	16 %	1.314	DRG-2024: 13MA98
Hypertension	7 %	3 %	1.314	DRG-2024: 13MA98
Hypokaliæmi	5 %	4 %	1.314	DRG-2024: 13MA98
Pulmonal emboli	5 %	5 %	21.976	DRG-2024: 13MA01

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.



3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager i modellen, at patienter vil modtage 2. linjebehandling efter sygdomsprogression fra 1. linje.

Behandlingen i 2. linje afhænger af populationen og fordelingen er estimeret af klinikere, ansøger har konsulteret. Ansøger antager, at 50 % af patienterne vil være platinsensitive.

I Tabel 13 er vist, hvilke efterfølgende behandlinger ansøger antager, at patienterne vil modtage efter progression.

Tabel 13. Ansøgers estimater for valg af efterfølgende behandling

		Efterfølgende behandling				
		Dostarlimab	Carboplatin + paclitaxel	Doxorubicin	Letrozol	Ingen behandling
Intervention	Dostarlimab + kemoterapi	0 %	32 %	32 %	16 %	20 %
	Kemoterapi	45 %	0 %	36 %	9 %	10 %

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Baseret på det observerede PFS-data, se Figur 5, samt analysens antagelser vedr. progression for patienter i behandling med kemoterapi, vil ca. 60-70 % af patienterne i placebo + kemoterapiarmen være kandidater til 2. linjebehandling med dostarlimab monoterapi. Nogle patienter fravælger behandlingen. Medicinerådet vælger derfor at anvende ansøgers valg af efterfølgende behandling i placebo + kemoterapiarmen. Medicinerådet anvender ligeledes ansøgers valg af efterfølgende behandling i dostarlimab + kemoterapiarmen.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger og antager, at et besøg på hospitalet varer 1 time, blodprøver 0,5 time og CT-scanninger 1 time

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.



Tabel 14. Patienters tidsforbrug i forbindelse med hospitalsbesøg anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Tidsforbrug
Ambulant besøg	1 time
Blodprøve	0,5 time
CT-scanning	1 time

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet ekskluderer tid til blodprøver, da de antages at ske samtidig med ambulante besøg. Ansøgers andre antagelser og tilgang til estimering af patientomkostninger anvendes.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvi sning
Behandlingsstop dostarlimab	Efter maksimalt 2 år	Efter maksimalt 3 år	Afsnit 3.2
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.4.4
Intervention:	Odds k=2	Hazard k=0	
Komparator:	Odds k=2	Hazard k=0	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.4.3
Intervention:	Log-logistisk	Weibull	
Komparator:	Log-logistisk	Weibull	
Monitorering:	Blodprøver taks eres separat	Blodprøver antages inkluderet i DRG-taksten	Afsnit 3.4.3



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af dostarlimab + kemoterapi til ca. 3,2 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,1 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 357.000 DKK. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Dostarlimab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	22.040	7.984	14.057
Bivirkningsomkostninger	1.449	1.376	72
Monitoreringsomkostninger	184.698	96.071	88.627
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	1.355	646	709
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	6,9	3,1	3,8
Totale QALY	5,6	2,4	3,2

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 293.818
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 357.284
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges, fx nytteværdier, lægemiddelomkostninger og enhedsomkostninger. Ansøger anvender den øvre og nedre grænse for 95 % CI, som hhv. høj og lav værdi i følsomhedsanalyserne. I de tilfælde hvor der ikke er CI-data tilgængeligt, antages standardfejlen (SE) at være 20 % af parameter værdien.

Medicinrådet har udført følgende følsomhedsanalyser:

- en følsomhedsanalyse, hvor den nedre grænse af konfidensintervallet for de estimerede nytteværdier i PFD og PD-stadiet er anvendt
- en følsomhedsanalyse, hvor den øvre grænse af konfidensintervallet for de estimerede nytteværdier i PFD- og PD-stadiet er anvendt
- en følsomhedsanalyse, hvor ingen patienter modtager behandling med dostarlimab i mere end 2 år.



Table 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			3,2	■	■
Behandlingslængde	Maksimal behandlingslængde på to år med dostarlimab	Usikkerhed om klinisk praksis vedr. behandlingsstop	3,2	■	■
OS	KM-data ekstrapoleret med	Gompertz	2,4	■	■
OS	KM-data ekstrapoleret med	Gamma	3,4	■	■
OS	HR nedre grænse i CI anvendes	Umodne data bag estimeret HR	5,3	■	■
OS	HR øvre grænse i CI anvendes	Umodne data bag estimeret HR	1,2	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres 1.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

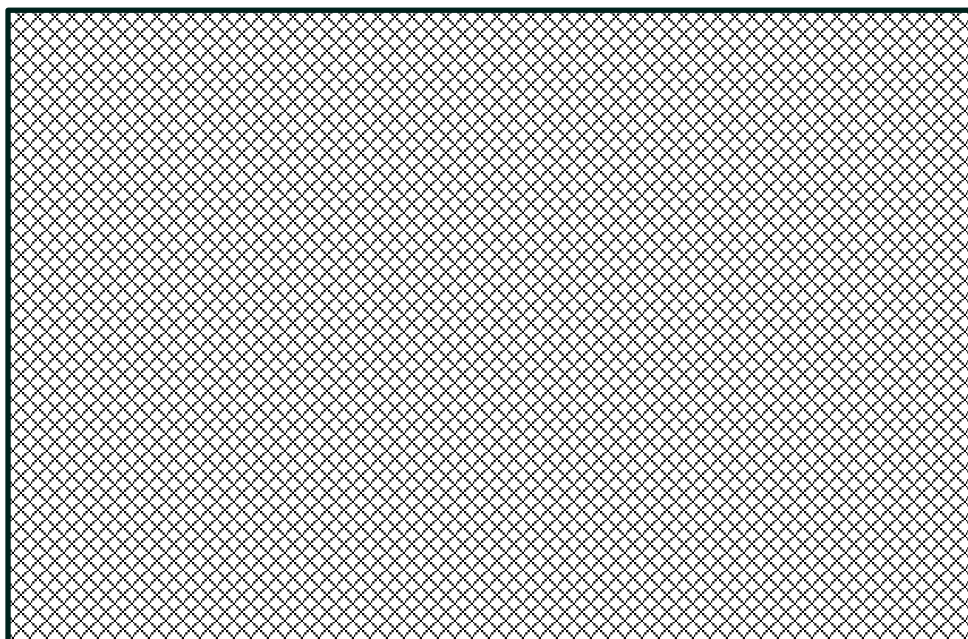
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre helbredsrelateret livskvalitet, OS, HR og behandlingsophør. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i [redacted] 10.

[redacted] 7 [redacted]
[redacted]

I [redacted] kan man se, at ved en betalingsvillighed på [redacted] DKK er 50 % af iterationerne for Medicinrådets hovedanalyse omkostningseffektive.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 30 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med dostarlimab + kemoterapi om året. Ansøger antager et markedsoptag på 100 % fra første år og fremefter.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers estimerede patientantal i budgetkonsekvensanalysen.

Table 18. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Dostarlimab + kemoterapi	30	30	30	30	30
Kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dostarlimab + kemoterapi	0	0	0	0	0
Kemoterapi	30	30	30	30	30

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af dostarlimab + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 25,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 19. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af dostarlimab + kemoterapi i forhold til placebo + kemoterapi alene til behandling af patienter med dMMR/MSI-H avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer.

Det underliggende studie RUBY viste, at patienter i behandling med dostarlimab + kemoterapi progredierede langsommere og levede længere sammenlignet med placebo + kemoterapi. Studiepopulationen var samlet set repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation.

Der er sket få hændelser i både PFS og OS i dostarlimab + kemoterapiarmen, hvorfor disse data stadigvæk er umodne. Dette introducerer en usikkerhed i vurderingen af, hvor stor gevinsten er ved behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med nuværende standardbehandling. Især for OS er dette udfordrende, da der kun er sket 7 hændelser under studiets opfølgningstid.

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres en ICER på [REDACTED] DKK pr. QALY.



Medicinerådet har udført følsomhedsanalyser, hvor den estimerede overlevelse ekstrapoleres med andre parametriske funktioner og analyser, hvor HR varierer til øvre og nedre grænse i CI. I disse følsomhedsanalyser varierer ICER fra ca. [redacted] – [redacted] DKK pr. QALY

I en anden følsomhedsanalyse begrænses behandlingslængden for dostarlimab til maksimalt to år, hvor den til sammenligning er tre år i Medicinerådets hovedanalyse. Følsomhedsanalysen er udarbejdet, da der inden for flere sygdomsområder maksimalt behandles med immunterapier i to år, og det er uklart, om det også kan blive tilfældet ved anvendelse af dostarlimab til den pågældende indikation. Samtidigt indikerer RUBY-studiet, at der ikke opnås yderligere effekt af behandling længere end 2 år. Ved en begrænsning på behandlingslængden til to år, reduceres ICER til ca. [redacted] DKK pr. QALY, under forudsætning af at effekten ikke ændres.

Slutteligt fremhæver Medicinerådet, at der findes flere kliniske studier, der har vist effekt af immunterapi hos dMMR/MSI-H-patienter med avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer, blandt andet NRG GY018-studiet (pembrolizumab + kemoterapi) [26], DUO-E/GOG 3041-studiet (durvalumab + kemoterapi) [27,28] og AtTEnd-studiet (atezolizumab + kemoterapi) [29].



6. Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. Kap. 1. Indledning. 2016 [citeret 23. april 2024];(3. udgave):1–7. Tilgængelig fra: <http://www.dgcg.dk/images/Grupper/Endometriegruppen/horing/Kap 1 Indledning uden koder.pdf>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer - Danmark Livmoder [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/livmoder-200-danmark-208.pdf>
3. American Cancer Society. Signs and symptoms of endometrial cancer [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>.
4. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2021/2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: http://www.dgcg.dk/images/DGCD_rapport_2021-20225724.pdf
5. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189–202.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* (80-). 2017;357(6349):409–13.
7. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol*. 2020;2020.
8. De Felice F, Marchetti C, Tombolini V, Panici PB. Immune check-point in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* [internet]. 2019;24(8):910–6. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01437-7>
9. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Kliniske retningslinjer. Onkologisk behandling af endometriecancer. Version 2.1. 2023; Tilgængelig fra: http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Corpuscancer/DGCG_Onko_bh_endometrie_V.2.1_AdmGodk_191023.pdf
10. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2023;388(23):2145–58. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334>
11. 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.
12. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol* [internet]. 2018;29(1):1–10. Tilgængelig fra: <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2018.29.e9>
13. 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.
14. 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* [internet]. 2020;5(1). Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0199-6>
15. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Kliniske retningslinjer. Kirurgisk behandling af endometriecancer. Version 1.0. 2021; Tilgængelig fra: http://www.dgcg.dk/images/Grupper/Endometriegruppen/DGCG_kir_beh_endo



- metricancer_v1.0_AdmGodk0607214027.pdf
16. SORBE B, ANDERSSON H, BOMAN K, ROSENBERG P, KALLING M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* [internet]. 2008;18(4):803–8. Tilgængelig fra: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/j.1525-1438.2007.01094.x>
 17. 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* [internet]. 2001;19(20):4048–53. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.20.4048>
 18. 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.
 19. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. lenvatinib i kombination med pembrolizumab til behandling af fremskreden eller tilbagevendende kræft i livmoderslimhinden. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/l/lenvatinib-lenvima-i-kombination-med-pembrolizumab-keytruda-livmoderkraeft>
 20. European Medicines Agency (EMA). EPAR-dostarlimab+kemoterapi EC. 2023; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 21. GSK. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) - Clinical Study Report. 2023;
 22. Clinicaltrials.gov. NCT03981796. A study of dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel versus placebo plus carboplatin-paclitaxel in patients with recurrent or primary advanced endometrial cancer (RUBY) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>
 23. European Medicines Agency (EMA). Dostarlimab - produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_da.pdf
 24. MA P. Presentation #LBA1. Soc Gynecol Oncol Annu Meet 2024. 2024;
 25. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [internet]. 2001;33(5):337–43. Tilgængelig fra: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
 26. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2023;388(23):2159–70. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302312>
 27. Westin SN, Moore KN, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. LBA41 Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva ± olaparib (ola) as a first-line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): Results from the phase III DUO-E/GOG-3041/ENGO. *Ann Oncol* [internet]. 2023;34:S1282–3. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423041790>
 28. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2024;42(3):283–99.



- Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02132>
29. Colombo N, Harano K, Hudson E, Galli F, Antill Y, Choi CH, et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Ann Oncol* [internet]. 2023;34:S1281–2. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423041789>



7. Sammensætning af fagudvalg

Sammensætning af fagudvalget vedr. gynækologisk kræft

Forperson	Indstillet af
Trine Zeeberg Iversen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Medlemmer	Udpeget af
Anne Krejbjerg Motavaf <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jacob Christian Lindegaard <i>Overlæge, Dr.med.</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Hanne Mathiesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Raaby Jensen* <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Birthe Lemley <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dorte Blou <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har deltaget i arbejdet	Udpeget af
Mette Pernille Donsmark <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

* Har ikke deltaget i vurderingen.



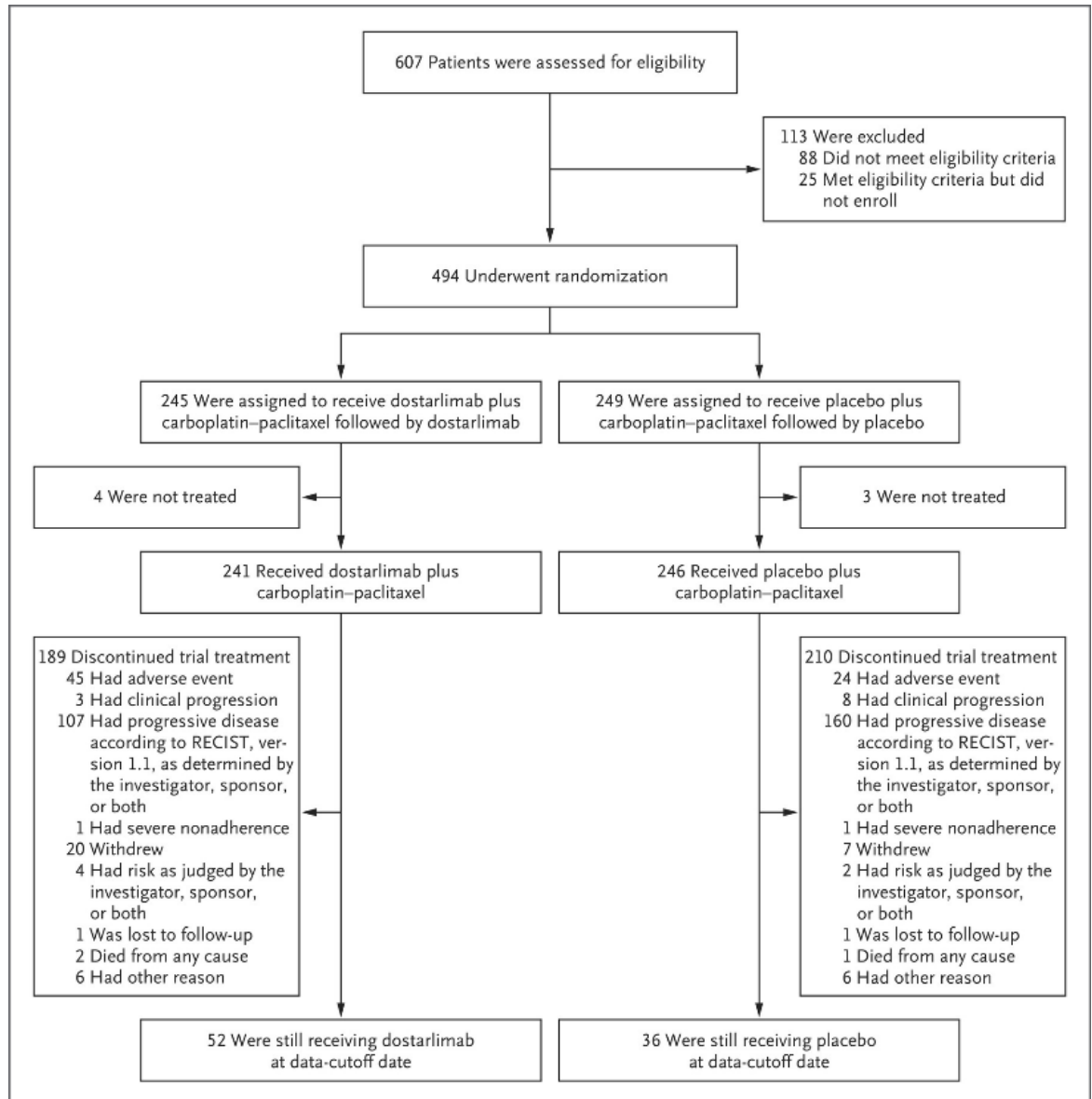
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

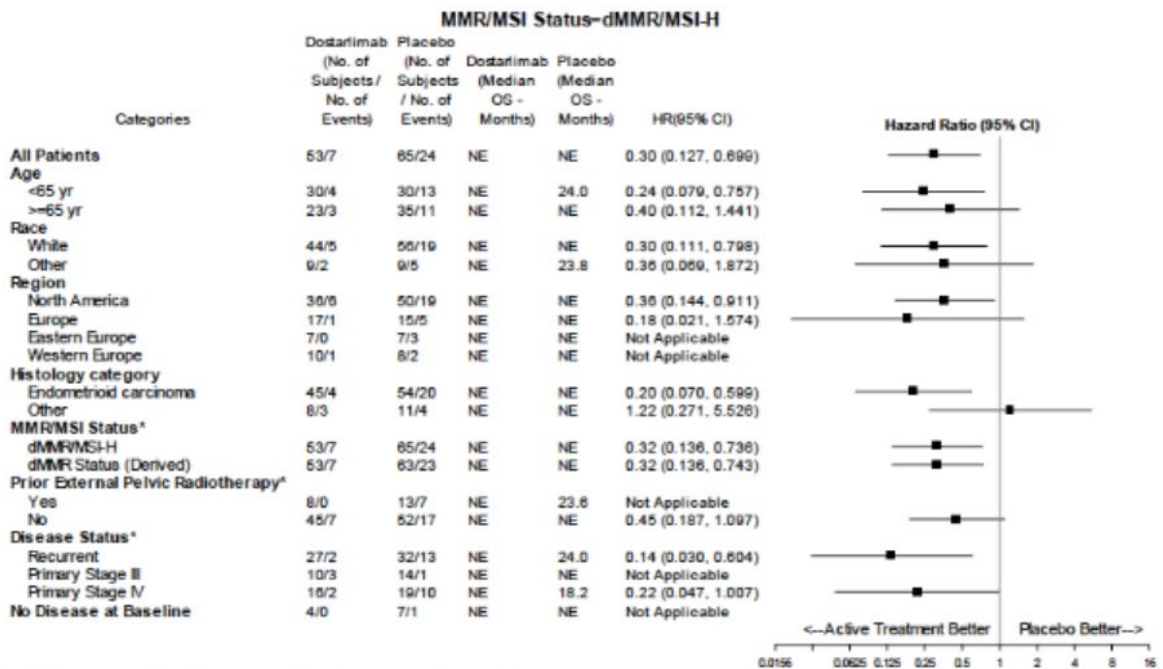
9.1 Patientdisposition (ITT) i RUBY-studiet ved data-cut-off 28. september 2022 [10]





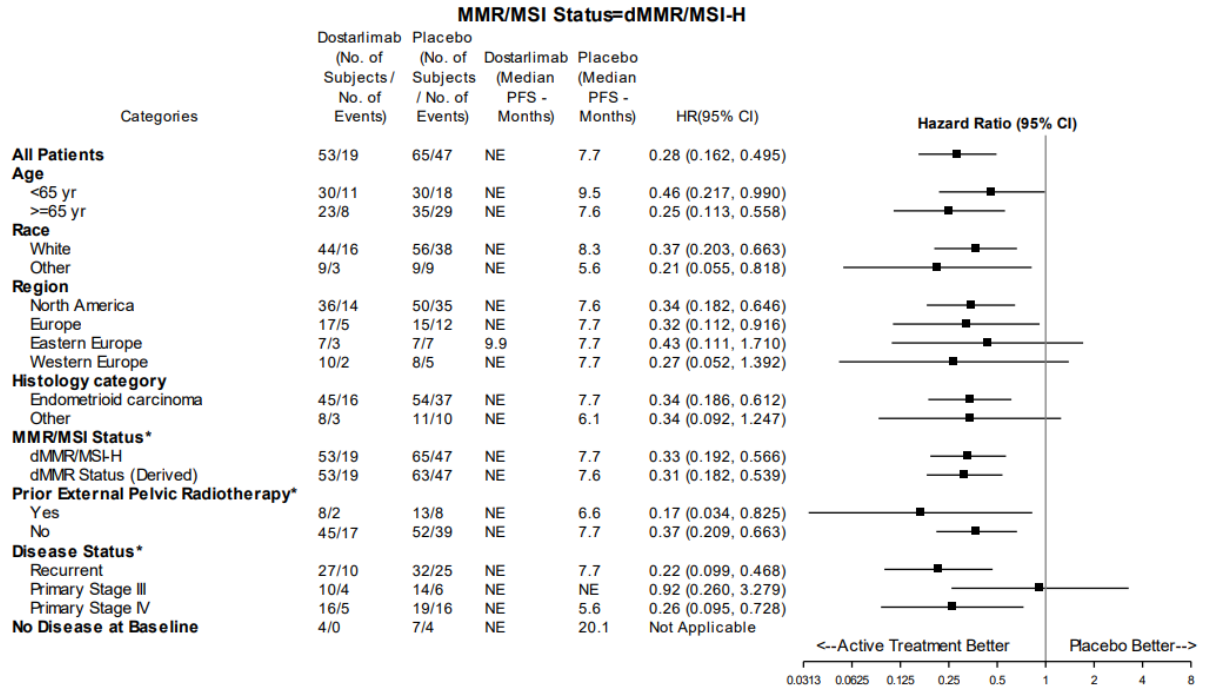
10. Bilag 2

10.1 OS-subgruppeanalyser hos dMMR/MSI-H-patienter [20]





10.2 PFS-subgruppeanalyser hos dMMR/MSI-H-patienter [20]

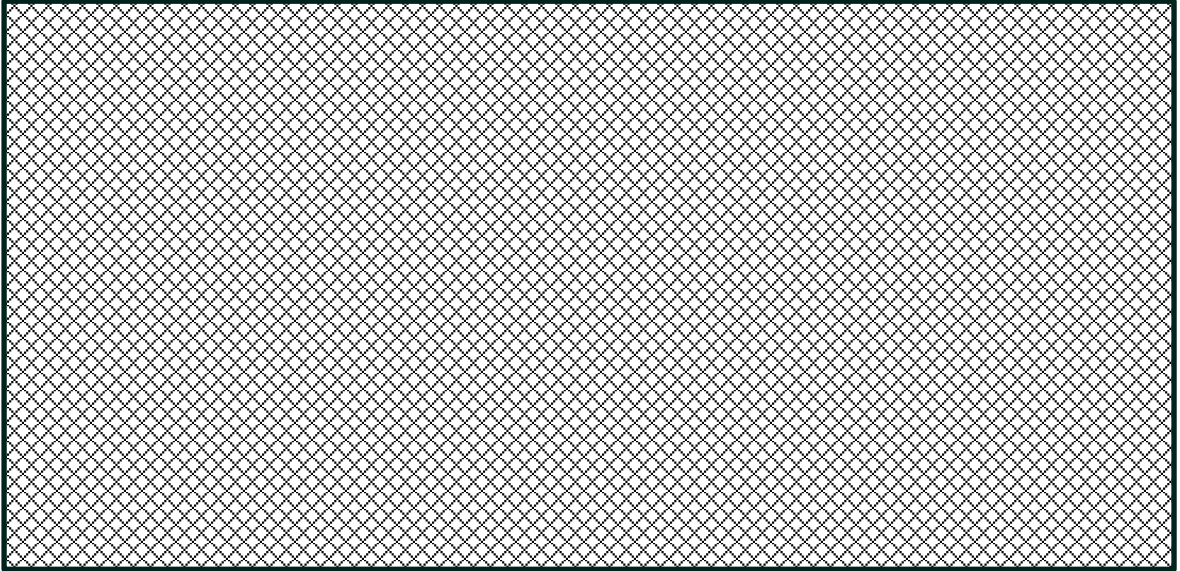


Note: HRs presented are from unstratified Cox regression model.



11. Bilag 3

11.1 OS KM-plot efter median opfølgningstid på 36,6 mdr. fra RUBY [24]





	Dostarlimab + kemoterapi		Placebo + kemoterapi		Dostarlimab + kemoterapi vs, placebo + kemoterapi
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI) p-value
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

13. Bilag 5

13.1 Oversigt over årsager til behandlingsophør

Årsag for behandlingsophør	dMMR/MSI-H-patientpopulation		ITT-patientpopulation	
	Dostarlimab + kemoterapi (N = 52)	Placebo + kemoterapi (N = 65)	Dostarlimab + kemoterapi (N = 241)	Placebo + kemoterapi (N = 246)
Alle behandlingsophør, n (%)	29 (55,8)	53 (81,5)	189 (78,4)	210 (85,4)
Uønskede hændelser, n (%)	9 (17,3)	7 (10,8)	45 (18,7)	24 (9,8)
Klinisk progression, n (%)	1 (1,9)	0	3 (1,2)	8 (3,3)
Investigator-vurderet progression jf. RECIST v. 1.1, n (%)	13 (25,0)	40 (61,5)	107 (44,4)	160 (65)
Risiko for patienten, som vurderet af investigator,	1 (1,9)	2 (3,1)	4 (1,7)	2 (0,8)



sponsor eller begge dele, n (%)				
Alvorlig manglende overholdelse af protokollen, som vurderet af investigator, sponsor eller begge dele, n (%)	0	1 (1,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Patientens ønske om at stoppe, n (%)	1 (1,9)	3 (4,6)	20 (8,3)	7 (2,8)
Manglende opfølgning (<i>lost to follow-up</i>), n (%)	1 (1,9)	1 (1,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Dødsfald af enhver årsag, n (%)	1 (1,9)	0	2 (0,8)	1 (0,4)
Andre, n (%)	2 (3,8)	3 (4,6)	6 (2,5)	6 (2,4)



14. Bilag 6

14.1 Oversigt over uønskede hændelser \geq grad 3 i ≥ 2 % af patienterne [20]

Table 77: Summary of treatment-emergent adverse events of maximum Grade 3 or higher in ≥ 2 % participants by system organ class and preferred term (overall population, Safety Analysis Set)

System organ class, n (%) Preferred term, n (%)	Dostar + carbo/pac (N=241)	Placebo + carbo/pac (N=246)	Total (N=487)
Any Grade ≥ 3 TEAE	170 (70.5%)	147 (59.8%)	317 (65.1%)
Blood and lymphatic system disorders	59 (24.5%)	67 (27.2%)	126 (25.9%)
Anaemia	36 (14.9%)	40 (16.3%)	76 (15.6%)
Neutropenia	23 (9.5%)	23 (9.3%)	46 (9.4%)
Thrombocytopenia	7 (2.9%)	10 (4.1%)	17 (3.5%)
Investigations	63 (26.1%)	61 (24.8%)	124 (25.5%)
Neutrophil count decreased	20 (8.3%)	34 (13.8%)	54 (11.1%)
Lymphocyte count decreased	13 (5.4%)	18 (7.3%)	31 (6.4%)
White blood cell count decreased	16 (6.6%)	13 (5.3%)	29 (6.0%)
Platelet count decreased	5 (2.1%)	10 (4.1%)	15 (3.1%)
Lipase increased	9 (3.7%)	3 (1.2%)	12 (2.5%)
Amylase increased	7 (2.9%)	4 (1.6%)	11 (2.3%)
Metabolism and nutrition disorders	37 (15.4%)	29 (11.8%)	66 (13.6%)
Hypokalaemia	12 (5.0%)	9 (3.7%)	21 (4.3%)
Hyponatraemia	9 (3.7%)	8 (3.3%)	17 (3.5%)
Hyperglycaemia	8 (3.3%)	4 (1.6%)	12 (2.5%)
Gastrointestinal disorders	23 (9.5%)	25 (10.2%)	48 (9.9%)
Nausea	7 (2.9%)	4 (1.6%)	11 (2.3%)
Infections and infestations	28 (11.6%)	15 (6.1%)	43 (8.8%)
Urinary tract infection	6 (2.5%)	4 (1.6%)	10 (2.1%)
Nervous system disorders	19 (7.9%)	21 (8.5%)	40 (8.2%)
Neuropathy peripheral	5 (2.1%)	5 (2.0%)	10 (2.1%)
Vascular disorders	24 (10.0%)	11 (4.5%)	35 (7.2%)
Hypertension	17 (7.1%)	8 (3.3%)	25 (5.1%)
General disorders and administration site conditions	14 (5.8%)	17 (6.9%)	31 (6.4%)
Asthenia	5 (2.1%)	9 (3.7%)	14 (2.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (6.6%)	13 (5.3%)	29 (6.0%)
Pulmonary embolism	12 (5.0%)	12 (4.9%)	24 (4.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (6.2%)	7 (2.8%)	22 (4.5%)
Rash	10 (4.1%)	3 (1.2%)	13 (2.7%)

Abbreviations: carbo=carboplatin; Dostar=dostarlimab; pac=paclitaxel; TEAE=treatment-emergent adverse event.



14.2 Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i $\geq 1\%$ af patienterne [20]

Table 83. Summary of treatment-emergent serious adverse events in $\geq 1\%$ of participants (total) by system organ class and preferred term (overall population, Safety Analysis Set)

System organ class, n (%) Preferred term, n (%)	Dostar + carbo/pac (N=241)	Placebo + carbo/pac (N=246)	Total (N=487)
Any SAE	91 (37.8%)	68 (27.6%)	159 (32.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (5.0%)	7 (2.8%)	19 (3.9%)
Pulmonary embolism	6 (2.5%)	5 (2.0%)	11 (2.3%)
Dyspnoea	5 (2.1%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
Blood and lymphatic system disorders	12 (5.0%)	14 (5.7%)	26 (5.3%)
Anaemia	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
Febrile neutropenia	4 (1.7%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
Infections and infestations	27 (11.2%)	14 (5.7%)	41 (8.4%)
Sepsis	8 (3.3%)	1 (0.4%)	9 (1.8%)
Urinary tract infection	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
General disorders and administration site conditions	14 (5.8%)	14 (5.7%)	28 (5.7%)
Asthenia	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
Pyrexia	6 (2.5%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
General physical health deterioration	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	18 (7.5%)	19 (7.7%)	37 (7.6%)
Vomiting	4 (1.7%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
Nausea	4 (1.7%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
Diarrhoea	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
Small intestinal obstruction	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (2.5%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
Muscular weakness	5 (2.1%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
Vascular disorders	5 (2.1%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
Hypertension	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)

Abbreviations: carbo=carboplatin; Dostar=dostarlimab; pac=paclitaxel; SAE=serious adverse event.



14.3 Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser (uanset årsag og behandlingsrelaterede) i $\geq 3\%$ af patienterne [20]

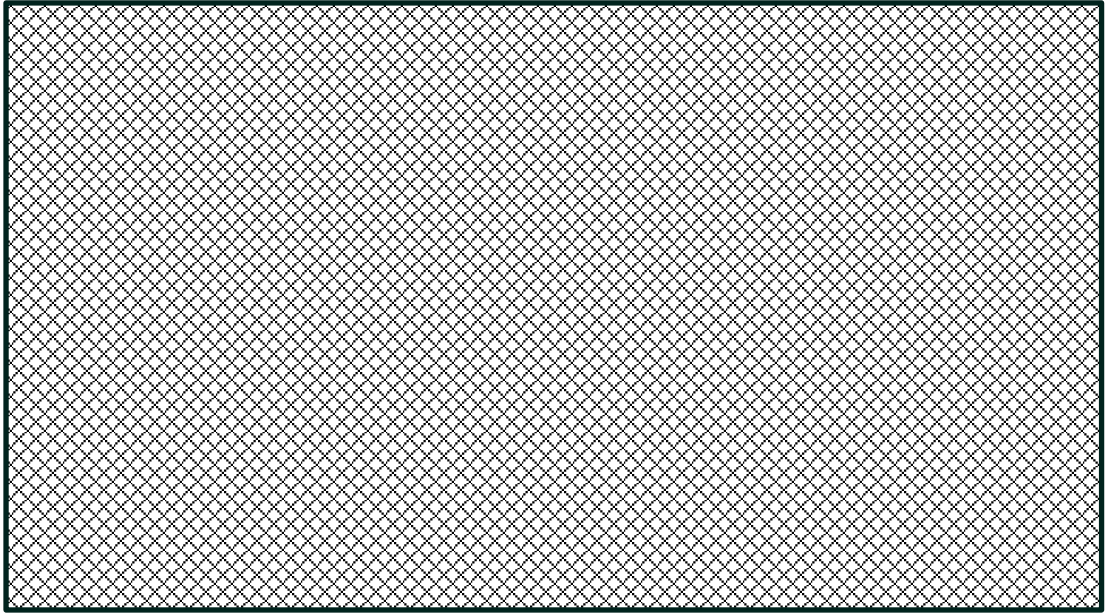
Table 87. Most frequently occurring immune-related TEAEs (reported in $\geq 3\%$ of participants in either arm) (overall population, Safety Analysis Set)

Category, n (%) Preferred term, n (%)	Dostar + carbo/pac (N=241)		Placebo + carbo/pac (N=246)	
	All events	Dostarlimab- related	All events	Placebo-related
Any immune-related AE	137 (56.8%)	92 (38.2%)	88 (35.8%)	38 (15.4%)
Arthralgia	32 (13.3%)	14 (5.8%)	31 (12.6%)	16 (6.5%)
Infusion-related reaction	31 (12.9%)	4 (1.7%)	30 (12.2%)	0
Hypothyroidism	27 (11.2%)	27 (11.2%)	8 (3.3%)	7 (2.8%)
Hypersensitivity/ Drug hypersensitivity	6 (2.5%)/ 7 (2.9%)	0/ 0	4 (1.6%)/ 11 (4.5%)	1 (0.4%)/ 1 (0.4%)
Rash	21 (8.7%)	16 (6.6%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
Rash maculo-papular	16 (6.6%)	11 (4.6%)	0	0
Pruritus	15 (6.2%)	8 (3.3%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
ALT increased	15 (6.2%)	14 (5.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
AST increased	12 (5.0%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Hyperthyroidism	8 (3.3%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

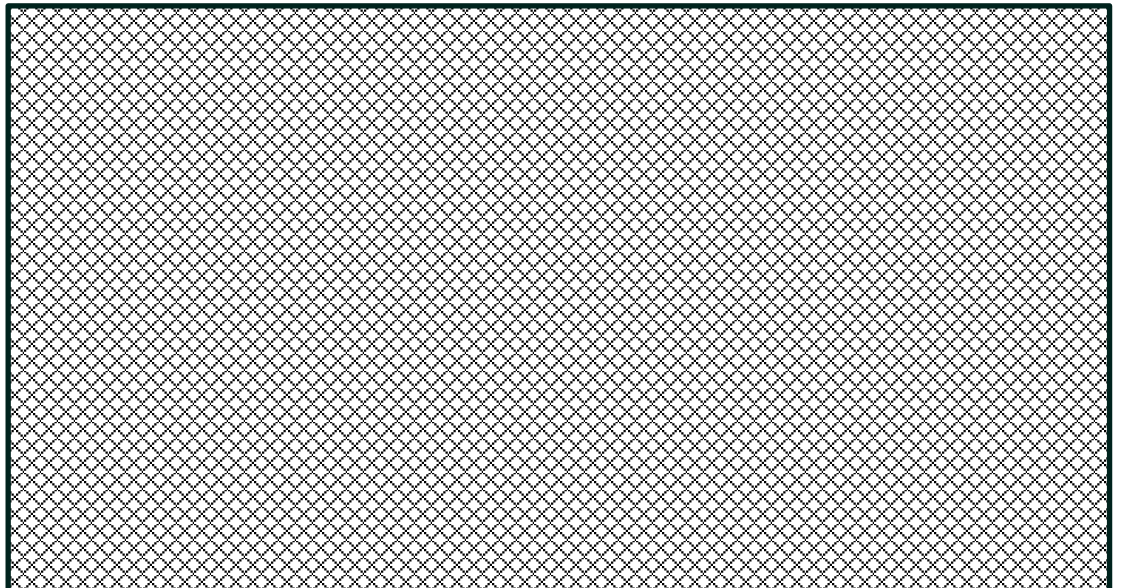
Abbreviations: AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; carbo=carboplatin; Dostar=dostarlimab; pac=paclitaxel; TEAE=treatment-emergent adverse event.



15. Bilag 7



16. Bilag 8



Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk