

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_086 Dostarlimab (Jemperli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09.11.2022

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Forenklet metodevurdering av Jemperli (dostarlimab). Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av Jemperli i henhold til bestilling ID2020_086.

Beslutningen i Bestillerforum for nye metoder fra 26.10.2020 ble sist oppdatert 07.06.2022 til følgende: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline AS (GSK). Budsjettkonsekvenser er også levert og presentert i rapporten.

Bakgrunn

Metodevurderingen omhandler Jemperli som inneholder virkestoffet dostarlimab. Jemperli er et kreftlegemiddel indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som progredierer under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Den generelle kliniske effekten av Jemperli ved behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse som er betinget og krever innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata innen slutten av 2022.

Om sykdom/tilstand

Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge med om lag 800 nye tilfeller hvert år. Kreftsykdommen oppstår når celler i livmoren begynner å dele seg og vokse uten hemning. Det rapporteres at ca. 20-30 % av endometriekrefttilfeller har høyt nivå av MSI (MSI-H) eller dMMR (mangelfull mismatch reparasjon). Endometriekreft blir som regel diagnostisert tidlig og pasientene har høy overlevelse. Ca. 10 % av pasientene diagnostiseres imidlertid med avansert sykdom og rundt 20 % av pasientene opplever tilbakefall etter avsluttet primærbehandling. Pasienter med avansert eller tilbakevendende sykdom som har progrediert under eller etter førstelinjebehandling har generelt en dårlig prognose med en median totaloverlevelse under 12 måneder.

Pasientgrunnlag

Det er opptil 50 pasienter med avansert eller tilbakevendende MSI-H/dMMR endometriekreft med sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinaholdig regime som kan være aktuelle for behandling med Jemperli hvert år i Norge.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket konsulterte opplyser at i dag testes kvinner med residivert endometriekreft for MMR/MSI-H status i tumor, men ikke rutinemessig og tilbudet varierer ved ulike sykehus. For å velge kvalifiserte pasienter vil det være nødvendig å endre norsk klinisk praksis slik at alle pasienter med endometriekreft i progresjon eller residivsituasjon burde tilbys diagnostisk gentest av DNA mismatch reparasjonsgener. Endring av dagens praksis vil medføre bruk av noe mer patologiresurser og

det bør eventuelt diskuteres med patologene om det er mindre arbeidskrevende å teste alle pasienter med endometriekreft i primærsetting. Ifølge klinikerinnspill koster selve materialene som kreves lite.

Behandling av tilbakevendende eller avansert dMMR /MSI-H endometriekreft i norsk klinisk praksis

De aktuelle pasientene behandles i dag, ifølge handlingsprogrammet for gynekologisk kreft, med platinabaserte regimer. Det er imidlertid ingen etablert klinisk standard for behandling. Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaxel er som regel førstevalget, men enkeltstoffbehandling kan også vurderes. Enkelte pasienter kan være aktuelle for hormonbehandling.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering og har dermed ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering av en kombinasjonsbehandling til pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs. Det påpekes at majoriteten av pasientene hadde pMMR (mismatch repair proficient)-tumorstatus i denne saken. Studiepopulasjonen er da ikke helt sammenliknbar med aktuell populasjon i gjeldende metodevurdering.

Effektdokumentasjon

Effekten av Jemperli ble undersøkt i GARNET-studien som er en enarmet, multisenter, ukontrollert, parallell multipelkohort, åpen fase I studie. Studien inkluderte 108 pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR/MSI-H endometriekreft som hadde tidligere fått minst én, men ikke flere enn to kreftbehandlinger, hvorav minst én var platinabasert behandling. Objektiv responsrate (ORR) var 43,5 % (95 % KI 34, 53,4). Dette er høyere enn responsraten rapportert for 2. linjebehandling med kjemoterapi (enkelstoffbehandling) i litteraturen (ca. 4-14 %). Median responsvarighet (DOR) var ikke nådd, men varierte mellom 2,6 og 28,1+ måneder og 78,7 % av pasientene hadde en DOR \geq 6 måneder. Ved datakuttet 01. mars 2020 var median oppfølgingstid i studien 16,3 måneder. På dette tidspunktet var 52,8 % og 32,4 % av henholdsvis PFS og OS hendelsene nådd. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) kunne ikke estimeres.

Kostnader

Med bakgrunn i offentlig pris for Jemperli koster en måneds behandling omtrent 134 000 NOK per pasient (med apotekets maksimale utsalgspris inkludert merverdiavgift) dersom man legger til grunn dosering fra preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 1,6 millioner kroner i årlige legemiddelkostnader per pasient.

Behandling med dostarlimab skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasientene vil kunne behandles i opptil 2 år i samsvar med studiens maksimale behandlingsvarighet. Dosereduksjon for Jemperli er ikke anbefalt. Dersom pasienten slutter på behandling, vil behandlingskostnadene være lavere. Legemiddelkostnadene vil variere med behandlingens lengde. I GARNET-studien var median behandlingens lengde 26 uker.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Jemperli ved behandling av avansert eller tilbakevendende MSI-H/dMMR endometriekreft med sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinaholdig regime vil være nesten 80 millioner NOK i år fem, når kun legemiddelkostnader legges til grunn. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

GSK har ikke levert budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet. Endring av klinisk praksis og universell testing av MMR/MSI-status vil være nødvendig for å velge kvalifiserte pasienter for behandling med Jemperli. Dette vil føre til økte budsjettkonsekvenser utover det som er beregnet for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Legemiddelverkets vurdering

Den foreliggende kliniske studien viser en klinisk relevant effekt av Jemperli ved avansert eller tilbakevendende endometriekreft. Studien er av god kvalitet og pasientpopulasjonen er i stor grad representativ for norske pasienter. Jemperli var generelt godt tolerert og kun få pasienter måtte seponere behandlingen på grunn av bivirkninger. De kliniske ekspertene Legemiddelverket konsulterte påpeker også at klinisk erfaring fra andre terapiområder viser at mange pasienter tåler immunterapi bedre enn kjemoterapi.

Effekten av Jemperli sammenlignet med dagens behandling er usikker ettersom dokumentasjonsgrunnlaget er basert på data fra en ukontrollert, åpen studie med kort oppfølgingstid og få pasienter. Responsratene er imidlertid vesentlig høyere enn de som er rapportert for 2. linjebehandling med kjemoterapi (enkeltstoffbehandling) i litteraturen, noe som støtter den kliniske relevansen av antitumoraktiviteten observert i studiepopulasjonen.

Jemperli har fått betinget markedsføringstillatelse og GlaxoSmithKline AS er forpliktet til å levere ytterligere data til EMA innen slutten av året. Presentasjon av nyere tall fra GARNET-studien ble sendt Legemiddelverket i august 2022. Disse støtter de opprinnelige ORR-resultatene og viser en median PFS på 6 måneder. Innsendelse av tall fra det nyeste datakuttet er et krav for den betingede markedsføringstillatelsen for Jemperli og vil vurderes av EMA.

Selv med ytterligere effekt- og sikkerhetsdata kan den enarmede studien GARNET ikke gi et estimat på relativ effekt av Jemperli sammenlignet med annen behandling. Individuelle pasientdata fra en annen studie, KEYNOTE-775, kunne eventuelt vurderes for generering av komparatorarm i en potensiell indirekte sammenlikning for estimering av relativ effekt av dostarlimab versus relevant kjemoterapi. Studien inkluderte pasienter med dMMR-tumorstatus og komparatorarmen i denne var enkeltstoffbehandling, som er en av de aktuelle sammenligningsalternativene. Effektestimatene til komparatorarmen i KEYNOTE-775 kan imidlertid være noe undervurdert sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Dette medfører usikkerhet i overførbarheten av disse effektestimatene.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	12
1.1 Problemstilling	12
1.2 Endometriekreft	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	13
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	14
1.4 Behandling av tilbakevendende eller avansert dMMR /MSI-H endometriekreft (EC)	14
1.4.1 Behandling med dostarlimab	14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	15
1.4.3 Plassering av dostarlimab i behandlingstilbudet.....	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	17
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	17
2.1.1 GARNET-studien	17
2.1.2 RUBY-studien.....	19
2.1.3 Studier som pågår	19
2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon	19
3 PICO	20
3.1 Pasientpopulasjon	20
3.2 Intervensjon	23
3.3 Komparator	23
3.4 Utfallsmål	24
3.4.1 Effekt	24

3.4.2	Bivirkninger.....	27
4	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	29
4.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	29
4.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	32
4.3	Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten.....	33
4.4	Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten	34
5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	36
	REFERANSER	39
	APPENDIKS	41
	VEDLEGG KOMMENTARER FRA PRODUSENT	43

Logg

Bestilling:	ID2020_086
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (Iøp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline AS
Preparat:	Jemperli
Virkestoff:	Dostarlimab
Indikasjon:	Monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.
ATC-nr:	L01FF07
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	21-04-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-10-2021
Saken fordelt til saksbehandler	14-06-2022
Klinikere kontaktet for første gang	07-07-2022

LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	22-06-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	I/A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	I/A
Rapport ferdigstilt:	09-11-2022
Saksbehandlingstid:	378 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 378 dager.
Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi
Kliniske eksperter:	Bente Vilming Liv Cecilie Vestrheim Thomsen Trine Stokstad Jenny Lifjeld
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
1L	Førstelinje
2L	Andrelinje
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blinded Independent Central Review
DCR	Sykdomskontrollrate
dMMR	Mismatch repair deficient
DOR	Varighet av respons
EC	Endometriekreft
ECOG	Eastern cooperative oncology group
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G1	Høyt differensiert
G2	Moderat differensiert
G3	Lavt eller udifferensiert
GSK	GlaxoSmithKline AS
IA	Interim analyse
IHC	Immunhistokjemi
irAE	Immunrelatert bivirkning
ITT	Intention to treat population
ITT-populasjon	Intention to treat population
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LS	Lynch syndrom
MMR	Mismatch reparasjonsgener
MSI-H	Microsatellite instability-high
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NACT	Neoadjuvant kjemoterapi
NGS	Neste Generasjons Sekvensering
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PCR	Polymerasekjedereaksjon
PD-L1	Programmert celledød-1 ligand
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PK	Farmakokinetikk
pMMR	Mismatch repair proficient
PRO	Pasientrapportert utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Livskvalitet
RECIST V1.1	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RWE	Real world evidence
RWE	Real world evidenec
SD	Standardavvik
TEAE	Treatment-emergent adverse event
VEGF	Vaskulær endotelial vekstfaktor

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet dostarlimab (Jemperli). Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft i henhold til bestilling [ID2020_086](#), og godkjent preparatomtale.

Dostarlimab (Jemperli) fikk 21.04.2021 markedsføringstillatelse (MT) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Den utstedte MT-en er imidlertid betinget og krever innsendelse av ytterligere studiedata innen slutten av 2022.

Bestillerforum for nye metoder bestilte opprinnelig 26.10.2020 en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) for dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft. 27.09.2021 ble bestillingen endret til en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) ved Statens legemiddelverk for dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (tidligere LIS).

Bestillingen ble oppdatert i henhold til godkjent indikasjon 07.06.2022 til: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline AS (GSK) som inkluderer data for effekt og sikkerhet av dostarlimab samt budsjettkonsekvenser.

1.2 Endometriekreft

Endometriekreft (EC) er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. I 2020 ble det registrert 764 nye tilfeller av EC i Norge og 91 kvinner døde samme år på grunn av sykdommen. Prevalensen per 31.12.2020 var i overkant av 11 000 (1).

EC utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft (2). Sykdommen rammer hovedsakelig eldre kvinner, og oppstår sjeldent hos kvinner yngre enn 40 år (3). Gjennomsnittsalderen ved diagnose av EC er 68 år (4). Det første symptomet er ofte blødninger etter at menstruasjonen har opphørt eller uregelmessige blødninger hos premenopausale kvinner (4, 5). Smerter, eller trykk og press i underlivet, er sene symptomer (3).

De fleste tilfeller av EC er sporadiske med ukjent årsak. Risikofaktorer for å utvikle EC er langvarig, økt (endogent/eksogent) og ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling hos

postmenopausale kvinner som får tamoksifen. Ca. 5 % av EC tilfellene er arvelig betinget, og som regel knyttet til Lynch syndrom (LS). Syndromet er assosiert med økt risiko for kreft; hovedsakelig kolorektal- og endometriekreft. LS er en nedarvet tilstand som skyldes en mutasjon i ett av flere DNA mismatch reparasjonsgener (MMR) (2, 4).

MMR-gener koder for proteiner som bl.a. reparerer DNA-replikasjonsfeil. Mangel på eller mutasjoner i disse genene fører til akkumulering av mutasjoner, spesielt i DNA-områder kjent som mikrosatellitter. Dette resulterer i mikrosatellitt-ustabilitet (MSI) (6, 7) som kjennetegner dMMR/MSI-H fenotypisk sykdom. Ved lav mutasjonsbyrde, har sykdommen en mikrosatellittstabil (MSS eller MSI-lav/pMMR) fenotype (8). dMMR/MSI-H EC er ofte assosiert med Lynch syndrom og ca. 30 % av primært diagnostisert eller residivert EC har høyt nivå av MSI (MSI-H) eller dMMR (mangelfull mismatch reparasjonsgener) (6). Det er evidens for at programmert celledødsprotein-1 (PD-1) / ligand L1 (PD-L1) er oppregulert i MSI-H/dMMR tumor, noe som tilsier at dMMR status kan være en prognostisk biomarkør for anti-PD-1/L1 immunterapi (7).

EC inndeles basert på histologi i type I og type II, og kan i tillegg graderes som G1 (høyt differensiert), G2 (moderat differensiert) eller G3 (lavt eller udifferensiert) (4). Type I utgjør 80–90 % av alle EC og er hovedsakelig endometrioid adenokarsinom. Type II EC (non-endometroide svulster) gir høyere risiko for residiv og metastaser, selv ved tidlig diagnose, og er grunnen til 40 % av dødsfallene ved EC (2, 4).

EC deles også inn i stadier etter bildediagnostikk, funn ved operasjon og patologisk undersøkelse, i henhold til FIGO¹. Ved stadium I og II er tumor begrenset til livmor. Stadium III betyr lokale og/eller regionale tumorspredninger. Når kreftcellene sprer seg videre til bukhulen og via lymfesystemet til andre organer kategoriseres sykdommen som stadium IV. Pasienter med stadium III/IV har avansert EC (2).

EC gir ofte symptomer som gjør at ca. 75-95 % av tilfellene blir oppdaget i tidlig fase, når kreften er begrenset til livmor (2, 4). Tidlig diagnose gir stor sannsynlighet for helbredelse (2, 5). Tall fra perioden 2016-2020 viser at samlet sett for alle typer og stadier av livmorkreft lever ca. 86 % av kvinnene i 5 år eller mer etter stilt diagnose, mens nær alle kvinner (97 %) med tumor begrenset lokalt til livmor blir helbredet (4).

Selv om EC vanligvis blir diagnostisert tidlig og pasientene har høy overlevelse, får nesten 20 % pasientene residiv, som oftest innen 3 år etter avsluttet behandling (9, 10). I tillegg har omtrent 9 % pasientene regional utbredelse og nesten like mange (10,5 %) fjernmetastaser ved diagnose (1). Disse pasientene har avansert sykdom med en lavere 5-års overlevelse, henholdsvis ca. 69 % og 41 % (3, 4). Pasienter med avansert (stadium III/IV) eller tilbakevendende sykdom som har progrediert under eller etter førstelinjebehandling har generelt en dårlig prognose med en median totaloverlevelse på mindre enn 12 måneder som vist i kliniske studier (11, 12).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Hvert år diagnostiseres ca. 800 pasienter med EC og antallet nye tilfeller har vært jevnt stigende de siste årene (2, 4). I følge tall fra Kreftregisteret for perioden 2016-2020 diagnostiseres ca. 20 % av pasientene med EC med regional utbredelse eller fjernmetastaser (stadium III/IV) (1). Ca. 30 % av pasientene vil ha MSI-H eller dMMR. Dette utgjør ca. 48 EC pasienter i stadium III/IV årlig med dMMR/MSI-H tumor status. I

¹ International Federation of Gynecology and Obstetrics

tillegg kommer pasientene som opplever tilbakefall etter primærbehandling. Kliniske eksperter som Legemiddelverket konsulterte, estimerer at dette er maksimalt 38 pasienter årlig. Dette betyr at maksimalt 86 pasienter per år kan kvalifisere for å starte opp med dostarlimab-behandling. I henhold til indikasjonsordlyden vil de pasientene som opplever sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime vurderes til behandling med dostarlimab. I tillegg supplerer de kliniske ekspertene at noen pasienter vil ikke kvalifisere til behandling med dostarlimab på grunn av blant annet dårlig allmenntilstand, bivirkninger fra tidligere behandlinger eller fordi de ikke ønsker behandling. Det vil dermed være betydelig færre aktuelle kandidater for metoden. Klinikerinnspill fra en annen metodevurdering innenfor samme terapiområdet ([ID2021_080](#)) tilsier også at det er trolig maksimalt 48 pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med dostarlimab (se kapittel 4.1 for ytterligere informasjon).

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av dostarlimab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib til pasienter med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs ([ID2021_080](#)). Det påpekes at majoriteten av pasientene hadde pMMR-tumorstatus (mikrosatellittstabil fenotype med lav mutasjonsbyrde) i denne saken. Studiepopulasjonen er da ikke helt sammenliknbar med aktuell populasjon (dMMR/MSI-H fenotypisk sykdom) i gjeldende metodevurdering.

1.4 Behandling av tilbakevendende eller avansert dMMR /MSI-H endometriekreft (EC)

1.4.1 Behandling med dostarlimab

- Indikasjon
Dostarlimab er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H EC som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.
- Virkningsmekanisme
Dostarlimab er et humanisert monoklonalt antistoff av IgG4-isotypen som binder seg til PD-1-reseptorer og blokkerer binding til de tilhørende ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1 aktivitet fører til hemming av T-cellefunksjoner som proliferasjon, cytokinproduksjon og cytotoxisk aktivitet. Dostarlimab styrker effekten av T-cellenes respons, herunder anti-tumor-immunresponser ved å blokkere PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2.
- Dosering
Den anbefalte dosen ved monoterapi er 500 mg dostarlimab hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av

1000 mg hver 6. uke for alle påfølgende sykluser. Dostarlimab gis av helsepersonell på sykehus som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandling skal initieres og overvåkes av leger med spesialutdannelse og erfaring med behandling av kreft. Doseringsregimet er vist i tabellen under:

Tabell 1. Doseregime for pasienter behandlet med dostarlimab (13).

	500 mg én gang hver 3. uke (1 syklus = 3 uker)					1000 mg én gang hver 6. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (1 syklus = 6 uker)			
Syklus	Syklus 1	Syklus 2	Syklus 3	Syklus 4	Syklus 5	Syklus 6	Syklus 7	Videre dosering Q6W	
Uke	1	4	7	10	13	19	25		

3 uker mellom syklus 4 og syklus 5

Behandlingen skal fortsettes i henhold til planen vist over og frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosereduksjon er ikke anbefalt, men doseutsettelse eller seponering kan være nødvendig av hensyn til individuell sikkerhet og toleranse. Anbefalte endringer for å håndtere bivirkninger er nærmere oppgitt i preparatomtalen.

- Bivirkninger

Bivirkninger som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer som bruker dostarlimab alene er anemi, redusert aktivitet i skjoldbruskkjertel, diaré, kvalme og oppkast, rødhet i huden eller utslett, blødder i huden eller slimhinnene, kløende hud, høy temperatur, feber og økte leverenzymnivåer i blodet. Dostarlimab kan gi alvorlige bivirkninger på grunn av betennelse som vil trenge oppfølging fra lege.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med dostarlimab, henvises det til preparatomtalen for Jemperli (13).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, faglig oppdatert 2021 (4).

Behandling i førstelinje (1L)

Kirurgi, helst minimalt invasiv, er hovedbehandlingsformen av EC. Etter operasjon vurderes pasienten ut ifra stadium og risiko for residiv til hormonbehandling, stråling eller kjemoterapi (adjuvant behandling). Adjuvant strålebehandling er ikke anbefalt som rutine i Norge grunnet manglende dokumentert effekt og høy toksisitet, men kan vurderes i enkelte tilfeller (2, 4).

Primært inoperable pasienter kan tilbys neoadjuvant kjemoterapi (NACT) (i hovedsak i form av 3 kurer karboplatin AUC5 + paklitaksel 175 mg/m²) etterfulgt av kirurgi, strålebehandling eller videre kjemoterapi avhengig av sykdomsbildet og respons på NACT. Hormonbehandling vurderes ved hormonreseptor-positive tumorer (2).

Behandling i andrelinje (2L)

Ved residivert EC forsøkes det å inkludere pasienter i kliniske studier. Dersom det ikke er aktuelt eller mulig med inklusjon i studie, behandles pasientene etter retningslinjer. Residivert sykdom kan i enkelte tilfeller fortsatt være aktuell for kirurgi, eller hormonbehandling ved hormonfølsomme tumorer (4). Hvis residiv er lokalisert til skjede eller bekken, kan det gis strålebehandling med kurativ intensjon, mens residiv utenfor bekkenet vil som oftest bli behandlet med kjemoterapi (2, 4).

For behandling med kjemoterapi i 2L foreligger ingen etablert klinisk standard. Litteraturen viser at tumorrespons og lengre tid til progresjon også ses ved bruk av kjemoterapi utover førstelinje, men det er usikker effekt på overlevelse (14). Kjemoterapi er også assosiert med høy toksisitet, noe som bør tas hensyn til med tanke på konsekvensene for pasientens livskvalitet (4).

Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel er i all hovedsak førstevalget. Doksorubicin sammen med cisplatin eller karboplatin kan gis til pasienter som vil tåle dublett-behandling og har kontraindikasjon for paklitaksel. Enkeltstoffer (doksorubicin, epirubicin, paklitaksel, karboplatin og cisplatin) gis til pasienter med residiv som oppstår mindre enn 6 måneder etter avsluttet primærbehandling, eller til de som ikke tåler kombinasjonsbehandling (4).

Ifølge handlingsprogrammet kan pasienter også henvises til ekspertpanelet for vurdering av behandling med persontilpasset behandling, inkl. dostarlimab (4).

Tumor screening

Tumor screening av alle pasienter med EC anbefales for å identifisere pasienter med Lynch Syndrom (LS)(4). Kombinert MSI-, metylering- og IHC²-analyse kan være nyttig, da enkelte bærere kan ha en MSI-positiv tumor uten IHC-defekt (4). Videre kan enkelte pasienter med EC, basert på kriterier for genetisk utredning, tilbys diagnostisk gentest av DNA mismatch reparasjonsgener (2). Ifølge de kliniske ekspertene som ble konsultert testes EC-pasienter som regel ikke i primærsituasjonen. Det er i tillegg ikke stor nok bevissthet rundt LS i denne pasientpopulasjonen. I dag testes kvinner med residivert EC, men ikke rutinemessig og tilbudet varierer fra praksis til praksis.

1.4.3 Plassering av dostarlimab i behandlingstilbudet

Dostarlimab vil, dersom den innføres, brukes til andrelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H EC som per i dag får kjemoterapi. I tillegg vil dostarlimab også kunne erstatte hormonbehandling i de tilfellene det er aktuelt. Basert på det nasjonale Handlingsprogrammet er det antatt at det vil være kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel som vil forenges ved en eventuell innføring av metoden, og deretter kjemoterapi alene som også gis i enkelte tilfeller. Gitt at det er stor variasjon i norsk klinisk praksis og ingen etablert klinisk standard er dette anslaget usikkert.

For å velge kvalifiserte pasienter vil det være nødvendig å endre norsk klinisk praksis slik at alle pasienter med EC med progresjon og i residivsituasjon tilbys diagnostisk gentest av DNA mismatch reparasjonsgener. Ifølge kliniske eksperter bør det eventuelt diskuteres med patologene om det er mindre arbeidskrevende å teste alle EC i primærsetting. Selve materialene som kreves til testing koster lite.

² Immunhistokjemisk testing av tumorvev. Proteinuttrykket vurderes av patolog og pasienter med Lynch syndrom (LS) identifiseres.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

GSK har levert inn en dokumentasjonspakke for å dokumentere effekt og sikkerhet av dostarlimab hos voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H EC som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Innsendingen er hovedsakelig basert på den enarmete fase I-studien, GARNET-studien, som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til dostarlimab for samme indikasjon. Den utstedte MT-en for dostarlimab er betinget. Ytterligere studiedata inkludert overlevelseshdata fra et større antall pasienter med lengre oppfølgingstid forventes av EMA til vurdering mot slutten av 2022. Det forventes i tillegg studiedata fra den pågående fase III-studien, RUBY.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

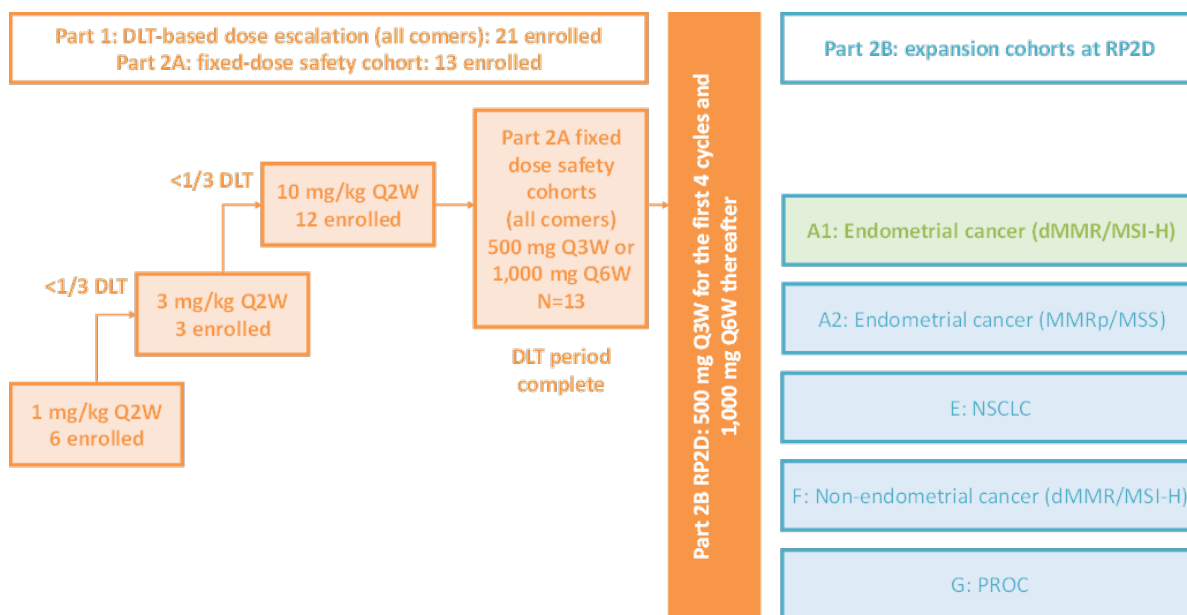
Tabell 2. Oversikt over GARNET-studien (fra innsendt dokumentasjon).

Studie	GARNET (NCT02715284)	RUBY (NCT03981796)(15)
Studiedesign	Multisenter, ukontrollert, parallell multippelkohort, open-label fase I studie	Multisenter, randomisert dobbeltblindet fase III-studie
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med tilbakevendende eller avansert dMMR/MSI-H EC med progresjon etter platinaholdig behandling n=129 (kohort A1)	Pasienter ≥ 18 år med tilbakevendende eller primært avansert (stadium III/IV) EC som ikke vil behandles kurativt med kirurgi eller/ og strålebehandling n=470
Intervensjon	Dostarlimab 500 mg intravenøst hver 3. uker i syklus 1-4, deretter 1000 mg hver 6. uker påfølgende syklus, til progresjon.	Dostarlimab + kjemoterapi (karboplatin - paklitaksel)
Sammenlikning/kontrollarmen	Ingen	Placebo + kjemoterapi
Primære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Varighet av respons (DOR)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære utfallsmål	Farmakokinetikk (PK), immunogenisitet, sykdomskontrollrate (DCR), totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)	PFS vurdert av BICR Totaloverlevelse (OS)
Tidsperspektiv	Estimert avsluttet juli 2024	Estimert avsluttet desember 2026

2.1.1 GARNET-studien

GARNET-studien er en multisenter, ukontrollert, parallell multippelkohort, åpen fase I studie som undersøker effekten og sikkerheten av dostarlimab ved EC. Studiedesignet vises i Figur 1.

Studien består av to deler, en doseeskalerende del, og en ekspansjonsdel med flere kohorter. Kohort A1 i del 2B inkluderer 129 pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR/MSI-H EC som tidligere har fått tilgjengelige behandlingsalternativer (maks 2 tidligere behandlingslinjer unntatt hormonbehandling). Disse kalles også ITT/sikkerhets-populasjon. Den utstede MT-en er basert på data fra denne kohorten.



Figur 1. Studiedesignet til GARNET-studien (fra innsendt dokumentasjon).

Studiens primære utfallsmål er objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) som vurdert i en sentral gjennomgang av blinde uavhengige radiologer (BICR) iht. responsvurderingskriterier i faste tumorer (RECIST) v. 1.1 (13). Ved datakuttet 01. mars 2020 var median oppfølgingstid 16,3 måneder (16).

Under utstedelse av MT ble **effektpopulasjonen** definert som pasienter med målbar sykdom iht. BICR ved baseline som hadde vært fulgt opp i minst 24 uker, eller som hadde vært fulgt opp i mindre enn 24 uker og blitt seponert som følge av bivirkninger eller sykdomsprogresjon. Dette utgjorde til slutt 108 pasienter.

Lokale diagnostiske analyser (IHC, PCR³ eller NGS⁴) tilgjengelig på stedene ble brukt til påvisning av dMMR/MSI-H-uttrykk i tumormaterialet. De fleste stedene brukte IHC, siden dette var den vanligst tilgjengelige analysen. 106 pasienter hadde dMMR-uttrykk påvist etter IHC og 2 pasienter hadde MSI-H-uttrykk etter NGS testing, men ukjent MMR-status (13, 16).

Baselinekarakteristika for studiens pasientpopulasjon er vist i kapittel 3.1 og effektresultater omtales i kapittel 3.4.1.

³ Polymerasekjedereaksjon (nukleinsyre-amplifiseringstest)

⁴ Neste Generasjons Sekvensering (gentest)

2.1.2 RUBY-studien

RUBY er en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie av dostarlimab i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin + paklitaksel, ansett som standardbehandling) versus kjemoterapi alene, hos 470 kjemoterapi-naive pasienter med tilbakevendende eller primær avansert EC, hvorav omtrent 25 % med dMMR/MSI-H-status (16). Studien er stratifisert etter MMR/MS status. Studien er fortsatt pågående og resultater fra denne, som forventes 31. desember 2022, er en del av den betingede MT-en for dostarlimab. Den endelige OS-analysen er foreløpig planlagt i 2024 (16).

2.1.3 Studier som pågår

GSK opplyser at det pågår flere studier med dostarlimab innenfor andre indikasjoner.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er samme studie som ligger til grunn for MT for dostarlimab. EMA har vurdert at dostarlimab gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen av dostarlimab ved dMMR /MSI-H EC. Dette under forutsetningen om innsendelse av ytterligere studiedata i løpet av 2022.

Det primære utfallsmålet (ORR) i GARNET-studien er standard for ukontrollerte onkologistudier og ble vurdert av BICR. Dette minsker risikoen for bias forbundet med det åpne studiedesignet. Median PFS og OS er ikke nådd i studiens korte oppfølgingstid. Effekten av dostarlimab er primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet og det er usikkert i hvilken grad disse vil føre til økt overlevelse. GSK oppdaterte Legemiddelverket i slutten av august 2022 med et nyere datakutt som støtter de opprinnelige ORR-resultatene og viser en median PFS på 6 måneder. For mer informasjon om effektdata se kapittel 3.4.1. Dataene forventes tilsendt EMA hvor en revurdering av effekt og sikkerhet vil gjennomføres. En annen stor begrensing med studien er at den ikke belyser effekten av dostarlimab sammenlignet med tilgjengelige behandlingsoalternativer. Ytterligere effektdata alene vil dermed ikke kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektiviteten av dostarlimab hos målpopulasjonen. Dette omtales nærmere i kapittel 3.3.

Det ukontrollerte studiedesignet til GARNET gjør det videre ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en evt. prognostisk betydning av dMMR eller MSI-H tumorstatus, noe som kan vanskeliggjøre tolkningen av PFS og OS dataene. Den prognostiske betydningen av dMMR/ MSI-H tumorstatus ved EC er per i dag usikker (17). I EPAR refereres det til litteraturbasert evidens samt data fra andre GARNET kohorter presentert under MT-prosessen, som indikerer at dMMR/MSI-H tumorstatus er en prediktiv biomarkør for respons på immunterapi, men ikke kjemoterapi (16).

EMA forventer også innsendelse av OS- og PFS (vurdert i BICR)-data fra RUBY-studien som en del av den betingede MT-en. RUBY inkluderer pasienter i en tidligere behandlingslinje enn aktuell pasientpopulasjon i denne metodevurderingen, i tillegg til at intervensjonen i studien er dostarlimab i kombinasjon med kjemoterapi. Generelt vil RUBY-studien kunne bidra med informasjon om sikkerheten og effekten av dostarlimab ved dMMR/MSI-H EC, men vil tilføyte lite informasjon innenfor rammene av denne metodevurderingen.

3 PICO⁵

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Dostarlimab har betinget MT for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H EC som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Gjennomsnittsalderen ved diagnose av EC er 68 år (4). Dostarlimab gis som monoterapi og det forventes at legemiddelet vil brukes til behandling av pasienter med EC etter godkjent indikasjon og i henhold til preparatomtalen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Per inklusjonskriteriene hadde alle pasienter i GARNET-studien MSI-H EC som hadde progrediert under eller etter minst én, men ikke flere enn to kreftbehandlinger, hvorav minst én var platinabasert behandling. Alle histologiske subtyper var tillatt unntatt sarkom. Baselinekarakteristika for effektpopulasjonen og hele studiepopulasjonen (ITT-populasjon/ sikkerhetspopulasjon) i kohort A1 er vist i Tabell 3.

Pasientene i aktuell kohort hadde følgende karakteristikker ved baseline: median alder på 64 år (50,0 % var 65 år eller eldre), 77,8 % hvite og få asiatiske eller svarte, ECOG⁶ ytelsesstatus 0 (38,9 %) eller 1 (61,1 %). På tidspunkt for diagnose var 18,5 % av pasientene med dMMR/MSI-H EC i stadium IV iht. FIGO. Ved studiedebut (det nyligste FIGO-stadiet) var 65,7 % av pasientene i FIGO-stadium IV.

Median antall tidligere terapier mot tilbakevendende eller fremskreden EC var én ved baseline. Alle pasienter hadde fått behandling med et platinaholdig regime og 36 % av pasientene hadde fått to eller flere tidligere behandlingslinjer (13).

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁶ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

Tabell 3. Karakteristika av pasientene ved baseline i kohort A1 i GARNET-studien (fra innsendt dokumentasjon).

Karakteristika	Effektpopulasjon, N=108	ITT-populasjon, N=129
Gjennomsnittsalder (standardavvik, SD)	63,2 (8,98)	63,1 (8,72)
Aldersgruppe, n (%)		
<65 år	54 (50,0 %)	66 (51,2 %)
65 til <75 år	43 (39,8 %)	51 (39,5 %)
≥75 år	11 (10,2 %)	12 (9,3 %)
ECOG PS, n (%)		
0	42 (38,9 %)	55 (42,6 %)
1	66 (61,1 %)	74 (57,4 %)
Histologi ved diagnosetidspunkt, n (%)		
Endometrioid karsinom, type 1	71 (65,7 %)	85 (65,9 %)
Endometriegarsinom, type 2	36 (33,3 %)	43 (33,3 %)
Serøs karsinom	5 (4,6 %)	5 (3,9 %)
Klarcellet karsinom	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)
Plateepitelkarsinom	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)
Udifferensiert karsinom	4 (3,7 %)	5 (3,9 %)
Karsinosarkom	0	0
Blandet karsinom	6 (5,6 %)	7 (5,4 %)
Uspesifisert	14 (13,0 %)	17 (3,2 %)
Annet ⁷	5 (4,6 %)	7 (5,4 %)
Ukjent	1 (0,9 %)	1 (0,8 %)

⁷ Annet inkluderer adenokarsinom, adenokarsinom med tvetydig differensiering, biopsier viste et høygradig adenokarsinom som kan sees med svulster av Mullerian opprinnelse, epidermoid karsinom, endometrielt adenokarsinom, endometrielt adenokarsinom ikke spesifisert på annen måte, endometrielt neuroendokrint karsinom, endokrint karsinom, endokrint karsinom av høy grad, moderat differensiert adenokarsinom, papillært serøst karsinom, udifferensiert klarcellet karsinom

Karakteristika	Effektpopulasjon, N=108	ITT-populasjon, N=129
FIGO stadium ved studiedebut, n (%)		
I	12 (11,1 %)	13 (10,1 %)
II	4 (3,7 %)	4 (3,1 %)
III	19 (17,6 %)	24 (18,6 %)
IV	71 (65,7 %)	86 (66,7 %)
Ukjent	2 (1,9 %)	2 (1,6 %)
Tidligere kreftbehandling, n (%)		
Alle typer kreftbehandlinger	108 (100 %)	129 (100 %)
Kirurgi	98 (90,7 %)	116 (89,9 %)
Stråling	77 (71,3 %)	94 (72,9 %)
Bevacizumab	5 (4,6 %) ⁸	Ikke oppgitt
Antall tidligere kreftbehandlinger, n (%)		
1	69 (63,9 %)	82 (63,6 %)
2	27 (25,0 %)	32 (24,8 %)
3	9 (8,3 %)	11 (8,5 %)
≥4	3 (2,8 %)	4 (3,1 %)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter som tilsier at pasientkarakteristika i studien i stor grad representerer aktuelle pasienter for behandling med dostarlimab i norsk klinisk praksis. Noen av de norske pasientene forventes imidlertid å være i litt dårligere form enn studiepasientene hvorav alle hadde ECOG-status 0 eller 1. Eksklusjon av pasienter med ECOG ≥ 2 er i stor grad standard praksis i de kliniske studiene og forventes ikke å ha betydelig påvirkninger på overførbarheten av studiepopulasjonen til norsk klinisk praksis. Fordelingen mellom de forskjellige histopatologiske subgruppene reflekterer i tillegg klinisk praksis godt.

Tidligere behandlinger i studiepopulasjonen samsvarer relativt godt med behandlingshistorien til norske pasienter, men omtrent 71 % av pasientene hadde mottatt strålebehandling tidligere, noe som ikke er vanlig i norsk klinisk praksis. Subgruppeanalyser nærmere omtalt i kapittel 3.4.1, viser lignende resultater

⁸ Tallet er hentet fra EPAR dokumentet ettersom GSK ikke hadde inkludert bevacizumab i innsendt tabell.

for pasienter med og uten tidligere strålebehandling med en responsrate på henholdsvis 45,5 % og 38,7 %. Subgruppeanalyser inkluderer få pasienter og må tolkes med forsiktighet. Det kan ikke utelukkes at tidligere gjennomgått strålebehandling (i adjuvant setting) kan endre tumorbiologien og dermed påvirke overførbarehet av studieresultatene til norsk populasjon. Videre hadde et fåtall pasienter (n=5) tidligere blitt behandlet med bevacizumab, en vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) hemmer. Bevacizumab er ikke i bruk i Norge til EC. Dette gjelder få pasienter i studien og det forventes ikke at det vil ha vesentlig innvirkning på studiens resultater.

Pasientpopulasjonen i GARNET-studien er alt i alt representativ for aktuell norsk pasientpopulasjon.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med dostarlimab i henhold til preparatomtalen (se kapittel 1.4.1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I GARNET-studien fikk pasienter i kohort A1 500 mg dostarlimab hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1000 mg dostarlimab hver 6. uke. Behandling fortsatte frem til uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon i opptil 2 år.

Den samlede medianen av behandlingsvarighet, det vil si for alle de 129 pasientene i kohort A1, var 26,0 uker (variasjon 3-139) med en median relativ doseintensitet på 100 %. Median antall doser mottatt var 6 (1, 25). Nesten halvparten av pasientene (48,8 %) fikk dostarlimab i minst 24 uker, mens 40 pasienter (31,0 %) og 23 pasienter (17,8 %) var behandlet i henholdsvis minst 48 og 72 uker. Tolv pasienter (9,3 %) fikk behandling som varte ≥ 96 uker (22 måneder)(16). Doseopphold ble rapportert hos 1 pasient og doseforsinkelser (7 dager eller mer) ble observert hos 31 pasienter (24,8 %) (13).

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene i studien fikk den anbefalte doseringen i preparatomtalen som antas eventuelt brukt i norsk klinisk praksis. I studien kunne pasienter med vedvarende effekt fortsette på behandling med dostarlimab utover 2 år (besluttet av utprøver og studiesponsor sammen) og det er derfor noen få pasienter som ble behandlet videre etter 22 måneder (16). I preparatomtalen oppgis ikke en maksimal behandlingstid for dostarlimab, men ifølge klinikerinnspill kan det forventes at pasientene vil behandles i maksimum 2 år i samsvar med studiens maksimale behandlingsvarighet.

Det antas at norske pasienter vil behandles i henhold til preparatomtalen og i maks. opptil 2 år.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Det er ikke angitt en etablert klinisk standard for behandling med kjemoterapi i 2. linje i Handlingsprogrammet. Ved residiv er platinumbaserte regimer, antracykliner og taxaner mest vanlig brukt alene eller i kombinasjoner. Karboplatin og paklitaksel har ikke godkjente indikasjoner for EC, men er inkludert i Handlingsprogrammet som førstevalget ved residiv. Ved kontraindikasjon erstattes ifølge kliniker karboplatin med cisplatin og paklitaksel med antracyclin (doksorubicin, epirubicin). Enkeltstoffer gis til pasienter med residiv som oppstår mindre enn 6 måneder etter avsluttet primærbehandling, eller til

de som ikke tåler kombinasjonsbehandling. Ved hormonfølsomme tumorer tilbys hormonbehandling. For mer informasjon om behandling i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.2.

For paklitaxel er anbefalt dosering for andre indikasjoner 175 mg/m² intravenøst med 3 ukers intervall mellom hver kur. Hvis den gis som monoterapi anbefales ifølge kliniker 80mg/m² ukentlig. Iht. preparatomtalen er anbefalt dosering for doksorubicin som monoterapi 60-75 mg/m² administrert intravenøst hver 3. uke (18). Når det gis i kombinasjon med karboplatin reduseres doksorubicin-dosen til 30 mg/m². Epirubicin kan være et alternativ til doksorubicin, og når den gis sammen med karboplatin brukes som regel en dose på 75 mg/m². Dersom karboplatin erstattes av cisplatin i kombinasjonsbehandling, er cisplatin dosen 50 mg/m² hver 3. uke.

Innsendt klinisk dokumentasjon

GARNET-studien er ukontrollert som vil si at effekten av dostarlimab ikke er sammenlignet med andre behandlingsalternativer.

Legemiddelverkets vurdering

GARNET-studien gir oss ingen informasjon om effekten av dostarlimab sammenlignet med tilgjengelige behandlingsalternativer. I mangel av direkte sammenlignende studier mener Legemiddelverket at individuelle pasientdata fra studien KEYNOTE-775 kunne vurderes til generering av komparatorarm i en potensiell indirekte sammenlikning for estimering av relativ effekt av dostarlimab versus relevant kjemoterapi.

KEYNOTE-775 er en randomisert, åpen, aktiv kontrollert fase III studie hos pasienter med avansert eller tilbakevendende EC som hadde progrediert etter en eller to platinabaserte behandlinger (så lenge én var gitt neoadjuvant eller adjuvant). Studiedeltakerne var stratifisert etter MMR status. Det foreligger dermed data for pasienter med dMMR EC. Komparatorarmen i denne studien var enkeltstoffbehandling; doksorubicin eller paklitaxel. Enkelstoffbehandling er et relevant sammenligningsalternativ.

I sak [ID2021_080](#), hvor KEYNOTE-775 var hovedstudien, skriver Legemiddelverket følgende: «I KEYNOTE-775 fikk pasientene i komparatorarmen enkeltstoffbehandling, mens aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis hovedsakelig behandles med kombinasjonsterapi med karboplatin og paklitaxel». Basert på klinikerinnspill og EMA sin vurdering konkluderes i denne saken følgende: «Legemiddelverket har akseptert komparatorarmen i KEYNOTE-775 som representativ nok for norsk klinisk praksis i denne metodevurderingen, men det kan ikke utelukkes at effekten av behandlingen i komparatorarmen i KEYNOTE-775 kan være lavere/er noe undervurdert sammenlignet med norsk klinisk praksis». Det påpekes derfor at dersom individuelle pasientdata fra samme studie vurderes brukt, vil usikkerheten rundt komparator og relativ effekt fortsatt være aktuelle.

Ulike kjemoterapiregimer utgjør representative komparator for norske forhold. Enkelte pasienter får hormonbehandling. GARNET-studien er enarmet og inkluderer ingen komparator.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakuttet 01. mars 2020 var median oppfølgingstid 16,3 måneder (maksimum 33,3 måneder) for pasientene i kohort A1. På dette tidspunktet var median PFS og median OS ikke nådd. Effekresultater er vist i Tabell 4.

Tabell 4. Effekresultater i GARNET-studien for pasienter med dMMR/MSI-H EC (13).

Endepunkt	JEMPERLI (N = 108)
Objektiv responsrate (ORR)	
ORR n (%) (95 % KI)	47 (43,5 %) ¹ (34,0, 53,4)
Full responsrate n (%)	11 (10,2 %)
Partiell responsrate n (%)	36 (33,3 %)
Sykdomskontrollrate (DCR)% (95% KI)	
Stabil sykdom % (95% KI)	55,6 % (45,7, 65,1)
Varighet av respons (DOR)	
Median i måneder (intervall)	Ikke nådd ² (2,6, 28,1+)
Sannsynlighet for å opprettholde respons ved 6 måneder etter K-M (95 % KI)	97,9 % (85,8, 99,7)
Sannsynlighet for å opprettholde respons ved 12 måneder etter K-M (95 % KI)	90,9 % (73,7, 97,1)

¹ På tidspunkt for data-cut-off (1. mars 2020)

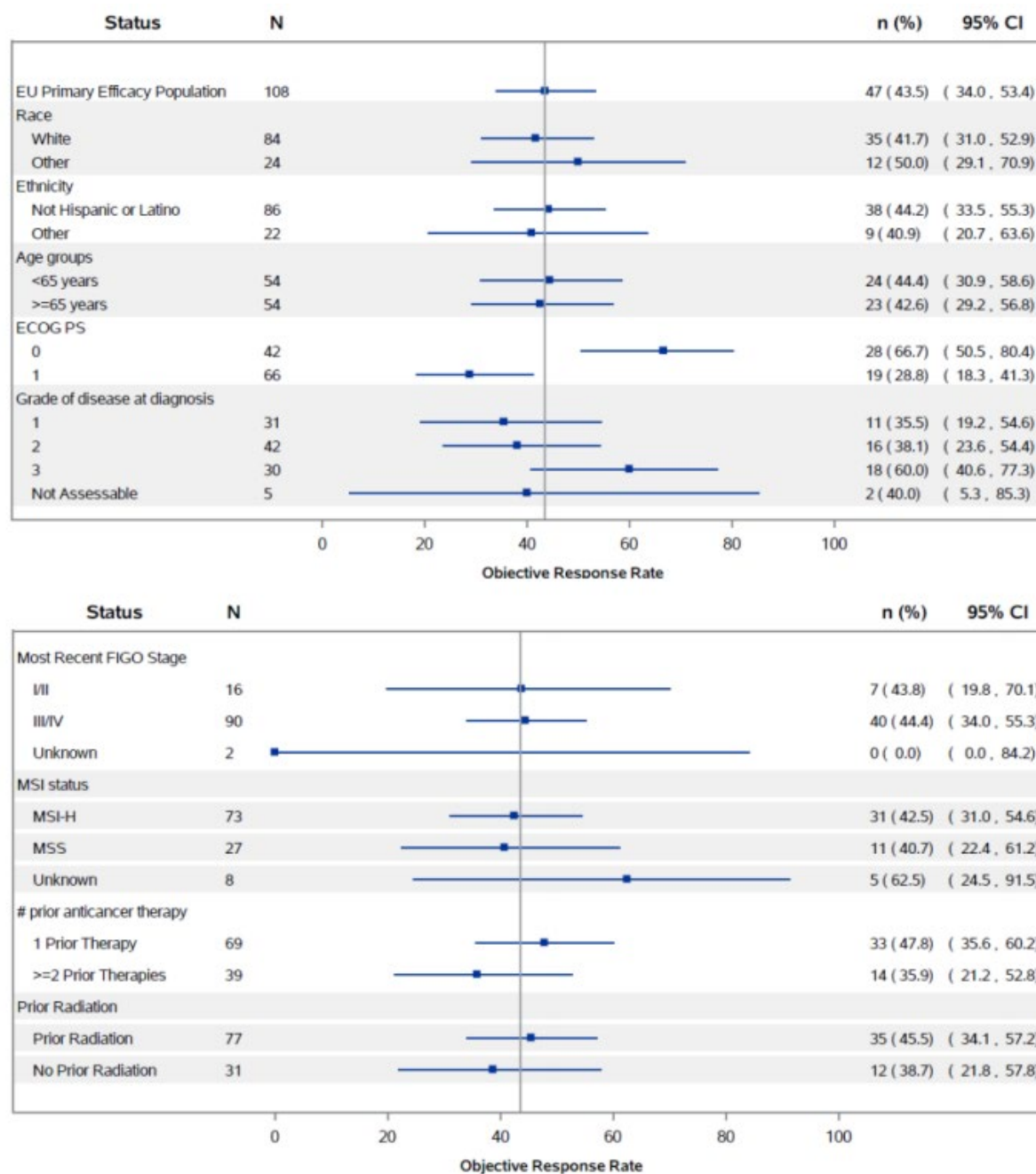
² På tidspunkt for data-cut-off var den mediane DOR ikke nådd.

K-M: Kaplan-Meier-kurveestimat

Resultater fra GARNET-studien viste en ORR på 43,5 % (95% konfidensintervall (KI) 34, 53,4) basert på effektpopulasjonen, hvorav 10,2 % var komplett respons og resten partiell respons. Varighet av respons varierte fra 2,6 til 28,1+ måneder og 78,7 % av pasientene hadde en DOR \geq 6 måneder. Median DOR var imidlertid ikke nådd ved datakuttet (16). Ut ifra Kaplan Meier (KM) kurvestimatene ble sannsynligheten for å opprettholde respons ved 6 og 12 måneder estimert til henholdsvis 97,9 % og 90,9 % (13). Sykdomskontroll (DCR) ble observert hos 55,6 % av pasientene.

PFS og OS var sekundære endepunkter i studien. Ved datakuttet var 52,8 % av pasientene progresjonsfrie (57 av 108). Sannsynligheten for å være progresjonsfri ved 6, 9 og 12 måneder ble estimert til henholdsvis 48,6%, 47,5 % og 47,5 %. Majoriteten av pasientene hadde ikke opplevd en OS hendelse ved datakuttet (67,6 %) og median OS var ikke nådd. Sannsynligheten for å være i live ved 6, 9 og 12 måneder ble estimert til henholdsvis 81,3 %, 75,5 % og 69,2 % (16).

Vurderinger omtalt i EPAR inkluderer subgruppeanalyser på bl.a. alder, rase, ECOG-status 0 versus 1, FIGO stadium ved studiedebut, MSI status (MSI-H etter NGS og dMMR etter IHC), antall tidligere kreftbehandlinger og hvorvidt pasienten hadde mottatt strålebehandling. Forest plot av subgruppeanalysene er vist i Figur 2.



Figur 2. Analyser av ORR i subgrupper (16).

Ved det nyeste datakuttet 01. november 2021 i den tredje prespesifiserte interimanalysen (IA3), var median oppfølgingstid 27,6 måneder. Kohorten besto av noe flere pasienter (n=143). Resultatene ble presentert på ASCO⁹ 2022 og GSK informerte Legemiddelverket om disse i august 2022. Tallene viser en responsrate på 45,5 % (95 % KI 37,1, 54) og en median PFS på 6 måneder (variasjon 4,1-18 måneder). Median DOR og OS var fortsatt ikke nådd på dette tidspunktet (19).

⁹ American Society of Clinical Oncology

Legemiddelverkets vurdering

GARNET-studien rapporterte en klinisk relevant ORR på 43,5 % hos målpopulasjonen. Median DOR var ikke nådd, men 78,7 % av pasientene hadde en varighet av respons ≥ 6 måneder. Resultater for de primære endepunktene i de forskjellige subgruppene var generelt konsistente med studiens resultater i hele effektpopulasjonen. For ECOG-status er imidlertid responsen bedre hos de pasientene som var friskere i utgangspunktet med en ORR på 67 % ved ECOG 0 mot en ORR på 30 % ved ECOG 1. Dette er ikke uventet, men som EMA også påpeker bør resultatene fra subgruppene generelt tolkes med forsiktighet ettersom subgruppene består av få pasienter (15).

I litteraturen er det rapportert ORR på omtrent 7-14 % og median OS på 6-11 måneder for pasienter med EC behandlet i 2. linje med kjemoterapi (enkeltstoffbehandling) uavhengig MMR-tumorstatus. Disse tallene anses ifølge EMA sin vurdering som representative også for pasienter med dMMR/MSI EC. Denne vurderingen baseres på at det ikke foreligger sterk litteraturbasert evidens for at dMMR eller MSI-H status har en prognostisk verdi for respons mot kjemoterapi i 1. eller senere linjer for pasienter med EC (16). EMA konkluderte med at den observerte tumorresponsen på dostarlimab var godt over det som forventes med standardbehandling og at resultatene anses som klinisk relevante.

Median PFS og median OS var ikke nådd ved datakuttet i mars 2020, hvor 52,8 % og 32,4 % av henholdsvis PFS og OS hendelsene var nådd. Da legemiddelet fikk betinget MT, var effekten av dostarlimab primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Legemiddelverket er enig med EMA i at disse resultatene er klinisk relevante for studiens pasientpopulasjon. GARNET-studien viste generelt at dostarlimab førte til en klinisk meningsfull og langvarig respons. Nyere tall fra GARNET-studien støtter de opprinnelige ORR-resultatene og viser en median PFS på 6 måneder. Innsendelse av tall fra det nyeste datakuttet innen slutten av 2022 er et krav for den betingede MT-en for dostarlimab og vil vurderes av EMA.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I preparatomtalen til dostarlimab er bivirkninger fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring rapportert. De vanligste bivirkninger (> 10 %) hos pasienter med fremskreden eller tilbakevendende dMMR/MSI-H EC i GARNET-studien var anemi (25,6 %), kvalme (25,0 %), diaré (22,5 %), oppkast (18,4 %), artralgi (13,8 %), pruritus (11,5 %), utslett (11,1 %), pyreksi (10,5 %) og hypotyreose (10,1 %) (13). Alvorlige bivirkninger ble observert hos 34,1 % av pasientene. De mest vanlige av disse var magesmerter, akutt nyreskade og sepsis (rapportert av 3,1 % av pasientene, hver), etterfulgt av pyreksi, urinveisinfeksjon og lungeemboli (2,3 %, hver). Majoriteten av pasientene i GARNET-studien (95,3 %) opplevde minst én behandlingsindusert bivirkning (TEAE). Se Tabell 5.

Tabell 5. Oversikt over TEAEs observert i sikkerhetspopulasjonen i GARNET-studien – kohort A1 (16).

Events, n (%)	dMMR/MSI-H EC (N=129)
Any TEAEs	123 (95.3)
Any Grade \geq 3 TEAEs	62 (48.1)
Any TEAEs leading to death	5 (3.9)
Any serious TEAEs	44 (34.1)
Any TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	15 (11.6)
Any TEAE leading to study treatment interruption	31 (24.0)
Any treatment-emergent irAE	47 (36.4)
Any dostarlimab infusion-related reactions	0

De hyppigst rapporterte TEAEs (hos \geq 20 % av pasientene) var anemi (27,1 %), fatigue (24,8 %), asteni (21,7 %), kvalme (32,6 %) og diaré (27,9 %). Disse var i all hovedsak av grad 1 eller 2. Ca. halvparten av pasientene rapporterte TEAE av grad 3 eller høyere, de vanligste var anemi (14,7 %), magesmerter (5,4 %) og hyponatremi (3,9 %) (16).

Totalt sett førte 11,6 % av TEAEs til seponering av dostarlimab, vanligst grunnet forhøyede transaminaser og økt ALAT (1,6 %, n=2, hver). Doseopphold som skyldes bivirkninger, i all hovedsak anemi (3,1 %) og diaré (2,3 %), forekom hos 24 % av pasientene (16).

Immunrelaterte bivirkninger (irAEs) ble rapportert hos 47 pasienter (36,4 %), de vanligste (>5 %) var diaré (8,5 %) og hypotyreose (7 %). irAEs oppsto tidligst dag 19 (for kløe) og senest dag 380 (for kolitt). Nær halvparten av irAEs krevde behandling med immunmodulerende legemidler, mens 4,7 % av irAEs førte til seponering av behandlingen (16).

Legemiddelverkets vurdering

Sikkerhetsprofilen for dostarlimab hos pasienter i kohort A1 i GARNET-studien (N=129) er i samsvar med sikkerhetsprofilen for dostarlimab hos totalt sett 515 pasienter med EC eller andre fremskredne faste tumorer som mottok dostarlimab-monoterapi i andre kohorter i GARNET-studien (16). Dostarlimab var generelt godt tolerert. Majoriteten av bivirkningene var ikke alvorlige og førte til kort behandlingsopphold (24 %). Få pasienter seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger (11,6 %). Basert på klinisk erfaring fra andre terapiområder supplerer de kliniske ekspertene som Legemiddelverket konsulterte at mange pasienter tåler immunterapi bedre enn kjemoterapi og opplever færre bivirkninger.

Det er verdt å påpeke at sikkerhetsprofilen for gjeldende indikasjon er basert på en liten studiepopulasjon (n=129), i tillegg til at dataene er begrenset av studiens oppfølgingstid på median 16,3 måneder. Ytterligere studiedata fra både GARNET og RUBY vil bidra med supplerende bivirkningsrelatert informasjon, som også er et krav satt av EMA i forbindelse med den betingede MT-en for dostarlimab. Dersom metoden innføres, vil pasientene også følges opp under behandling slik at eventuelle ukjente bivirkninger avdekkes. Immunrelaterte bivirkninger, inkludert immunrelatert pneumonitt, kolitt, endokrinopater, immunrelaterte hudbivirkninger og nefritt, har blitt rapportert og er en risiko ved behandling med dostarlimab. Disse kan manifestere seg både under behandling med dostarlimab og etter seponering av behandlingen, som med andre PD-1 hemmere. Det anbefales å følge opp pasienter nøye.

4 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket har kun beregnet legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten anses å være av liten betydning sammenlignet med legemiddelbudsjettet. Endring av norsk klinisk praksis og rutinemessig testing av pasientene med EC for MMR/MSI-status, vil imidlertid føre til økte budsjettkonsekvenser utover det som er beregnet for spesialisthelsetjenestens totale budsjett. GSK har ikke inkludert disse kostnadene i budsjettanalysene. For mer informasjon se kapittel 4.4.

4.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

GSK har estimert antallet pasienter aktuelle for behandling med Jemperli (dostarlimab) hvert år på følgende måte:

- 799 kvinner antas diagnostisert med EC i Norge i 2022 og omtrent 25 % av tilfellene er dMMR/MSI-H.
- Om lag 20 % av EC pasientene mottar palliativ behandling med karboplatin og paklitaksel i 1. linje hvert år ifølge kliniske eksperter GSK konsulterte.
- Av disse antas basert på ytterligere klinikerinnspill at 35-60 % opplever residiv og vil behandles i 2. linje. Fra intervallet valgte GSK å bruke 50 % i sine beregninger.
- Det antas at 75 % av pasientene vil være aktuelle for behandling med Jemperli, noe som til slutt utgjør ca. 15 pasienter.
- Det brukes videre en årlig vekst på 1,026 % basert på gjennomsnittlig vekst av EC-tilfeller i periodene 2016-2018 og 2018-2019.

I beregninger over har GSK beregnet antall pasienter basert på antall pasienter som mottar palliativ behandling, og antatt basert på klinikerinnspill at 50 % av dem opplever residiv. Pasienter som får residiv under eller etter behandling med kjemoterapi i adjuvant eller neoadjuvant setting er ikke tatt hensyn til og det brukes en lavere andel på dMMR/MSI-H status enn det man finner i litteraturen. Legemiddelverket mener at det estimerte pasientantallet fra GSK er lavere enn det som kan forventes i norsk klinisk praksis.

I henhold til preparatomtalen er dostarlimab indisert til voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H EC som utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. I en tidligere metodevurdering ([ID2021_080](#)), var det estimert fra kliniske eksperter i den saken, at det er mellom 120 og 160 voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling. Klinikere hadde påpekt at det er rimelig å anta at noen av disse pasientene ikke vil være i form til å motta behandling. Dersom det legges til grunn samme pasientpopulasjon i denne metodevurderingen, men at det er opptil 30 % av pasientene som vil ha MSI-H eller dMMR tumorstatus, utgjør dette 36-48 pasienter årlig.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at i henhold til godkjent indikasjon vil dostarlimab vurderes til både pasienter med progresjon på behandling, det vil si maks 48 pasienter med avansert sykdom ved diagnose som beregnet i 1.2.1, men også pasienter med residiv. De estimerer videre at det er maksimalt 38 pasienter med residivert sykdom, basert på at opptil 20 % av dem som har effekt av primærbehandling får tilbakefall (maks. 128 pasienter) hvorav opptil 30 % vil ha MSI-H eller dMMR tumorstatus. Dette betyr at maksimalt 86 pasienter per år kan kvalifisere for å starte opp med dostarlimab-behandling. Kliniker supplerer at det er dessverre betydelig færre i realiteten som vil være aktuelle kandidater for metoden. Noen pasienter vil ikke kvalifisere til behandling med dostarlimab på grunn av blant annet dårlig allmentilstand, bivirkninger fra tidligere behandlinger eller fordi de ikke ønsker behandling.

I beregning av budsjettvirkninger velger Legemiddelverket å legge til grunn 48 pasienter startåret for å være konsistent med tidligere metodevurdering innenfor samme terapiområdet ([ID2021_080](#)). Det appliseres videre en vekstrate på 1,5 % årlig, som er i tråd med endring av insidensen av sykdommen de siste årene og raten benyttet i den tidligere metodevurderingen.

Antall nye pasienter som forventes å bli behandlet med Jemperli (dostarlimab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler (dagens behandlinger i 2L) i de første fem årene, presenteres i Tabell 6. Dette gjelder for situasjonen der Jemperli (dostarlimab) besluttes å tas i bruk. Dersom Jemperli (dostarlimab) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 7.

Tabell 6. Antall nye pasienter per år som er forventet å bli behandlet med Jemperli og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Jemperli tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jemperli (dostarlimab)	48	49	49	50	50
Dagens behandling i 2L	0	0	0	0	0

Tabell 7. Antall nye pasienter per år som er forventet å bli behandlet med Jemperli og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Jemperli IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jemperli (dostarlimab)	0	0	0	0	0
Dagens behandling i 2L					
Karboplatin + paklitaksel	13,3	13,5	13,7	13,8	14,0
Karboplatin + doksorubicin	5,3	5,4	5,5	5,5	5,6
Paklitaksel monoterapi	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4
Karboplatin monoterapi	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4
Doksorubicin monoterapi	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4
Hormonbehandling	5,3	5,4	5,5	5,5	5,6

Fordeling av pasientene mellom de forskjellige behandlingsalternativene i 2L baseres på andelene presentert i Tabell 8.

Tabell 8. Andelen pasienter som mottar hvert behandlingsregime i 2L. I norsk klinisk praksis vil ca. 10 % av pasientene motta strålebehandling, men disse pasientene vil ikke vurderes til behandling med Jemperli, ifølge GSK sine klinikere. Andelene er dermed fordelt mellom resten av behandlingsregimene (fra innsendt dokumentasjon).

Behandlingsregime/alternativ	Andel pasienter som mottar behandlingen
Karboplatin + paklitaksel	27,8 %
Karboplatin + doksorubicin	11,1 %
Paklitaksel monoterapi	16,7 %
Karboplatin monoterapi	16,7 %
Doksorubicin monoterapi	16,7 %
Hormonbehandling	11,1 %

Av de pasientene som står på hormonbehandling antas det at 55 % behandles med megestrolacetat, 30 % med tamoksifen og 15 % med letrozole basert på innspill fra GSK sine kliniske eksperter.

Behandlingsalternativene og andelene i tabellen over anses å være ganske representative for norske forhold. Små avvik kan forekomme i klinisk praksis. En klinisk ekspert anslår at i norsk klinisk praksis kan en større andel pasienter motta doksorubicin monoterapi og hormonbehandling. Når det gjelder hormonbehandling, kan valg av behandling også variere noe fra praksis til praksis. Ut ifra hormonreseptoranalyse velges enten progestin eller aromatasehemmer. En annen klinisk ekspert opplyser at i sin praksis benyttes hyppigst tamoksifen (nonsteroid østrogenantagonist) og letrozole (aromatasehemmer). Fordelingen blant de forskjellige behandlingsalternativene kan variere noe i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket ser at små endringer ikke påvirke beregningene vesentlig. Vi velger derfor å beholde behandlingsalternativer med andeler presentert i Tabell 8 i egne beregninger.

4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelpriser benyttet er hentet fra Legemiddelverkets nettsider og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) inkl. merverdiavgift (mva.)(20). Tallene presenteres uten diskontering. Det er tatt høyde for svinn ved at åpne hetteglass ikke deles og at pasientene bruker hele tabletter. Pakninger som inngår i budsjettberegningene og doseringer brukt, finnes i Appendiks. Legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike preparatene som inngår i budsjettberegningene er presentert i Tabell 9.

Tabell 9. Legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike preparatene som inngår i budsjettberegningene. Legemiddelpriser oppgis som maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jemperli (dostarlimab)	1 600 182	1 630 955	1 630 955	1 630 955	1 630 955
Dagens behandlinger i 2L					
Karboplatin + paklitaksel	87 731	87 731	87 731	87 731	87 731
Karboplatin + doksorubicin	24 092	24 092	24 092	24 092	24 092
Paklitaksel monoterapi	94 640	94 640	94 640	94 640	94 640
Karboplatin monoterapi	18 364	18 364	18 364	18 364	18 364
Doksorubicin monoterapi	6 443	6 443	6 443	6 443	6 443
Hormonbehandling	1 250	1 250	1 250	1 250	1 250

For dagens alternativer benyttes en median behandlingstid på 3,4 måneder. Siden behandlingen med dagens alternativer ikke forventes å vare mer enn ett år for den enkelte pasienten, forblir kostnadene like årene fremover. For Jemperli brukes en gjennomsnittlig tid på behandling tilsvarende 12,2 måneder, noe som fører til høyere legemiddelutgifter i andre året sammenlignet med år 1, men så forblir kostnadene stabile fram til år 5.

4.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene med hensyn på legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten ved innføring av Jemperli (dostarlimab) er presentert i tabellen under.

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jemperli (dostarlimab) ved aktuell indikasjon (maksimal AUP inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jemperli (dostarlimab) får refusjon	76 808 742	79 225 264	80 175 967	81 138 078	82 111 735
Jemperli (dostarlimab) blir ikke refundert	2 260 484	2 287 609	2 315 061	2 342 841	2 370 956
Budsjettvirkning av anbefaling	74 548 259	76 937 654	77 860 906	78 795 237	79 740 780

Basert på data og antagelser nærmere beskrevet i forrige avsnitt og i Appendiks, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Jemperli (dostarlimab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på legemiddelbudsjettet på nesten 80 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er basert på antagelsen at behandling med Jemperli (dostarlimab) erstatter behandling med kjemoterapi eller hormonbehandling i 2L. Usikkerhetsmomentene med størst betydning for utfallet av beregningene er diskutert under.

Pasientantall

Estimatene for pasientantall er usikre da dette ikke er en etablert populasjon i dagens kliniske praksis.

Behandlingsvarighet

Legemiddelutgifter for Jemperli estimeres basert på doseringen og doseintensitet fra GARNET-studien, og en proxy til gjennomsnittlig behandlingstid (tilsvarende 12,2 måneder eller 53 uker) beregnet av GSK ut ifra median PFS for pasienter med lengst oppfølgingstid på datakuttet (n=72). Studiens oppfølgingstid er kort, og det kan ikke utelukkes at noen pasienter vil fortsette på behandling med Jemperli utover ett år. Dersom pasientene behandles i opptil 2 år, vil dette føre til legemiddelkostnader for Jemperli tilsvarende 3 200 364 NOK i år 2 og senere. Samtidig var behandlingsvarigheten for kohort A1 i GARNET-studien kortere enn ett år (gjennomsnittlig behandlingstid 40 uker og median 26 uker). Det er dermed lite sannsynlig at alle pasienter vil stå på behandling med Jemperli i ett helt år, noe som igjen kan bety en overestimert av legemiddelkostnadene for Jemperli.

For dagens behandlinger er det antatt en behandlingstid basert på median tid til behandlingsslutt (mTTD) fra en RWE¹⁰-studie (GSK data on file, 2021) som ikke er tilsendt Legemiddelverket. Basert på klinikerinnspill vurderer Legemiddelverket behandlingstiden på 3,4 måneder for dagens behandlinger som rimelig, og bruker den i egne beregninger. Norske kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket oppgir at for kjemoterapi kan behandlingstiden være noe lengre (ca. 4 måneder) og at pasienter kan stå på hormonbehandling betydelig lengre (fra 6 til 24 måneder). Legemiddelverket ser at en endring til 4 måneder fører til minimal reduksjon av budsjettvirkningen (mindre enn 200 000 NOK i det femte budsjettåret). Prisen for hormonbehandling sammen med den lave andelen pasienter som får slik behandling gjør videre at en endring av behandlingstid for disse pasientene ikke vil være av vesentlig betydning for resultatene.

4.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, i tillegg til andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

GSK har levert budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten som inkluderer en kostnad på 3 039 NOK per administrasjon knyttet til infusjon for de aktuelle legemidlene. For legemidlene som kommer i tablettform forekommer det naturligvis ikke slike administrasjonskostnader. Ved å endre administrasjonskostnaden til 3 185 NOK (nyeste sats) beregnes en administrasjonskostnad på ca. 33 000 NOK og 20 000 NOK per pasient per år for henholdsvis Jemperli og dagens behandlinger i gjennomsnitt. Inkludering av administrasjonskostnader fører til økte budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten (ca. + 740 000 NOK per år for Jemperli sammenlignet med dagens behandlinger).

¹⁰ RWE: real world evidence

Disse anses som neglisjerbare sammenlignet med legemiddelbudsjettet og presenteres derfor ikke i rapporten.

Både intervensjons- og komparatorarmen administreres på sykehuset, men mindre hyppig administrering av Jemperli og kortere infusjonstid sammenlignet med kjemoterapi kan føre til kostnadsbesparelser knyttet til både bruken av helsepersonell og pasientenes reise- og tidsbruk. Samtidig er det forventet at pasientene vil stå lenger på behandling med Jemperli enn med kjemoterapi grunnet lavere toksisitet og bedre tolerabilitet, som derimot kan føre til økte kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av behandling, men også redusere antall sykehusinnleggelses knyttet til bivirkninger over lang tid. Klinisk erfaring fra andre sykdomsområder tilsier at grunnet forskjellige bivirkningsprofiler mellom immunterapi og kjemoterapi, kan det i starten forventes noe hyppigere antall innleggelses og konsultasjoner for mulige bivirkninger av immunterapi frem til helsepersonell er bedre kjent med Jemperli.

Ifølge våre klinikere testes i dag kvinner med residivert EC for MMR/MSI-H status i tumor, men ikke rutinemessig og tilbudet varierer ved ulike sykehus. Alle pasienter med EC i progresjon eller residivituasjon burde tilbys diagnostisk gentest av DNA mismatch reparasjonsgener. Endring av dagens praksis vil medføre bruk av noe mer patologiressurser og det bør eventuelt diskuteres med patologene om det er mindre arbeidskrevende å teste alle EC i primærsetting. Ifølge klinikerinnspill koster selve materialene som kreves lite. GSK har ikke inkludert kostnader knyttet til IHC-testing for MMR tumorstatus, ettersom en norsk klinisk ekspert som de konsulterte påpekte at testingen forventes å være en standard test for alle pasienter diagnostisert med EC innen utgangen av 2021.

5 Oppsummering og diskusjon

Dostarlimab er en PD-1 hemmer som fikk betinget markedsføringstillatelse (MT) 21.04.2021 som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Ca. 20-30 % av alle endometriekrefttilfeller har høyt nivå av MSI (MSI-H) eller dMMR (mangelfull mismatch reparasjon), og kan være aktuelle for behandling med anti-PD-1/L1 immunterapi i andrelinje.

Pasienter med fremskreden eller tilbakevendende EC som har progrediert under eller etter førstelinjebehandling har generelt en dårlig prognose med en median totaloverlevelse under 12 måneder. Disse pasientene behandles i dag ifølge Handlingsprogram for gynekologisk kreft i all hovedsak med platinabaserte regimer, men det foreligger ingen etablert klinisk standard for kjemoterapibehandling i andrelinje. Litteraturen viser at kjemoterapi kan gi tumorrespons og lengre tid til progresjon, men det er usikkert hvorvidt denne effekten medfører lenger overlevelse. Kjemoterapi er dessuten assosiert med høy toksisitet.

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert pembrolizumab (PD-1 hemmer) + lenvatinib til behandling av pasienter med avansert eller tilbakevendende EC uavhengig av MMR-status, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte og metoden ble derfor ikke innført etter beslutning fra Beslutningsforum 26.09.2022¹¹. Pembrolizumab fikk også MT som monoterapi 24.03.2022 til målrettet behandling av pasienter med dMMR/MSI-H, inkludert EC. Legemiddelverket varslet 16.09.2022 Bestillerforum om metoden ([ID2022 120](#)).

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H EC i henhold til bestilling [ID2020 086](#), og godkjent indikasjon i preparatomtalen.

Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet

Effektdokumentasjonen er basert på data fra GARNET-studien; en multisenter, ukontrollert, parallell multipelkohort, åpen fase I studie som inkluderte 108 pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR/MSI-H EC. Pasientene hadde tidligere fått minst én, men ikke flere enn to kreftbehandlinger, hvorav minst én var platinabasert behandling.

Studien rapporterte en objektiv responsrate (ORR) på 43,5 % (95 % KI 34, 53,4) som er høyere enn responsraten rapportert for 2. linje kjemoterapi (enkeltstoffbehandling) i litteraturen (ca. 4-14 %). Dette støtter den kliniske relevansen av antitumoraktiviteten observert i studiepopulasjonen. Median responsvarighet var ikke nådd, men 78,7 % av pasientene hadde en responsvarighet på ≥ 6 måneder. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) og median totaloverlevelse (OS) kunne ikke estimeres ved studiens median oppfølgingstid på 16,3 måneder.

¹¹ Se <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-pembrolizumab-keytruda>

Nyere tall fra GARNET-studien fra 143 pasienter og en median oppfølgingstid på 27,6 måneder viser en ORR på 45,5 %, en fortsatt høy responsvarighet og en median PFS på 6 måneder. Median DOR og OS var fortsatt ikke nådd.

Sikkerheten ved bruk av dostarlimab er også vurdert i GARNET-studien (n=129). Dostarlimab var generelt godt tolerert med kun få pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. De vanligste bivirkninger rapportert i studien var anemi, kvalme, diaré, oppkast, artralgi, pruritus, utslett, pyreksi og hypotyreose. Ca. 8,7 % av pasientene opplevde alvorlige bivirkninger, de mest alvorlige var immunrelaterte. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konsultert påpeker at klinisk erfaring fra andre terapiområder viser at mange pasienter tåler immunterapi bedre enn kjemoterapi.

EMA har vurdert at dostarlimab gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen av dostarlimab ved dMMR /MSI-H EC. En betinget MT ble gitt under forutsetningen om innsendelse av ytterligere studiedata i løpet av 2022.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk

Med bakgrunn i prisen som GSK har satt på dostarlimab koster en måneds behandling omtrent 134 000 NOK per pasient (med maksimalpris, inkl. mva.) dersom man legger til grunn dosering fra preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 1,6 millioner kroner i årlige legemiddelkostnader per pasient.

Behandling med dostarlimab skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasientene vil kunne behandles i opptil 2 år i samsvar med studiens maksimale behandlingsvarighet. Dosereduksjon for Jemperli er ikke anbefalt. Dersom pasienten slutter på behandling, vil behandlingskostnadene være lavere. Legemiddelkostnadene vil variere med behandlingens lengde. I GARNET-studien var median behandlingens lengde 26 uker.

Legemiddelverket har ikke vurdert alvorlighet

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering av en kombinasjonsbehandling ([ID2021_080](#)) til pasienter med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs. Det påpekes at majoriteten av pasientene hadde pMMR (mismatch repair proficient)-tumorstatus i denne saken. Studiepopulasjonen er da ikke helt sammenliknbar med aktuell populasjon i gjeldende metodevurdering.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Effekten av dostarlimab er primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses å være klinisk relevante i målpopulasjonen, men det er usikkert i hvilken grad de vil resultere i økt PFS og OS. Nyere tall fra GARNET-studien, som vil vurderes av EMA, viser en median PFS på 6 måneder.

Selv med ytterligere effekt- og sikkerhetsdata kan den enarmede studien GARNET ikke gi et estimat på relativ effekt av dostarlimab sammenlignet med annen behandling. Data fra studien KEYNOTE-775 kunne eventuelt vurderes til generering av komparatorarm i en fremtidig metodevurdering av dostarlimab. KEYNOTE-775 inkluderte pasienter med dMMR-tumorstatus og komparatorarmen var enkeltstoffbehandling. Effektestimatene til komparatorarmen i denne studien kan imidlertid være noe

undervurdert sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Dette medfører usikkerhet i overførbareheten av disse effektestimaterne.

Det kommer overlevelsesdata fra en randomisert dobbeltblindet fase III-studie (RUBY) hos pasienter med tilbakevendende eller primær avansert EC (25 % med dMMR/MSI-H status) som fikk dostarlimab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene. Denne studien vil bidra med informasjon om sikkerheten og effekten av dostarlimab i kombinasjon med kjemoterapi ved dMMR/MSI-H EC i en litt annen pasientpopulasjon og for et annet behandlingsregime (som kombinasjonsbehandling) enn det som er belyst i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dostarlimab vil ha en årlig budsjettkonsekvens for legemiddelbudsjettet på nesten 80 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Det er ikke levert budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet. Ifølge våre klinikere testes i dag kvinner med residivert EC for MMR/MSI-H status i tumor, men ikke rutinemessig og tilbudet varierer ved ulike sykehus. Alle pasienter med EC i progresjon eller residivsituasjon burde tilbys diagnostisk genetest av DNA mismatch reparasjonsgener. Endring av dagens praksis vil medføre bruk av noe mer patologiressurser og det bør eventuelt diskuteres med patologene om det er mindre arbeidskrevende å teste alle EC i primærsetting. Ifølge klinikerinnspill koster selve materialene som kreves lite. Endring av klinisk praksis og universell testing av MMR/MSI-status vil være nødvendig for å velge kvalifiserte pasienter for behandling med dostarlimab. Dette vil føre til økte budsjettkonsekvenser utover det som er beregnet for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Statens legemiddelverk, 09-11-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Angeliki Louiza Politi
saksutreder

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Livmorkreft [sist revidert: 27.10.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/endometriekreft>].
3. Norsk Helseinformatikk (NHI). Kreft i livmoren [sist revidert: 27.10.2021] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorkreft/?page=1>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [utgitt juni 2021] [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:bbbc5634504b2bcda7cddb202668b98328a8df67/Nasjonalt%20Handlingsprogram%20Gynekologisk%20Kreft.pdf].
5. Kreftlex. Livmorkreft [lest 15.02.2022] [Available from: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>].
6. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *The Oncologist*. 2016;21(10):1200-11.
7. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1).
8. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
9. Suhaimi S-S, Ab Mutalib N-S, Jamal R. Understanding Molecular Landscape of Endometrial Cancer through Next Generation Sequencing: What We Have Learned so Far? *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7.
10. Wipperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(7):449-54.
11. Sohaib S, Houghton S, Meroni R, Rockall A, Blake P, Reznik R. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clinical radiology*. 2007;62(1):28-34.
12. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*. 2017;4(1).
13. Statens Legemiddelverk. Jemperli - Preparatomtale [sist oppdatert 08.06.2022] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_no.pdf].
14. Humber C, Tierney J, Symonds R, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Annals of Oncology*. 2007;18(3):409-20.

15. Mirza MR, Coleman RL, Hanker LC, Slomovitz BM, Valabrega G, Im E, et al. ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: A phase III, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab+ carboplatin-paclitaxel versus placebo+ carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). American Society of Clinical Oncology; 2020.
16. Det Europeiske Legemiddelbyrået EMA. Jemperli: EPAR - Public assessment report [utstedt 25. februar 2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf].
17. Backes FJ, Haag J, Cosgrove CM, Suarez A, Cohn DE, Goodfellow PJ. Mismatch repair deficiency identifies patients with high-intermediate-risk (HIR) endometrioid endometrial cancer at the highest risk of recurrence: A prognostic biomarker. *Cancer*. 2019;125(3):398-405.
18. Statens Legemiddelverk. Doxorubicin Accord - Preparatomtale [sist oppdatert 27.06.2022] [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6316.pdf].
19. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Ghamande SA, Gravina A, et al. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):5509-.
20. Statens Legemiddelverk. Legemiddelsøk [data hentet 13.09.2022] [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].

Appendiks

Tabell 11. Legemiddelpriser (NOK, maksimal AUP inkl. mva.) for relevante pakninger per september 2022. Legemiddelverket har anvendt refusjonspriser der det foreligger.

Handelsnavn (virkestoff)	Legemiddelform	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (maksimal AUP, inkl. mva.)
Jemperli (dostarlimab)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	500 mg	Hetteglass	92 318
Kjemoterapi				
Carboplatin Fresenius Kabi (karboplatin)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	10 mg/ml	Hetteglass 1x 60 ml	3 723
Paclitaxel Fresenius Kabi (paklitaxel)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	6 mg/ml	Hetteglass 1 x 5 ml	1 308
			Hetteglass 1 x 25 ml	6 395
			Hetteglass 1 x 50 ml	12 752
Doxorubicin Accord (Doksorubicinhydroklorid)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	2 mg/ml	Hetteglass 1 x 5 ml	145
			Hetteglass 1 x 10 ml	254
			Hetteglass 1 x 25 ml	581
Hormonbehandling				
Letrozol Accord (letrozole)	Tablett, filmdrasjert	2,5 mg	Blisterpakning 100 tabletter	2 000 (refusjonspris)
Megace (megestrolacetat)	Tablett	160 mg	Glassbeholder 30 tabletter	397
Tamoxifen Mylan (tamoksifensitrat)	Tablett	20 mg	Boks 100 tabletter	993

Doseringer til legemidlene som ligger til grunn i budsjettberegninger er vist i Tabell 12.

Tabell 12. Doseringer til legemidlene inkludert i budsjettberegningene.

Behandlingsregime	Dosering
Jemperli (dostarlimab)	500 mg dostarlimab hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1000 mg dostarlimab hver 6. uke
Kjemoterapi	
Karboplatin + paklitaksel	AUC5 mg/min/ml + 175 mg/m ² hver 3. uke
Karboplatin + doksorubicin	AUC5 mg/min/ml + 50 mg/m ² hver 3. uke
Paklitaksel monoterapi	80 mg/m ² hver uke
Karboplatin monoterapi	AUC5 mg/min/ml hver 3. uke
Doksorubicin monoterapi	60 mg/m ² hver 3. uke
Hormonbehandling	
Letrozole	2,5 mg daglig
Megestrolacetat	160 mg daglig
Tamoksifen	20 mg daglig

For å beregne dosen og antall hetteglass per infusjon for paklitaksel og doksorubicin benyttes en kroppsoverflate (BSA) på 1,73. For karboplatin¹² brukes en GFR på 75,23 ml/minutt fra GARNET-studien. Basert på distribusjon mellom hormonbehandling er det beregnet en vektet gjennomsnittlig kostnad for all hormonbehandling per 21 dager på 253 NOK.

¹² Karboplatin doseres ut fra Calvets formel, der det tas hensyn til glomerulær filtrasjonsrate (GFR): Dose (mg) = planlagt AUC (mg/ml × minutt) × (GFR ml/minutt + 25), med en ønsket AUC på 5, gitt hver 3. uke.

Vedlegg Kommentarer fra produsent

Pasientgrunnlag

SLV har lagt til grunn et antall pasienter som er betydelig høyere enn GSKs anslag på maksimalt 26 pasienter. Anslag på antall pasienter er beheftet med usikkerhet, men vi mener at SLVs anslag er svært urealistisk. Vi mener pasientantallet vesentlig overestimeres ved at det legges til grunn at pasienter behandles utenfor indikasjon.

Hvert år diagnostiseres ca. 800 kvinner med EC, derav ca. 20 % i stadium III eller IV ved diagnose (ref. Krefregisteret, Statistikkbank, insidens). Hvis man legger til grunn at 30 % av pasientene er MSI-H, innebærer det 48 nye pasienter årlig. Dette er i tråd med SLVs egne beregninger i seksjon 1.2.1 «Pasientgrunnlag» (s. 13). Dette er imidlertid tall på totalt antall førstelinje (1L)-pasienter. Jemperli er kun indisert for pasienter som *får residiv etter/under 1L-behandling* med platinaholdig regime i palliativ setting.¹³

Vi har stor forståelse for at det er betydelig usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil behandles med Jemperli i andrelinje (2L), men GSK mener det er feil å ikke inkludere en antagelse om at en *andel* pasienter vil behandles videre i 2L. Hvis SLV legger til grunn 48 pasienter, er *de facto* antagelsen at 100 % av pasientene som behandles i 1L også vil behandles i 2L. Det er en meget urealistisk antagelse.

Den kliniske ekspertene GSK har vært i kontakt med estimerer at ca. 35-60 % av 1L-pasientene vil behandles i 2L. Eksperten sier også at pasienter med lokal residiv mottar strålebehandling med kurativt potensial, noe som ikke vil erstattes av Jemperli i denne settingen. Dette gir et maksimalt antall på 26 pasienter ($48 * 0,6 * 0,9$). **Pasientgrunnlag for budsjettkonsekvenser bør derfor ikke inkludere flere enn 26 pasienter. SLVs beregninger inkluderer pasienter utenfor medisinsk indikasjon.** Dersom SLV likevel bruker 48 pasienter som pasientgrunnlag bør det begrunnes i mer detalj i teksten. Vi oppfordrer også SLV til å kontakte kliniske eksperter for å diskutere estimatet og antagelsene mer i detalj.

Merverdi

SLVs omtale av effekt i rapporten er grundig og balansert. Man får inntrykk av at Jemperli mest sannsynlig gir betydelig merverdi for den aktuelle pasientpopulasjonen sammenlignet med dagens behandling. Dette kommer tydelig frem særlig på side 28, der det vurderes at forventet effekt med Jemperli langt overstiger forventet effekt med dagens behandling, og at resultatene er relevante og signifikante for pasientene. Det påpekes også i rapporten at bivirkningsprofil for Jemperli forventes å være betydelig snillere enn kjemoterapi, i tråd med andre anti-PD-1-behandlinger.

Som følge av den forenklede vurderingen som ble bestilt av Bestillerforum (løp D), mangler man en vurdering av relativ effekt av Jemperli vs. relevant komparator, slik SLV selv påpeker flere ganger. Dette kan gjøre det vanskelig å treffe en beslutning om finansiering, selv om Jemperli forventes å bringe betydelig merverdi til pasientene sammenlignet med dagens behandling. I lys av dette, for å gjøre rapporten enda mer målrettet og nyttig for beslutningstager (Beslutningsforum), kan det være en ide å **se vurderingen i sammenheng med andre vurderinger av anti-PD-1-behandling.**

¹³ De 1L pasientene som SLV har lagt til grunn vil bli aktuelle for den forventede indikasjonsutvidelsen som følger av den pågående RUBY-studien (Jemperli + kjemo kombo), men er ikke et riktig grunnlag for den indikasjonen som vurderes nå (2L monoterapi).

Anti-PD-1 monoterapi er allerede vurdert kostnadseffektive og innført som standardbehandling i andre immunogene krefttyper, eksempelvis melanom, NSCLC og CRC MSI-H. Det er, som SLV selv skriver (s. 13), «evidens for at programmert celledødsprotein-1 (PD-1) / ligand L1 (PD-L1) er oppregulert i MSI-H/dMMR tumor, noe som tilsier at dMMR status kan være en prognostisk biomarkør for anti-PD-1/L1 immunterapi.». Myndighetene og LIS ekspertgruppen vurderer alle anti-PD-1 behandlinger som faglig likeverdige der ulike virkestoff har samme eller tilsvarende indikasjoner.

Arbeidsgruppen, nedsatt av RHFene som ledd i oppfølgingen av NyeMetoder, som skal foreslå tiltak for raskere saksbehandling for vurdering av saker om legemidler, anbefaler (i sin rapport av 21.09.22) å innføre et forenklet godkjenningssløp for PD-(L)1-hemmere som innebærer at nye legemidler og indikasjoner innen denne legemiddelgruppen ikke trenger å gjennomgå en metodevurdering i Nye metoder, men kan innføres så snart markedsføringstillatelse foreligger dersom legemiddelet møter et predefinert pristak.

Med tanke på at SLV er en viktig del av denne arbeidsgruppen, mener vi en tydeligere vurdering av Jemperli i denne sammenheng kan være nyttig for beslutningstager. **GSK ber derfor SLV om å være enda mer eksplisitt om dette temaet.** Er det rimelig å anta at relativ effekt og ICER fra vurderinger av andre anti-PD-1-behandlinger vil være relevant for Jemperli også? Vil det nivået på kostnadseffektivitet som allerede er etablert i denne behandlingssklassen være relevant for Jemperli i denne indikasjonen? Selv om dette ikke inngår eksplisitt i bestillingen fra Bestillerforum, mener vi det er godt innenfor SLVs mandat som faginstusjon, og vil være til nytte for beslutningstager.

Vi minner også om at GSK har gjennomført flere indirekte sammenligninger som SLV har hatt tilgang til. Selv om analysene er beheftet med usikkerhet og alle partene ble enige om at Løp D er mest egnet i dette tilfellet, understøtter resultatene likevel at Jemperli gir betydelig merverdi og mereffekt for denne pasientgruppen. Sverige og Storbritannia, land som «Norge liker å sammenligne seg med», har allerede innført Jemperli nettopp på bakgrunn av disse analysene.

Betinget markedsføringstillatelse

Det påpekes flere steder i rapporten at Jemperli har en betinget MT og at det kreves innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata. Det finnes imidlertid ingen forklaring på hvorfor Jemperli har en betinget MT.

GARNET er en fase I studie, som er et første steg i en bredere klinisk utviklingsplan som inkluderer pågående eller planlagte fase III studier i en rekke indikasjoner. Det er nødvendig å begynne en klinisk utviklingsplan med en fase I studie—man starter ikke rett på fase III. **Til tross for at GARNET er en enarmet fase I studie, er resultatene så lovende og det udekkede medisinske behovet så stort, at EMA godkjente Jemperli for denne populasjonen.** Hensikten er at nye og lovende medisiner kan komme alvorlige syke pasientene raskt til gode. Dette reflekteres i ordlyden for godkjenning hos EMA:

«Endometrial cancer that has returned after treatment is difficult to treat with cancer medicines. The European Medicines Agency considered that the beneficial effects of Jemperli on endometrial cancer seem to last longer than with other treatments available in the EU. If this is confirmed, women treated with Jemperli are likely to live longer than those receiving other treatments. The side effects seen with Jemperli are in line with the way the medicine works and are acceptable. The Agency therefore decided that Jemperli's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU. Jemperli has been given 'conditional authorisation'. This means that there is more evidence to come about the medicine, which the company is required to provide. Every year, the Agency will review any new information that becomes available and this overview will be updated as necessary.»

GSK mener at det gir et ubalansert inntrykk å beskrive MT-en som betinget uten å si noe om hvorfor eller vurderingen som står bak. **Vi ber om at dette omtales og presiseres i rapporten.**