

Hälsoekonomisk bedömning av Jemperli (dostarlimab)

Koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Klarspråkad indikation

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometriecancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling

Datum för beslut av underlag: 2022-01-31

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Anja Wikström (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Kliniska experter: Kjell Bergfeldt överläkare. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: GlaxoSmithKline

Diarienummer: 3699/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Denna utvärdering avser Jemperli (dostarlimab) som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometriecancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling.
- Dostarlimab, är en monoklonal antikropp som tillhör gruppen immuncheckpointhämmare, som har utformats för att blockera en receptor som kallas PD-1 på vissa celler i immunsystemet.
- Jemperli ska ges som en infusion om 500 mg var tredje vecka i fyra cykler och därefter 1000 mg var sjätte vecka. Administrering av dostarlimab ska fortsätta fram till progression eller oacceptabel toxicitet.
- TLV bedömer att en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak) är ett relevant jämförelsealternativ till Jemperli. Enligt aktuellt vårdprogram rekommenderas KarPak i såväl första som andra linjen om det gått minst sex månader mellan behandlingarna, vilket TLV:s anlitade expert bedömer gäller för flertalet patienter. För patienter som återfaller inom sex månader, som redan behandlats med två linjers behandling med KarPak eller där KarPak anses olämpligt skulle pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) kunna bli aktuellt. TLV bedömer att även PLD är ett relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet av dostarlimab har utvärderats i en öppen, enkelarmad, pivotal, fas I-studie, GARNET. Behandling med dostarlimab pågick fram till sjukdomsprogression eller upp till två år. Behandling kunde fortsätta efter två år om patienten fick fortsatt effekt av läkemedlet. EMA summerar i EPAR att tumörsvarsfrekvensen efter behandling med dostarlimab i GARNET-studien är långt över det som tidigare observerats med befintliga behandlingsalternativ i EU. TLV bedömer mot denna bakgrund att dostarlimab har en kliniskt relevant effekt på tumörrespons hos patientpopulationen som ingick i studien.
- Företaget har jämfört behandlingseffekten av dostarlimab med PLD och med KarPak genom indirekta jämförelser. Baserat på dessa bedömer TLV att dostarlimab har en effektfördel avseende total överlevnad jämfört med KarPak samt jämfört med PLD. I avsaknad av direkt jämförande studier är dock en bedömning av den exakta storleken på denna effektfördel förknippad med betydande osäkerheter.
- Priset för en förpackning av Jemperli om 500 mg (10 ml) är 71 100,46 kronor (AIP) vilket motsvarar en behandlingskostnad på cirka 100 000 kronor i månaden.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Jemperli jämförs mot PLD, KarPak samt ytterligare behandlingsalternativ som paklitaxel i monoterapi.
- Modellen utgår från tre hälsostadier, progressionsfri, progredierad och död. Tiden i respektive tillstånd för patienter som får Jemperli skattas med hjälp av Kaplan-Meier-estimat från GARNET-studien, som extrapoleras över hela modellens tidshorisont.
- Effekten av KarPak respektive PLD skattas i förhållande till Jemperliarmen med en harsardkvot (HR) som är konstant över tid för progressionsfri överlevnad (PFS) respektive total överlevnad (OS).
- Företaget uppskattar kostnaden per vunnet QALY jämfört med KarPak till 540 000 kronor och jämfört med PLD till 340 000 kronor baserat på ett antagande om att patienter behandlas upp till två år.
- En tredjedel av patienterna i GARNET behandlades fortfarande vid den senaste databrytpunkten och medianuppföljningstiden var då kortare än två år. TLV presenterar

därför analyser både då behandling fortgår till progression och då behandling avbryts efter två år.

- Det råder stor osäkerhet om relativ effekt och långtidsöverlevnad. TLV har därför genomfört scenarioanalyser för att belysa hur olika antaganden om effekt inverkar på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).
- TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY jämfört med KarPak till mellan 800 000 kronor och 2 miljoner kronor om patienter behandlas med Jemperli upp till två år. Om patienter behandlas till progression uppskattas kostnaden per QALY jämfört med KarPak till mellan 1,9 och 4,7 miljoner kronor.
- TLV uppskattar kostnaden per QALY jämfört med PLD till mellan 500 000 och 800 000 kronor om patienter behandlas med Jemperli upp till två år och till mellan 1,2 och 1,8 miljoner kronor om behandling pågår till progression.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Jemperli	1
1.1	Endometriecancer	1
1.2	Läkemedlet Jemperli	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet dostarlimab.....	4
2	Hälsoekonomi	21
2.1	Effektmått	21
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	28
3	Resultat	31
3.1	Företagets jämförelse med KarPak	31
3.2	TLV:s jämförelse med KarPak	32
3.3	Företagets jämförelse med PLD	35
3.4	TLV:s jämförelse med PLD.....	36
3.5	Budgetpåverkan.....	38
3.6	Samlad bedömning av resultaten	39
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	40
5	Referenser.....	41

1 Medicinskt underlag Jemperli

1.1 Endometrie cancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från nationellt vårdprogram om livmoderkroppscancer¹.

Livmoderkroppscancer, som också kallas endometrie cancer eller corpus cancer, är den vanligaste gynekologiska tumörformen i Sverige. Den utgår från livmoderkroppens slemhinna. Det är en cancerform med förhållandevis god prognos då den vanligtvis upptäcks innan den är spridd, eftersom den ofta ger tidiga symtom i form av oregelbundna blödningar. Livmoderkroppscancer drabbar till stor del äldre kvinnor med många samtidiga sjukdomar, varför all behandling måste utgå ifrån vad patienten bedöms klara av. Fetma är en stark riskfaktor och kan bidra till livmoderkroppscancer även hos yngre kvinnor.

Livmoderkroppscancer klassificeras histologiskt i två huvudgrupper:

- Typ I: endometrioid och mucinos cancer, med generellt bättre prognos.
- Typ II: icke-endometrioid (serös, klarcellig, karcinosarkom, dedifferentierad, odifferentierad cancer) med större risk för spridning och återfall.

De patienter som får återfall bör diskuteras individuellt vid en multidisciplinär konferens för att bedöma om kurativt syftande behandling kan erbjudas i form av strålbehandling eller kirurgi. I annat fall rekommenderas läkemedelsbehandling. Även om cytostatika har effekt är denna oftast kortvarig. Med tanke på att denna patientgrupp till stor del är äldre kvinnor med flera andra sjukdomar är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation. Vid återfall av sjukdomen är den många gånger inte botbar. Den kan ofta bromsas med onkologisk behandling och behöver inte vara symptomgivande.

Lynchs syndrom (LS) är det vanligaste ärftliga cancersyndromet, men en stor andel av individerna är inte identifierade. LS kännetecknas av en ökad risk för kolorektalcancer men även för flera andra cancerformer, till exempel livmoderkroppscancer och äggstockscancer. För kvinnor med LS är risken lika stor att insjukna i livmoderkroppscancer som kolorektalcancer som första cancerdiagnos². LS orsakar cirka 3 procent av all livmoderkroppscancer och den kumulativa risken är 40–60 procent för en kvinna med LS att drabbas av livmoderkroppscancer³. Medelåldern för att insjukna i sjukdomen hos mutationsbärare är 49 år, men variationen är stor. Profylaktiskt avlägsnande av livmodern samt äggledarna och äggstockarna på båda sidor (hysterektomi och bilateral salpingooforektomi) rekommenderas för postmenopausala mutationsbärare samt premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller senast runt 40 års ålder.

1.2 Läkemedlet Jemperli

Jemperli är en immunterapi som innehåller den aktiva substansen dostarlimab (en PD1-hämmare). Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska kommissionen den 21 april 2021.

1.2.1 Indikation

Jemperli är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR⁴ (deficient mismatch repair) eller hög

¹ Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram, Livmoderkroppscancer," 2021-06-15 version 2.0.

² K. H. Lu, M. Dinh, W. Kohlmann, P. Watson, J. Green, S. Syngal, et al. "Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome," *Obstet Gynecol.* vol. 105, pp. 569-574, 2005.

³ P. Watson, H. F. A. Vasen, J. P. Mecklin, I. Bernstein, M. Aarnio, H. J. Jarvinen, et al. "The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome," *Int J Cancer.* vol. 123, pp. 444-449, 2008.

⁴ dMMR = deficient mismatch repair. Felaktig DNA reparation.

mikrosatellitinstabilitet⁵ (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Dostarlimab, är en monoklonal antikropp som hör till läkemedelsgruppen immuncheckpointhämmare, utformad för att blockera en receptor som kallas PD-1 på vissa celler i immunsystemet. Att vårt immunförsvar inte attackerar cancerceller beror på att T-celler inte uppfattar att cancercellen är skadlig. Detta missförstånd kan uppstå i signalerna mellan proteinerna PD-1 som finns på T-cellens utsida och proteinet PD-L1 som finns på cancercellen. Immuncheckpointhämmare stör signalerna och låter därigenom immunförsvaret attackera cancercellen⁶. I många cancertumörer finns ett överskott på proteiner (PD-L1 och PD-L2) som när de binder till PD-1 inaktiverar immuncellerna så att de inte kan angripa cancer. Genom att blockera PD-1 förhindrar dostarlimab att cancercellerna inaktiverar dessa immunceller, vilket ökar immunsystemets förmåga att döda cancercellerna.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var tredje vecka i fyra cykler följt av 1 000 mg var sjätte vecka i alla efterföljande cykler. Administrering av dostarlimab ska fortsätta enligt rekommenderat schema fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Dosminskning rekommenderas inte. Fördröjd dosering eller utsättning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Rekommenderade dosjusteringar är beroende av biverkningar enligt produktresumén.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från nationellt vårdprogram om livmoderkroppscancer⁷.

Kirurgi bör vara den första terapeutiska åtgärden för majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer. Den ska minst omfatta hysterektomi och bilateral salpingooforektomi. När cytostatikabehandling rekommenderas är det i första hand en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak), 4–6 cykler med 3 veckors intervall. Omfattningen av kirurgi och eventuell postoperativ behandling avgörs med stor hänsyn till ålder och samsjuklighet.

Behandling av återfall

Vid återfall av livmoderkroppscancer bör man i första hand överväga om kirurgi eller strålbehandling är möjlig i kurativt syfte. Även om cytostatika har effekt är denna oftast kortvarig. Med tanke på att denna patientgrupp till stor del är äldre kvinnor med flera andra sjukdomar är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation.

- Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas karboplatin och paklitaxel (KarPak). Om patienten tidigare fått denna behandling i postoperativ situation och det gått minst 6 månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin.
- Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen god evidens för nytta av ytterligare cytostatikabehandling, men kliniskt ser man ofta effekt av veckovis paklitaxel.
- Hormonbehandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade hormonreceptorpositiva tumörer.

⁵ MSI-H = hög mikrosatellitinstabilitet.

⁶ Vård- och omsorgsanalys, "Genvägen till ökad precision," rapport 2021:5.

⁷ Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram, Livmoderkroppscancer," 2021-06-15 version 2.0.

- Immunterapi bör bara ges inom ramen för kliniska studier vid recidiverande livmoderkroppscancer.
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv.

dMMR MSI-H status

Det nationella vårdprogrammet anger att vid återfall bör remiss skickas till patologen för analys av MMR-proteiner på primärtumör eller om tillgång till preparat i återfallssituationen finns, inför ställningstagande till eventuell målriktad behandling.

TLV:s kliniska expert uppger att det idag inte finns någon etablerad rutin för provtagning avseende dMMR/MSI-H status. Experten menar att det sannolikt kommer att gå snabbt att etablera rutiner för provtagning eftersom motsvarande diagnostik redan finns väl utbyggd vid kolorektalcancer på samtliga laboratorier för klinisk patologi i Sverige.

Lynch syndrom

TLV:s kliniska expert uppger att patienter med LS behandlas i princip på liknande sätt som patienter som inte har LS idag. Skillnaden mellan grupperna skulle främst komma att bestå i att patienter med LS generellt sett är yngre än patienter med endometriecancer i allmänhet.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Enligt vårdprogrammet rekommenderas karboplatin och paklitaxel (KarPak) som första linjens cytostatikabehandling. Om patienten tidigare fått denna behandling i postoperativ situation och det gått minst 6 månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling. Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen KarPak den mest använda i första linjens cytostatikabehandling och vid recidiverande sjukdom. Enligt rekommendationerna kan liposomalt doxorubicin övervägas i andra linjens behandling i andra hand, det vill säga i de situationer KarPak inte kan ges igen.

Företaget har anlitat en klinisk expert som anger att en mindre andel av patienterna får behandling med KarPak eftersom de redan fått denna behandling tidigare. Enligt företaget behandlas i svensk klinisk praxis därför de flesta patienter som kan vara aktuella för behandling med Jemperli med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD). Företaget har under utredningens gång kommit in med patientdata avseende sydöstra sjukvårdsregionen. I dataunderlaget ingår 35 patienter som fått behandling vid recidiverande sjukdom. I andra linjens behandling har 13 patienter behandlats med PLD, nio patienter en kombination av PLD och karboplatin och fyra patienter har behandlats med KarPak⁸. Företaget har valt PLD som jämförelsealternativ eftersom de anser att det är det mest kliniskt relevanta jämförelsealternativet.

Enligt TLV:s kliniska expert följs behandlingsriktlinjer från vårdprogrammet på de flesta håll i landet. Enligt experten får flertalet patienter med recidiverande sjukdom behandling med KarPak. Experten anger att behandling med PLD väljs i andra hand, ofta på grund av att KarPak av olika skäl inte kan ges, bland annat på grund av samsjuklighet och när det gått mindre än sex månader sedan första linjens behandling med KarPak avslutades. Experten anger även att det finns en liten grupp patienter där man väljer behandling med paklitaxel i monoterapi och en mindre grupp med hormonreceptorpositiv endometriecancer där man ger endokrin behandling.

Utifrån vårdprogrammet har ett flertal retrospektiva studier utvärderat effekten av platinainnehållande cytostatika vid återfall hos patienter som tidigare fått platina i postoperativ

⁸ Datauttag från Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (SQRGC) – sydöstra sjukvårdsregionen, 2021-12-06,

situation⁹⁻¹⁰. Även om studierna är små är resultaten positiva, med upp till 65 procent objektiv respons hos patienter där det förflutit mer än sex månader mellan avslutande av primärbehandling och recidiv. Vårdprogrammet anger också att tidigare erfarenhet pekar på att antracykliner har effekt vid livmoderkroppscancer och de prövas därför ofta i andra linjen. På grund av lindrigare biverkningsprofil jämfört med andra formuleringar väljs ofta liposomalt doxorubicin¹¹.

Patienter aktuella för behandling med Jemperli har tidigare erhållit platinabehandling, exempelvis KarPak. Patienter som återfaller efter mer än sex månader skulle främst kunna behandlas med KarPak igen medan patienter som återfaller snabbt, inom sex månader, skulle erbjudas annan behandling så som PLD. Jemperli kan också bli aktuellt för patienter som har behandlats med KarPak igen efter att tidigare ha återfallit på behandling med KarPak (det vill säga patienter som har genomgått två linjers behandling med KarPak). För denna grupp skulle PLD kunna vara ett behandlingsalternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med befintligt vårdprogram att en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak) är ett relevant jämförelsealternativ till Jemperli. För en andel patienter är KarPak dock inte lämpligt och därför inte ett relevant jämförelsealternativ. För patienter som återfaller inom sex månader eller som redan behandlats med KarPak i två linjer bedömer TLV istället att PLD är ett relevant jämförelsealternativ.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet dostarlimab

Det kliniska underlaget för dostarlimab omfattar en öppen och pågående fas I studie, GARNET¹². Övrig information om klinisk effekt och säkerhet är hämtad från EMA:s utredningsrapport och produktresumé samt uppgifter av företaget. Marknadsgodkännandet är villkorat och innebär att företaget ska komma in med kompletterande resultat till EMA från GARNET studien och resultat från den pågående fas III studien RUBY senast 31 december 2022. RUBY är en tvådelad studie. Del ett ska utvärdera behandling med dostarlimab i kombination med KarPak följt av dostarlimab jämfört med placebo i kombination med KarPak följt av placebo. I del två ska behandling av dostarlimab i kombination med KarPak följt av dostarlimab i kombination med niraparib jämföras med placebo i kombination med KarPak följt av placebo hos patienter med återkommande eller avancerad endometriecancer.

1.4.1 Kliniska studier

GARNET

Metod

GARNET är en öppen pågående fas I studie utformad för att bedöma säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik och klinisk effekt av dostarlimab hos patienter med återkommande eller avancerade solida tumörer (se figur 1 nedan). Studien genomförs i olika delar:

- Del 1 av studien är dosfinnande och utvärderar toxicitet, övergripande säkerhet och PK/PD för stigande viktbaseerade doser av dostarlimab.
- Del 2A av studien utvärderar säkerhet och tolerabilitet för dostarlimab vid två fasta (icke-viktbaseerade) doser: 500 mg administrerat var tredje vecka och 1 000 mg

⁹ S. Nagao, S. Nishio, H. Michimae, H. Tanabe, S. Okada, T. Otsuki, et al., "Applicability of the concept of platinum sensitivity to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study," *Gynec Oncol.* vol. 131, pp. 567-573, 2013.

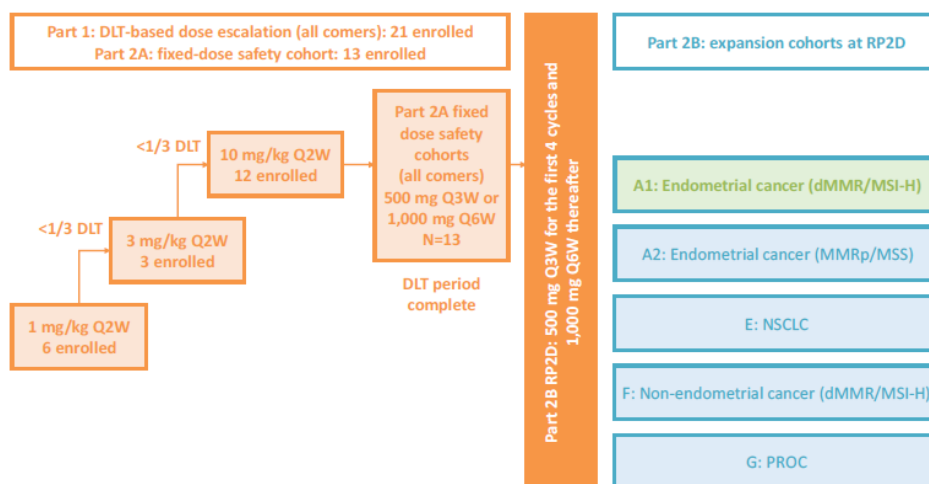
¹⁰ M. Rubinstein, D. Halpenny, V. Makker, R.N. Grisham, C. Aghajanian, K. Cadoo. "Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience," *Gynecol Oncol Rep.* vol. 28, pp. 120-123, 2019.

¹¹ F. M. Muggia, J. A. Blessing, J. Sorosky, G. C. Reid. "Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study," *J Clin Oncol.* vol. 20, pp. 2360-2364, 2002.

¹² A. Oaknin, A. V. Tinker, L. Gilbert, V. Samouëlian, C. Matthews, J. Brown, et al. "Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer," *JAMA Oncol.* vol. 6, pp. 1-7, 2020.

administrerat var sjätte vecka upp till två år. Försökspersoner i del 2A som fått minst fyra cykler av dostarlimab med var tredje veckas dosering fick byta till dosering var sjätte vecka.

- Del 2B utvärderar klinisk aktivitet och säkerhet för dostarlimab vid rekommenderad terapeutisk dos i olika kohorter: Endometrieccancer (dMMR/MSI-H), Endometrieccancer (MMRp/MSS), icke-småcellig lungcancer (NSCLC), icke-endometrieccancer (dMMR/MSI-H) eller platinaresistent äggstockscancer (PROC).



Figur 1. GARNET-studien. Förkortningar: DLT – dosbegränsad toxicitet, Q2W – varannan vecka, Q3W – var tredje vecka, Q6W – var sjätte vecka, dMMR – mismatch repair deficient; MSI-H – hög mikrosatellitinstabilitet, MMRp – mismatch repair proficient, MSS – microsatellite stable, NSCLC – icke-småcellig lungcancer, RP2D – rekommenderad fas 2 dos; PROC – platinaresistent äggstockscancer. Källa: Företagets underlag.

I kohort A1 ingick vuxna kvinnor som har endometrieccancer med dMMR eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) och som hade progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. En sammanfattning av inklusions- och exklusionskriterier redovisas nedan i tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning av inklusions- och exklusionskriterier för kohort A1 i GARNET studien

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Histologiskt eller cytologiskt visad endometrieccancer med återkommande eller avancerad sjukdom och mätbara lesioner enligt RECIST v1.1 ¹³	Patienter som tidigare fått behandling med anti-PD-1, anti-PD-L1 eller anti-PD-L2 läkemedel
Progressiv sjukdom vid eller efter behandling med platinabaserad kemoterapi	Okontrollerade CNS -metastaser eller cancerframkallande hjärnhinneinflammation. Patienter med tidigare behandlat CNS metastaser kan ha deltagit om de var stabila, hade inga tecken på nya eller förstörande CNS -metastaser, och hade varit utan kortikosteroider i minst 7 dagar innan behandling med dostarlimab
Högst två linjers tidigare behandling för återkommande eller avancerad sjukdom (tidigare hormonbehandling räknas inte in)	Patienter med sarkom, inklusive karkinosarkom
Hög mikrosatellitinstabilitet bekräftad (dMMR eller MMR status kan vara okänd)	Aktiv autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling under de senaste 2 åren; immunbrist eller annan systemisk steroid- eller immunsuppressiv behandling inom 7 dagar av första dosen; känd sjukdomshistorik av hiv, aktiv hepatit B eller C, samt interstitiell lungsjukdom
ECOG PS ≤1 ¹⁴	

¹³ RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. Ett standardsätt att mäta hur väl en patient svarar på behandling baserat på om tumörer krymper, förblir desamma eller blir större.

¹⁴ ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status = En skala 0–5 med vilken man skattar individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.

Studiens primära effektmått var bekräftad objektiv svarsfrekvens (ORR) och svarsduration (DOR). ORR definierades som andelen patienter som uppnådde det bästa totala svaret av komplett svar (CR) eller partiellt svar (PR). DOR definierades som tiden från det första dokumenterade svaret som leder till en bekräftad CR eller PR fram till tidpunkten för det första dokumenterade svaret på progressiv sjukdom (PD) eller om patienten avlider. ORR och DOR fastställdes av en oberoende central granskning enligt RECIST, version 1.1. Bland de sekundära effektmåtten som utvärderats finns total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS).

Totalt 108 patienter med endometriecancer med dMMR/MSI-H ingick i GARNET-studien. Identifiering av tumörstatus för dMMR/MSI-H fastställdes prospektivt baserat på lokala tester. Behandling med dostarlimab pågick fram till sjukdomsprogression eller upp till två år. Behandling kunde fortsätta efter två år om patienten fick fortsatt effekt av läkemedlet.

Två interimspanalyser redovisas i underlaget. Vid interimspanalys 1 (IA1) med brytpunkten juli 2019 hade totalt 72 patienter minst sex månaders uppföljning med en medianuppföljningstid på 11,2 månader. Vid den andra interimspanalysen (IA2) med brytpunkten mars 2020 hade dessa 72 patienter minst 13,5 månaders uppföljning, och en medianuppföljningstid på 19,2 månader. Vid IA 2 hade 108 patienter nått minst sex månaders uppföljning.

Resultat

Baslinjekaraktäristika hos patienterna i kohort A1 i GARNET-studien sammanfattas i tabell 2 nedan. Sammanfattningsvis var medelåldern i studien 63 år. En stor majoritet av patienterna hade tidigare genomgått kirurgi (90 procent) och hade en sjukdom som klassificerats som FIGO stadie (stage) III eller IV (80 procent).

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika för kohort A1 i GARNET-studien

Characteristic	IA2, N=108	IA1, N=72
Mean age in years (standard deviation)	63.2(8.98)	
Age group, n (%)		
<65 years	54 (50.0%)	
65 to <75 years	43 (39.8%)	
≥75 years	11 (10.2%)	
ECOG PS, n (%)		
0	42 (38.9%)	
1	66 (61.1%)	
Histology at diagnosis, n (%)		
Endometrioid carcinoma, type 1	71 (65.7%)	
Endometrial carcinoma, type 2	36 (33.3%)	
Serosus carcinoma	5 (4.6%)	
Clear cell carcinoma	1 (0.9%)	
Squamous carcinoma	1 (0.9%)	
Undifferentiated carcinoma	4 (3.7%)	
Carcinosarcoma	0	
Mixed carcinoma	6 (5.6%)	
Unspecified	14 (13.0%)	
Other ^a	5 (4.6%)	
Histology unknown at time of diagnosis	1 (0.9%)	
Most recent FIGO stage, n (%)		
I	12 (11.1%)	
II	4 (3.7%)	
III	19 (17.6%)	
IV	71 (65.7%)	
Unknown	2 (1.9%)	
Prior anticancer treatment, n (%)		
Any prior anti-cancer treatment	108 (100%)	
Surgery	98 (90.7%)	
Radiotherapy	77 (71.3%)	
Number of prior lines of therapy, n (%)		
1	69 (63.9%)	
2	27 (25.0%)	
3	9 (8.3%)	
≥4	3 (2.8%)	

Resultaten av det primära effektmåttet ORR var vid IA2 43,5 procent (n=47; 95% KI: 34,0%, 53,4%). Se tabell 3 nedan för en sammanställning av interimresultaten. Av de 108 patienterna som behandlades med dostarlimab var 50 procent äldre än 65 år. I den äldre populationen, ≥ 65 år, observerades liknande resultat, där ORR var 42,6 procent (29,2 %, 56,8 %). För DOR var medianvärdet inte uppnått (intervall: [-----] månader) med en medianuppföljningstid på [----] månader. [--] patienter hade DOR på minst 6 månader.

Tabell 3. Resultat vid interimanalyser för det primära effektmåttet ORR

Variable	IA2, N=108	IA1, N=72
Best overall response, n (%)		
CR	11 (10.2%)	██████████
PR	36 (33.3%)	██████████
SD	13 (12.0%)	██████████
PD	39 (36.1%)	██████████
Not evaluable	6 (5.6%)	██████████
Not done	3 (2.8%)	██████████
Confirmed ORR by RECIST 1.1		
n (%)	47 (43.5%)	██████████
95% CI	34.0%, 53.4%	██████████
Response on-going ^a	42 of 47 (89.4%)	██████████

^aAll responders who have not yet died or progressed (including clinical progression); denominator for percentage is number of responders.

Abbreviations: CR – complete response; ND – not done; NE – not evaluable; ORR – objective response rate; PD – progressive disease; PR – partial response; SD – stable disease.

Progressionsfri överlevnad (PFS) rapporteras inte för IA2 (N=108) då företaget anger att en längre uppföljningstid krävs för en stabil och korrekt uppskattning. Median PFS för patienterna från IA1 (N=72) rapporteras vara [---] månader (95% CI: [-----]). För IA2 hade median OS inte uppnåtts. Vid tidpunkten för IA2 (mars 2020) hade [-] av 72 patienter från IA1 avlidit och 35 av 108 patienter totalt. Se figur 2 nedan för Kaplan-Meier kurvor av PFS och OS.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 2. Kaplan-Meier kurvor: Total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på GAR-NET studien. Patienter som följts minst 6 månader vid IA1 (svart) och IA2 (grön) samt alla patienter (lila). Källa: Företagets underlag.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Totalt 82 av 129 patienter (63,6%) fick en behandlingsrelaterad biverkan (TEAE). De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna var diarré (16,3%), asteni (orkeslöshet) (14,0%), trötthet (13,2%), illamående (12,4%), pruritus (klåda) (8,5%), artralgi (smärta i leder) (8,5%), hypotyroidism (7,0%), anemi (7,0%) och klåda (5,4%). Fem patienter (3,9%) avslutade behandling på grund av en behandlingsrelaterad biverkning. Ingen patient avled på grund av dessa biverkningar.

Biverkningar enligt produktresumén

Säkerheten för dostarlimab har utvärderats hos 515 patienter med endometrieccancer eller andra avancerade solida tumörer som fick dostarlimab som monoterapi i GARNET-studien, inklusive 129 patienter med avancerad eller recidiverande endometrieccancer med dMMR/MSI-H.

Hos patienter med avancerade eller recidiverande solida tumörer (n = 515) var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) anemi (25,6 %), illamående (25,0 %), diarré (22,5 %), kräkningar (18,4 %), artralgi (13,8 %), klåda (11,5 %), hudutslag (11,1 %), feber (10,5 %) och hypotyreos (10,1 %). Dostarlimab sattes ut permanent hos 17 (3,3 %) patienter på grund av biverkningar, varav de flesta var immunrelaterade händelser. Biverkningarna var allvarliga hos 8,7 procent av patienterna. Säkerhetsprofilen för patienter med endometrieccancer med dMMR/MSI-H i GARNET-studien (n = 129) skiljde sig inte från den för hela populationen.

EMA:s diskussion

EMA summerar i EPAR att tumörsvaret efter behandling med dostarlimab i GARNET-studien är långt över det som tidigare observerats med befintliga behandlingsalternativ i EU baserat på tillgänglig litteratur¹⁵. Sådana historiska data har visat objektiva svarsfrekvenser, ORR, på cirka sju till fjorton procent och medianöverlevnad (OS) på sex till elva månader vid andra linjens behandling. Den kliniska studiens preliminära resultat anses lovande och stödjande för en klinisk nytta, eftersom det är rimligt att förvänta sig att dessa kommer att översättas till en överlevnadsvinst. Den observerade säkerhetsprofilen verkar överensstämma med den som förväntas för denna typ av läkemedel.

Subgruppsanalyser definierade av bland annat tumör-MSI-status, antal tidigare anticancerterapi, tidigare strålbehandling, tidigare användning av bevacizumab har genomförts. Sammantaget bedömer EMA att resultaten av subgruppsanalyserna för ORR och DOR överensstämmer med effekten som sågs i hela populationen av patienter med dMMR/MSI-H endometrieccancer. Förekomsten av dMMR/MSI-H förutsäger inte bättre behandlingsresultat.

EMA anger även att det kvarstår osäkerheter om den faktiska kliniska nyttan på grund av omogna data och bristen på komparator. Säkerhetsdatabasen är dessutom liten och begränsad vad gäller långvarig exponering. EMA hanterar dessa osäkerheter genom ett villkorat godkännande.

TLV:s diskussion

Primära utfallsmåttet i GARNET-studien var bekräftad svarsfrekvens (ORR) och svarduration (DOR). Median total överlevnad och progressionsfri överlevnad utgjorde sekundära utfallsmått. Vid databrytpunkten mars 2020 och en uppföljningstid på median 19 månader var ORR 44 procent, median DOR hade ej uppnåtts. Vid denna tidpunkt hade median OS inte uppnåtts och median PFS rapporteras inte för 108 patienter från IA2 då företaget anger att en längre uppföljningstid krävs för en stabil och korrekt uppskattning. Median PFS för 72 patienter från IA1 rapporteras vara 12,2 månader. GARNET är en öppen enkelarmad pågående fas I studie med omogna data. Trots detta, menar EMA att de observerade resultaten tyder på en

¹⁵ N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann *et al.*, "ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 27, pp. 16-41, 2016.

kliniskt meningsfull effekt. TLV bedömer, i likhet med EMA, att GARNET-studien visar att Jemperli har en kliniskt relevant effekt hos den patientpopulation som ingick i studien.

I GARNET-studien behandlades patienter i upp till två år och hade därefter möjlighet att fortsätta behandling om de ännu inte progredierat. TLV:s kliniska expert anger att det finns en stor följsamhet till beslutade och rekommenderade indikationer i svensk cancervård och att man därför i de allra flesta fall skulle avsluta behandlingen efter två år, om den beslutade indikationen säger detta. I produktresumén anges att administrering av dostarlimab ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Där hänvisas även till avsnittet för farmakodynamik där behandling i GARNET beskrivs så här: Behandlingen fortsatte fram till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression i upp till två år.

TLV:s kliniska expert anger att patienter i GARNET-studien har ett något bättre ”performance status” och är något yngre än en svensk population av patienter med recidiverande endometriecancer. TLV:s expert anger också att samsjuklighet som obesitas, diabetes och hjärtkärlsjukdomar kan påverka utfallet. Information om detta saknas i underlaget. Avvikande patientkaraktäristika kan eventuellt påverka utfallet av behandlingen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att GARNET-studien visar att dostarlimab har en kliniskt relevant effekt avseende tumörrespons hos den patientpopulation som ingår i studien.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Enligt företaget finns det inga direkt jämförande studier mellan dostarlimab och de behandlingsalternativ som främst används idag, KarPak och PLD. För att uppskatta den relativa effekten har företaget kommit in med indirekta jämförelser för att visa bättre effekt än de båda behandlingsalternativen.

Indirekta jämförelser avseende KarPak

Företaget har kommit in med två olika indirekta jämförelser för behandlingsalternativet KarPak. Den första jämförelsen som företaget utgår ifrån i sitt grundscenario baseras på en syntetisk kontrollarm som har sin utgångspunkt från en retrospektiv populationsbaserad observationsstudie (RWE) genomförd på brittiska patienter mellan åren 2013 och 2018. Från en litteratursökning har företaget även kommit in med en andra jämförelse där en retrospektiv studie avseende behandling med KarPak hos patienter med återfall i endometriecancer vid ett center i Kanada ingick (Mazgani *et al.* 2008)¹⁶.

Tabell 4. Sammanfattning av resultat för jämförelser med KarPak

Studie	Population	Medianöverlevnad (månader)		HR för OS i jämförelse med dostarlimab
		PFS	OS	
RWE-studien	[---] patienter, andra linjens behandling med KarPak	[---] ([-----]) ^a	[---] ([----- ---])	[-----] [-----]* [-----] [-----]** [-----] [-----]***
Mazgani et al 2008	31 patienter, andra linjens behandling med KarPak			0,56 (p=0,144)
	Endometroid histologi	8 (5,0; 12,7)	15 (9,1; 13,4)	
	Papillär serös histologi	9 (3,6; 35,4)	26 (9,7; 71,4)	

^aPFS jämfört med tid till nästa behandling. * Scenario 1 som matchade histologi, sjukdomsnivå (grade) och antal tidigare platina-baserade behandlingar. ** Scenario 2 som matchade histologi och antal tidigare platina-baserade behandlingar. *** Scenario 3 som matchade etnicitet, histologi, sjukdomsnivå vid diagnos (stage) och tidigare kirurgi.

¹⁶ M. Mazgani, N. Le, P. J. Hoskins. ”Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience,” *Gynecol Oncol.* vol. 111, pp. 474-477, 2008.

RWE-studien, jämförelse mot KarPak

En subgrupp av patienter identifierades från RWE-studien som hade återkommande eller avancerad endometriecancer som uppfyller inklusions- och exklusionskriterier för GARNET-studien. Till skillnad från GARNET var inte dMMR/MSI-H status tillgänglig för RWE-kohorten. Ytterligare skillnader var att ECOG status inte till fullo fångades. I grundscenariot för RWE-kohorten inkluderades patienter med ECOG ≤ 1 och de med okänd ECOG, i en känslighetsanalys inkluderades endast de med ECOG ≤ 1 . Nästan alla patienter fick platinadublett-behandling i första linjen (99,3%). Resultatdata inklusive OS mättes från den andra linjen i RWE-kohorten. Tabell 5 visar att den största gruppen som fick behandling i andra linjen behandlades med KarPak.

Tabell 5. Behandling i andra linjen i RWE-kohorten.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

OS och PFS rapporteras för patienter som behandlats med dostarlimab jämfört med behandling i RWE-kohorten. Totalt inkluderades [---] patienter från GARNET. RWE-kohorten innefattade totalt [---] patienter. Generellt var patienter i GARNET-kohorten yngre, hade en större andel patienter med ECOG-status på 1; endometrioid histologi; FIGO nivå I/II; som genomgått tidigare kirurgi jämfört med patienter i RWE-kohorten.

OS från andra linjens behandling definierades som tiden från insättande av behandling fram till död. Patienter som förlorats för uppföljning eller fortfarande levde i slutet av studieperioden censurerades. Den statistiska metoden MAIC¹⁷ har använts för att justera för skillnader i patientkaraktäristika. De matchade variablerna inkluderar ålder, etnicitet, ECOG-status, sjukdomsstadie vid diagnos (stage), sjukdomsnivå (grade), tidigare kirurgi och antal tidigare platinainnehållande behandlingar. Fem olika subgrupper har identifierats från RWE-kohorten. Separata analyser gjordes för varje subgrupp.

- Andra linjens behandling med [-----] (N=[---])
- Andra linjens behandling med [-----] (N=[---])
- Andra linjens behandling med [-----] (N=[---])
- Andra linjens behandling med [-----] (N=[---])
- Andra linjens behandling med [-----] (N=[---])

¹⁷ MAIC- metoden innebär en typ av propensity score viktning för att jämna ut bakgrundskaraktäristika mellan studier

För subgruppen som behandlats med KarPak gjordes tre olika scenarieanalyser där GARNET matchades mot RWE-kohorten. Scenario 1 inkluderade de variabler som experter i fältet¹⁸ ansåg vara de mest relevanta. I scenario 2 togs variabeln grade bort med motiveringen att detta var okänt för cirka en tredjedel av patienterna i RWE-kohorten. I scenario 3 inkluderades inte grade, däremot etnicitet, histologi, stage och tidigare kirurgi.

Resultat

Resultat från den indirekta jämförelsen visar att patienter i GARNET hade en längre OS än patienter i RWE-kohorten i alla tre matchade scenarieanalyser (se figur 3 nedan för Kaplan-Meier kurvor för OS). För de sekundära utfallsmåtten inklusive PFS beräknades ingen hasardkvot för jämförelsen på grund av skillnader i definitioner av utfallsmått och att tidsperioderna när studierna genomfördes skiljer sig åt. Hasardkvoter för OS (dostarlimab jämfört med KarPak) var statistiskt signifikanta till fördel för dostarlimab i scenarion 2 och 3 samt för GARNET ITT. För scenario 1 sågs ingen statistiskt signifikant skillnad. Företaget menar att detta kan bero på litet antal patienter (N=[--]). En sammanfattning av resultaten finns nedan i tabell 6.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3. Kaplan-Meier analys för OS baserat på den indirekta jämförelsen med en syntetisk kontrollarm från RWE-data från Storbritannien. A) Ojusterad analys, B) scenario 1 som matchade histologi, sjukdomsnivå (grade) och antal tidigare platina-baserade behandlingar, C) scenario 2 som matchade histologi och antal tidigare platina-baserade behandlingar och D) scenario 3 som matchade etnicitet, histologi, sjukdomsnivå vid diagnos (stage) och tidigare kirurgi.

¹⁸ Key opinion leaders (KOL)

Tabell 6. Summering av resultat från den indirekta jämförelsen (RWE)

	RWE-kohort	GARNET ITT	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Antal patienter	[---]	129	[---]	[---]	[---]
Median OS (månader)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
HR för OS		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Median PFS (månader)*	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Median PFS (månader)**	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

*PFS från GARNET jämfört med tid till nästa behandling från RWE, **PFS från GARNET jämfört med tid till behandlingsavbrott från RWE. NE = ej estimerbart.

Mazgani et al. 2008¹⁹, jämförelse mot KarPak

En litteratursökning har genomförts för att identifiera klinisk evidens avseende effekt och säkerhet för de behandlingar som använts på patienter med avancerad/metastaserad endometrie cancer som har progredierat på eller återfallit efter behandling med platinabaserad kemoterapi. Patienter skulle inte tidigare ha behandlats med PD1-hämmare. Ett annat krav var att studierna inkluderar minst 30 patienter i varje behandlingsarm. De identifierade studierna har använts i indirekta jämförelser med MAIC metoden. I första hand var det utfallsmåttan OS och PFS som analyserades. I andra hand inkluderades även svarsfrekvens (ORR), svarsduration (DOR), säkerhet och livskvalitetsmått. För jämförelsen mot KarPak identifierades en retrospektiv analys av behandling hos patienter med återfall i endometrie cancer vid ett center i Vancouver, Kanada. Behandlingsvar för 31 patienter som fick kombinationen karboplatin och paklitaxel rapporterades. Företaget uppger att den här studien introducerar en signifikant bias till en MAIC eftersom endast patienter som tidigare svarat på första linjens karboplatin och paklitaxel behandlades med denna kombination i den andra linjen.

Studien visar en median OS räknat från diagnos på 42 månader (95 % KI: 30,4–78,8 månader) för de som behandlades med KarPak jämfört med 19 månader (95 % KI: 13,4–23,8 månader) för de som behandlades med en annan kemoterapi eller ingen kemoterapi alls. Det var ingen skillnad för patienter som erhöll annan kemoterapi jämfört med ingen kemoterapi. Äldre kvinnor var mer benägna att få behandling (p=0,02). Median PFS från första återfall var 8 månader (95 % KI: 5,0–12,7 månader) för de med endometroid histologi och 9 månader (95 % KI: 3,6–35,4 månader) för den papillära serösa. Median OS räknat från återfall var 15 månader (95% KI: 9,1–30,4 månader) för de med endometroid histologi och 26 månader (95% KI: 9,7–71,4 månader) för de med papillär serös histologi.

Resultat

Företaget menar att en generell svaghet med jämförelsen var att rapporteringen från studien av prognosvariabler är begränsad. Detta innebär att GARNET-data endast kan matchas på histologi, och att heterogenitet mellan studierna därmed inte kunde kontrolleras fullt ut. Den relativa effekten i förhållande till dostarlimab uppskattades med hjälp av hasardkvoter för OS och PFS.

För jämförelsen med KarPak uppskattades HR för OS till [-----] vilket indikerar en numerisk trend till fördel för dostarlimab. I analysen har dostarlimab cirka [----] procent lägre risk för död jämfört med KarPak. Se figur 3 nedan. HR för PFS uppskattades till [-----] vilket indikerar en numerisk trend till fördel för KarPak. I analysen har dostarlimab cirka [---] procent högre risk för progression jämfört med KarPak.

¹⁹ M. Mazgani, N. Le, P. J. Hoskins. "Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience," *Gynecol Oncol.* vol. 111, pp. 474-477, 2008.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Kaplan-Meier analys för OS i jämförelsen med KarPak baserat på den indirekta jämförelsen med utgångspunkt från Mazgani-studien.

Indirekta jämförelser avseende PLD

Företaget har kommit in med fyra olika indirekta jämförelser för behandlingsalternativet doxorubicin/pegylerat liposomalt doxorubicin. Den första jämförelsen som företaget utgår ifrån i sitt grundscenario baseras på en syntetisk kontrollarm som har sin utgångspunkt från samma retrospektiva populationsbaserade observationsstudie (RWE) som beskrivits ovan i jämförelsen mot KarPak. Från en litteratursökning har företaget även kommit in med två jämförelser. Den första jämför dostarlimab med en retrospektiv studie avseende behandling med PLD hos patienter med återfall i endometrie-cancer vid ett center i Texas, USA (Julius *et al.* 2013)²⁰. Ytterligare en studie, McMeekin *et al.*, rapporterar från IXAMPLE2 som är en randomiserad fas III studie avseende jämförelse mot doxorubicin eller paklitaxel. En fjärde indirekt jämförelse avseende doxorubicin utgår från jämförelsearmen i en fas-III studie, Zoptec-studien.

Tabell 7. Sammanfattning av resultat för jämförelser med doxorubicin/PLD

Studie	Population	Medianöverlevnad (månader)		HR för OS i jämförelse med dostarlimab
		PFS	OS	
RWE-studien	[---] patienter, andra linjens behandling med PLD	[-----] ^a	[-----]	[-----] [-----]* [-----] [-----]** [-----] [-----]***
Julius <i>et al</i> 2013	41 patienter, andra linjens behandling med PLD, dos 40 mg/m ²	7,0 (ej angivet)	7,0 (ej angivet)	0,29 (p <0,0001)
McMeekin <i>et al</i> 2015	248 patienter, behandling med doxorubicin eller paklitaxel	4,0 (2,7; 4,3)	12,3 (10,7; 15,4)	0,41 (p=0,0002)
Zoptec-studien	41 patienter, behandling med doxorubicin	4,7 (4,1; 6,6)	10,8 (9,8; 12,6)	0,41 (p <0,0001)

^aPFS jämfört med tid till nästa behandling. * Scenario 1 som matchade histologi, sjukdoms nivå (grade) och antal tidigare platina-baserade behandlingar. ** Scenario 2 som matchade histologi och antal tidigare platina-baserade behandlingar. *** Scenario 3 som matchade etnicitet, histologi, sjukdoms nivå vid diagnos (stage) och tidigare kirurgi.

²⁰ M. Mazgani, N. Le, P. J. Hoskins. "Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience," *Gynecol Oncol.* vol. 111, pp. 474-477, 2008.

RWE-studien, jämförelse mot PLD

För subgruppen som behandlats med PLD gjordes tre olika scenarieanalyser där GARNET matchades mot RWE-kohorten. Scenario 1 inkluderade de variabler som experter i fältet²¹ ansåg vara de mest relevanta. I scenario 2 togs variabelen grade bort med motiveringen att detta var okänt för cirka en tredjedel av patienterna i RWE-kohorten. I scenario 3 inkluderades inte grade, däremot etnicitet, histologi, sjukdomsnivå vid diagnos och tidigare kirurgi.

Resultat

Resultat från den indirekta jämförelsen visar att patienter i GARNET hade en längre OS än patienter i RWE-kohorten i alla tre matchade scenarieanalyser (se figur 5 nedan för Kaplan-Meier kurvor för OS). Hasardkvoter för OS (dostarlimab jämfört med PLD) var statistiskt signifikanta till fördel för dostarlimab i samtliga tre scenarion samt för GARNET ITT. Median PFS beräknades jämfört med RWE kohorten avseende tid till nästa behandling och tid till behandlingsavbrott. Båda uppskattningarna visade en större median PFS för dostarlimab för samtliga scenarion. En sammanfattning av resultaten finns nedan i tabell 6.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Kaplan-Meier analys för OS baserat på den indirekta jämförelsen med en syntetisk kontrollarm från RWE-data från Storbritannien. A) Ojusterad analys, B) scenario 1 som matchade histologi, sjukdomsnivå och antal tidigare platina-baserade behandlingar, C) scenario 2 som matchade histologi och antal tidigare platina-baserade behandlingar och D) scenario 3 som matchade etnicitet, histologi, sjukdomsnivå vid diagnos och tidigare kirurgi.

Tabell 8. Summering av resultat från den indirekta jämförelsen

	RWE-kohort	GARNET ITT	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Antal patienter	[---]	129	[---]	[---]	[---]
Median OS (månader)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
HR för OS		[----- -----]	[----- -----]	[----- -----]	[----- -----]
Median PFS (månader)*	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Median PFS (månader)**	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

*PFS från GARNET jämfört med tid till nästa behandling från RWE, **PFS från GARNET jämfört med tid till behandlingsavbrott från RWE. NE = ej estimerbart.

²¹ Key opinion leaders (KOL)

Julius et al 2013²², jämförelse mot PLD

Studien var en retrospektiv analys av behandling med PLD för återkommande endometriecancer mellan 1996 och 2006 vid ett center vid University of Texas, USA. Flera olika doser av PLD rapporterades men endast dosen 40 mg/m² används i den indirekta jämförelsen. Företaget menar att denna dos har tillräckligt många patienter (N=41) och att den representerar standarddosen i nuvarande klinisk praxis. Patienter som inkluderades i studien hade minst fått en tidigare behandling med kemoterapi och genomsnittsåldern var 67 år. PLD-dosen varierade från 30–50 mg/m². 29 procent av patienterna behövde minska dosen under behandlingen med PLD och majoriteten av utsättningen berodde på sjukdomsprogression.

Resultaten visar en median OS som var 6,0, 3,2 och 7,0 månader och en median PFS som var 6,0, 3,3 och 7,0 månader för PLD-startdoser på 30 mg/m² (N=7), 35 mg/m² (N=10) och 40 mg/m² (N=41).

Resultat

Den relativa effekten i förhållande till dostarlimab uppskattades med hjälp av hasardkvoter (HR) för OS. Den statistiska metoden MAIC har använts för att justera för skillnader i inklusionskriterier och patientkaraktäristika.

För jämförelsen med PLD uppskattades HR för OS till 0,287 (p <0,0001) vilket indikerar en statistiskt signifikant skillnad till fördel för dostarlimab. I analysen har dostarlimab cirka [--] procent lägre risk för död jämfört med PLD. Se figur 6 nedan.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. Kaplan-Meier analys för OS i jämförelsen med PLD baserat på den indirekta jämförelsen.

McMeekin et al 2015²³, jämförelse mot doxorubicin eller paklitaxel

Studien var en randomiserad fas III-studie av andra linjens ixabepilon/paklitaxel eller doxorubicin hos kvinnor med avancerad endometriecancer. Företaget anger att kontrollarmen för paklitaxel eller doxorubicin (N=248) representerar relevanta komparatorer för dostarlimab. KM-data är inte uppdelade för varje komparator: endast en kombinerad KM OS-kurva presenteras. Denna studie ligger till grund för jämförelsen av dostarlimab jämfört med den kombinerade kontrollarmen av paklitaxel eller doxorubicin.

²² J. M. Julius, J. L. Tanyi, G. M. Noguera-Gonzalez, J. L. Watkins, R. L. Coleman, J. K. Wolf, et al. "Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer," *Int J Gynecol Cancer*, vol. 23, pp. 348-354, 2013.

²³ S. McMeekin, D. Dizon, J. Barter, G. Scambia, L. Manzyuk, A. Lisyanskaya et al. "Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer," *Gynecol Oncol*, vol. 138, pp. 18-23, 2015.

Totalt randomiserades 496 patienter för att få ixabepilon (N=248) eller kontroll (N = 248). Medianåldern var 64 år. I kontrollarmen hade 79 procent tidigare fått behandling med paklitaxel och 19 procent med doxorubicin. Om patienter tidigare fått behandling med paklitaxel eller doxorubicin fick dessa patienter samma behandling i kontrollarmen. En interimanalys av studien visade att det inte fanns någon gynnsam nytta/risk förhållande för behandling med ixabepilon och att det primära utfallsmålet förbättring av överlevnad i förhållande till kontrollarmen inte skulle uppfyllas. På grund av detta avbröts studien.

Median OS för kontrollarmen rapporteras vara 12,3 månader (95% KI: 10,7–15,4 månader). För jämförelsen med paklitaxel/doxorubicin uppskattades HR för OS till 0,407 (p=0,0002) vilket indikerar en statistiskt signifikant skillnad till fördel för dostarlimab. I analysen har dostarlimab cirka [--] procent lägre risk för död jämfört med paklitaxel/doxorubicin. Se figur 7 nedan.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. Kaplan-Meier analys för OS i jämförelsen med karboplatin/doxorubicin baserat på den indirekta jämförelsen.

Zoptec-studien, jämförelse mot doxorubicin

Företaget har även kommit in med en indirekt jämförelse mot en syntetisk kontrollarm med doxorubicin. Primärt analyserades OS för patienter som behandlats med dostarlimab jämfört med doxorubicin. Jämförelsen rapporterar även PFS, ORR, DOR, tid till försämring och biverkningar. GARNET studien har jämförts med en extern kontrollarm som kommer från ZoptEC-studien²⁴. De ingående studierna hade vissa skillnader i inklusions- och exklusionskriterier. Uppgifter om dMMR/MSI-H-status saknas i ZoptEC-studien. Vidare kunde patienter i GARNET ha behandlats med upp till två tidigare kemoterapier. I ZoptEC hade patienter fått en tidigare behandling. Status på ECOG \leq 1 var tillåtet i GARNET och ECOG \leq 2 i ZoptEC. Patienter i ZoptEC som inte hade kunnat inkluderas i GARNET exkluderades från den indirekta jämförelsen. Företaget genomförde även känslighetsanalyser där samtliga patienter från de båda studierna inkluderades.

ZoptEC-studien är en randomiserad och kontrollerad fas III-studie som utvärderade effektiviteten och säkerheten av zoptarelin doxorubicin (AEZS-108) och doxorubicin hos patienter med avancerad och/eller återkommande sjukdom. Studien inkluderade 511 patienter med avancerad, återkommande eller metastaserande endometriecancer som har progredierat efter behandling med platina i kombination med taxan. Patienterna randomiserades 1:1 för att

²⁴ ClinicalTrials.gov. Zoptarelin doxorubicin (AEZS 108) as second line therapy for endometrial cancer (ZoptEC). (2021-11-16) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155>

få behandling med antingen AEZS-108 eller doxorubicin. Den kliniska studien avbröts eftersom det inte uppnådde sina primära eller sekundära effektmått.

Initialt gjordes en naiv jämförelse som sågs ha tillräckligt med statistisk power för att göra en matchad jämförelse. Efter matchning sågs en median OS på [---] månader för doxorubicin och en statistisk signifikant skillnad i hasardkvot 0,409 ($p < 0,0001$) till fördel för dostarlimab. I analysen har dostarlimab cirka [---] procent lägre risk för död jämfört med doxorubicin. Se figur 8 nedan. Känslighetsanalyserna visar ingen statistisk signifikant skillnad på resultaten.

Median PFS för dostarlimab var [--] månader och för doxorubicin [--] månader. Svansfrekvensen (ORR) var [----] procent för dostarlimab (95% KI [-----]) och [---] procent för doxorubicin (95% KI [-----]).

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 8. Kaplan-Meier analys för OS i jämförelsen med doxorubicin baserat på den indirekta jämförelsen med en syntetisk kontrollarm från ZoptEC.

TLV:s diskussion

Eftersom GARNET-studien är en enkelarmad studie finns det ingen evidens för effekten av dostarlimab i direkt jämförelse med vare sig KarPak eller PLD. Företaget har därför gjort både indirekta naiva och matchade justerade indirekta jämförelser (MAIC) där man jämfört effekten av dostarlimab med effekten av KarPak, PLD, doxorubicin och en kombination av dessa läkemedel. Utifrån vårdprogrammet och klinisk erfarenhet från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att både KarPak och PLD är relevanta jämförelsealternativ. Företaget menar att en generell svaghet med de inkluderade studierna var att rapporteringen av prognosvariabler var begränsad. Detta innebar att GARNET-data endast kunde matchas på ett litet antal prognostiska faktorer, och heterogenitet mellan studierna kunde inte kontrolleras fullt ut.

RWE

Denna indirekta jämförelse inkluderar en jämförelsearm baserad på syntetisk kontrollarm från en retrospektiv populationsbaserad observationsstudie (RWE) genomförd i Storbritannien. Analysen är en justerad MAIC där GARNET jämfördes med behandling med flera olika alternativa behandlingar. Studien genomfördes mellan 2013 och 2018. Patienter som ingick i jämförelsen hade återkommande eller avancerad endometrie-cancer som uppfyllde inklusions- och exklusionskriterier för GARNET-studien. I studien rapporteras median OS vara 10

månader. Jämförelsen indikerar en effektfördel för dostarlimab jämfört med KarPak och PLD avseende OS med en statistiskt signifikant skillnad i hasardkvot för olika scenarier till fördel för dostarlimab.

Företaget har använt tre olika scenarier i analysen. För scenario 1, som inkluderade de variabler som experter i fältet ansåg vara de mest relevanta, sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i jämförelsen mot KarPak. Företaget anger att detta kan bero på få patienter i kohorten. I scenario 2 togs variabeln grade bort, jämfört med scenario 1, med motiveringen att detta var okänt för cirka en tredjedel av patienterna i RWE-kohorten. Här sågs en statistiskt signifikant skillnad. I scenario 3 inkluderades etnicitet, histologi, stage och tidigare kirurgi. Dessa variabler ansågs vara prognostiska baserat på regressionsanalyser som beskrivits i den statistiska analysplanen. Företaget anger att alla tre scenarier är viktiga för att beskriva vad olika grupper av variabler ger för resultat i jämförelsen.

I företagets MAIC-analyser har man inte kunnat justera för samtliga observerade baslinjekarakteristika, prognostiska och effektmodifierande faktorer eftersom en del data saknades. Likaså påverkas den analyserande populationens storlek och statistiska styrka då man justerar för fler variabler. Sammantaget bidrar detta till betydande osäkerheter vid tolkningen av resultaten.

Mazgani

Analysen består av en justerad MAIC där GARNET jämfördes med behandling med KarPak från en kanadensisk retrospektiv studie, Mazgani-studien. Patienterna hade återfallit i sjukdom och behandlats med KarPak mellan 1995–2007. I studien rapporteras median OS vara 15 månader. Jämförelsen indikerar en effektfördel för dostarlimab jämfört med KarPak avseende OS. För PFS indikerar resultaten en fördel för behandling med KarPak. Jämförelsen är förknippad med osäkerheter bland annat då det var få inkluderade patienter i jämförelsearmen (n=31) och endast en utav åtta möjliga prognostiska variabler kunde utnyttjas i matchningen.

McMeekin

Denna analys är en justerad MAIC där GARNET jämfördes med behandling med paklitaxel eller doxorubicin från en fas III studie, McMeekin. I studien som genomfördes mellan 2009 och 2012 rapporteras median OS för kontrollarmen vara 12,3 månader. I jämförelsearmen ingick 248 patienter. Resultaten för OS och för ORR indikerar en effektfördel för dostarlimab. I analysen justerades fyra utav åtta möjliga olika prognostiska variabler. Denna analys är mindre relevant då jämförelsearmen utgörs av patienter som antingen fått doxorubicin eller paklitaxel och det inte är möjligt att skilja på dessa patienter.

Julius

Jämförelsen består av en justerad MAIC där GARNET jämfördes med behandling med PLD från en retrospektiv studie från USA, Julius-studien. Patienterna hade återfallit i sjukdom, hade minst genomgått en tidigare behandling med kemoterapi och sedan behandlats med PLD mellan 1996–2006. I studien rapporteras median OS vara 7 månader. Jämförelsen indikerar en effektfördel för dostarlimab jämfört med PLD avseende OS som är statistiskt signifikant. I analysen justerades tre utav åtta möjliga olika prognostiska variabler. Jämförelsen är förknippad med stora osäkerheter bland annat då det var få inkluderade patienter i jämförelsearmen (n=41).

Zoptec

Den indirekta jämförelsen inkluderar en jämförelsearm från kontrollarmen i en fas III studie, ZoptEC. Analysen är en justerad MAIC där GARNET jämfördes med behandling med doxorubicin. Fas III-studien genomfördes mellan 2013 och 2017. Patienter med avancerad, återkommande eller metastaserad endometriecancer som har fått behandling med platina och taxan (antingen som adjuvant eller som förstahandsbehandling) och som har progredierat. I studien rapporteras median OS vara 11 månader. Jämförelsen indikerar en effektfördel

för dostarlimab jämfört med doxorubicin avseende OS med en statistiskt signifikant skillnad i hasardkvot [-----]. Jämförelsen är förknippad med osäkerheter bland annat då det var få inkluderade patienter i jämförelsearmen (n=[--]). Denna analys är mindre relevant eftersom jämförelsearmen utgörs av patienter som fått doxorubicin. Enligt TLV:s kliniska expert har vården i princip helt övergått till behandling med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) på grund av toxicitet och samsjuklighet med doxorubicin.

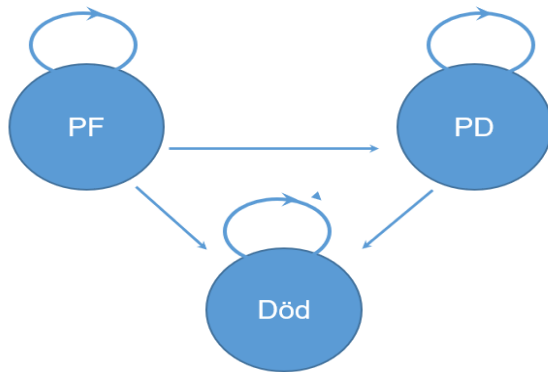
TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på de genomförda indirekta jämförelserna, att dostarlimab har en effektfördel avseende total överlevnad jämfört med KarPak samt jämfört med PLD. I avsaknad av direkt jämförande studier, få patienter i de patientpopulationer som jämförs och att matchningen är osäker på grund av heterogenitet i patientkaraktäristika mellan populationerna är dock en bedömning av den exakta storleken på denna effektfördel förknippad med betydande osäkerheter.

2 Hälsoekonomi

Företaget har undersökt kostnadseffektiviteten av Jemperli (dostarlimab) jämfört med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) vid behandling av patienter med avancerad/metastaserad endometrie-cancer som har progredierat på eller återfallit efter behandling med platina-baserad kemoterapi. I modellen finns även möjlighet till andra jämförelsealternativ, exempelvis kombinationsterapi med karboplatin och paklitaxel (KarPak).

Modellen, som är en så kallad partitioned survival modell, inkluderar de tre hälsotillstånden progressionsfri (PF), progredierad (PD) och död, se Figur 9. Patienternas tid i respektive tillstånd i Jemperliarmen baseras på den överlevnad som sågs i GARNET-studien samt extrapoleringar. Överlevnaden i kontrollarmen skattas med konstant hazardkvot (HR) i förhållande till Jemperliarmen. Patienter som ännu inte progredierat upplever en högre livskvalitet än patienter som förvärrats i sin sjukdom. Varje tillstånd är också associerat med en kostnad för behandling och monitorering.

Analysen utgår från ett svenskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta på 3 procent. Patienterna är 63 år vid start, tids-horisonten är 40 år och varje cykel är 3 veckor lång.²⁵



Figur 9. Modellstruktur

Förkortningar: PF, progressionsfri, PD, progredierad

TLV:s bedömning: Modellen framstår som rimlig till sin uppbyggnad. Progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingår som utfallsmått i den kliniska studien GARNET och modellstrukturen används ofta vid utvärderingar av cancerläkemedel. GARNET är en enkelarmad studie med relativt kort uppföljningstid. Såväl PFS som OS är omogna och det är osäkert hur länge patienter som får Jemperli kan förväntas leva. Den relativa effekten i förhållande till KarPak respektive PLD baseras på indirekta jämförelser mot små heterogena patientpopulationer vilket innebär att analysen är förknippad med betydande osäkerhet. Detta diskuteras mer utförligt under den sammanfattande diskussionen av effektmått, se 2.1.5.

2.1 Effektmått

Effekten av Jemperli baseras på den enkelarmade fas I/II-studien GARNET där progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingick som sekundära effektmått. Effekten i kontrollarmen skattas med en konstant HR i förhållande till Jemperliarmen. Nedan beskrivs därför först hur PFS, OS och tid på behandling för Jemperli extrapoleras och därefter vilka HR som används för kontrollarmen.

²⁵ Halvcykelkorrektur används i grundscenariot.

2.1.1 Klinisk effekt baserat på GARNET-studien

I den hälsoekonomiska modellen finns möjlighet att välja tre olika överlappande dataset från kohort A i GARNET där patienter följts under olika lång tid. Figur 10 illustrerar Kaplan-Meier estimat för PFS och OS baserat på samtliga patienter i kohort A (lila linje) respektive de som följts minst sex månader vid den första (svart linje) och andra (grön linje) interrimsanalysen. Tabellen i anslutning till figuren visar också antalet patienter som följts och ännu inte progredierat eller dött vid olika tidpunkter. Som figuren nedan visar har färre än hälften av patienterna dött i samtliga dataset vilket innebär att överlevnadsdata är omogna. Det är också en stor andel av de 129 patienterna som ännu inte har progredierat, vilket illustreras av att KM-estimat för PFS i samtliga tre dataset ligger nära 50 procent. Få patienter bidrar till skattningarna vid de senare tidpunkterna, 18 månader och därefter. 16 patienter har följts i minst 18 månader och ännu inte progredierat och ytterligare 16 har följts i minst 18 månader och progredierat men inte dött. Överlevnaden har därför extrapolerats vilket beskrivs utförligare i nästa avsnitt.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 10. Illustration över Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad och överlevnad baserat på samtliga patienter i kohort A (lila linje) respektive de som följts minst sex månader vid den första (svart linje) och andra (grön linje) interrimsanalysen

2.1.2 Extrapolering av progressionsfri överlevnad (PFS)

Initialt, under de första sex månaderna, uppvisar PFS-kurvan en ganska brant lutning för att sedan plana ut. De parametriska fördelningsfunktionerna fångar inte riktigt upp detta, och

enligt den statistiska passningen (AIC/BIC²⁶) utgör de mer avancerade så kallade spline-baserade funktionerna därför ett bättre val, se Figur 11. Extrapolering baserat på en spline-fördelning medför att en stor andel patienter, 29 procent, fortfarande är progressionsfria efter 20 år. De experter företaget varit i kontakt med bedömer baserat på tillgängliga studiedata att det skulle kunna vara rimligare att 10 procent av patienterna är progressionsfria efter 20 år. I företagets grundscenario används en generaliserad gammafördelning för att extrapolera PFS över hela tidshorizonten. Det är den parametriska fördelning som enligt den statistiska passningen utgör det bästa valet om de spline-baserade fördelningarna exkluderas. I modellen finns möjlighet att välja andra fördelningsfunktioner samt även att kombinera direkta skattningar, KM-estimat, med extrapolering efter valfri tidpunkt.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 11. Kaplan-Meier estimat över progressionsfri överlevnad respektive extrapolering med olika fördelningsfunktioner

2.1.3 Extrapolering av överlevnad (OS)

Vid extrapolering av överlevnad uppvisar funktionerna lognormal respektive generaliserad gamma bäst statistisk passning till KM-estimaterna från GARNET-studien. De experter företaget anlitat har baserat på befintliga KM-estimat uppskattat att cirka 9 procent av patienterna skulle kunna vara i livet efter 20 år och har samtidigt angivit att extrapolering med generaliserad gammafördelning ser rimligt ut. I företagets grundscenario används en generaliserad gammafördelning vilket innebär att 15 procent av patienterna som behandlas med Jemperli lever efter 20 år. Om överlevnaden istället skattas med en lognormalfördelning lever 9,7 procent av patienterna efter 20 år, se Figur 12.

²⁶ AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; AIC och BIC används för att statistiskt utvärdera vilken av de testade fördelningsfunktionerna som passar bäst till Kaplan-Meier-estimaterna utan att vara onödigt komplicerad. Bättre passning ger lägre AIC/BIC-värden samtidigt som fler introducerade parametrar ger högre AIC/BIC-värden. Därmed görs en avvägning mellan under- och överpassning till underliggande data. Spline-funktioner använder till exempel fler parametrar än traditionella parametriska funktioner som exponential, Weibull etc.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 12. Kaplan Meierestimat över överlevnad från GARNET respektive extrapoleringar med fördelningarna generaliserad gamma respektive lognormal

2.1.4 Extrapolering av behandlingslängd

I GARNET-studien behandlades patienter i upp till två år och hade därefter på individuell basis möjlighet att fortsätta behandling om de ännu inte progredierat och prövaren och sponsorn bedömde att det var lämpligt. I företagets grundscenario antas att patienterna avbryter behandling efter två år. I modellen finns möjlighet att variera andelen som fortsätter behandling efter två år. Figur 13 visar KM-estimat över OS, PFS (grön linje) och tid på behandling (time-on-treatment, ToT, svart linje) för de 72 patienter som hunnit följas längst tid i GARNET. Under de första sex månaderna motsvarar andelen progressionsfria patienter huvudsakligen andelen behandlade patienter. Vid senare tidpunkter är andelen progressionsfria patienter något högre än andelen som fortfarande behandlas. Bland de patienter som följts längst tid behandlades fortfarande en betydande andel, mer än var tredje patient.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 13. Illustration över överlevnad och tid på behandling för de 72 patienter i GARNET med längst uppföljningstid

2.1.5 Uppskattad effekt för jämförelsealternativ

PFS och OS i kontrollarmen skattas med en konstant hasardkvot (HR) i förhållande till Jemperliarmen. Eftersom Jemperli utgör referens motsvarar en HR >1 bättre effekt för Jemperli och omvänt, en HR <1 innebär att effekten är bättre i kontrollarmen.

HR för OS är baserat på en jämförelse mellan GARNET och överlevnadsdata från knappt tusen patienter i UK. Jämförelsen har utförts med och utan justering för skillnader i patientkaraktäristika. Scenario 1 justerar för grade²⁷, histologi och antal tidigare platinabehandlingar. Scenario 1 baseras på kriterier som experter hade angivit var av betydelse. Grade var ofullständigt rapporterat i data och i scenario 2 har grade exkluderats. Scenario 3 justerar för etnicitet, histologi, sjukdomsstadium vid diagnos samt kirurgi. I avsnitt 1.4.2 beskrivs detta utförligare. Tabell 9 beskriver de HR som erhöles före och efter justering. Företaget har utgått från scenario 2 i sitt grundscenario vilket motsvarar en HR för OS på [--] i förhållande till KarPak och en HR för OS på [--] i förhållande till PLD.

I företagets analys är HR för PFS satt till [--] baserat på en jämförelse mellan GARNET och en studie av McMeekin där patienter fick paclitaxel eller doxorubicin. Studien beskrivs i avsnitt 1.4.2.

Tabell 9. Hasardkvoter för total överlevnad baserat på RWE-data från UK och GARNET

Behandling	HR för OS	Källa
Jemperli	referens	GARNET-studien
Pegylet doxorubicin (PLD)		ojusterat
	[---]	scenario 1
	[---]	scenario 2
	[---]	scenario 3
Karboplatin plus paclitaxel (KarPak)	[---]	ojusterat
	[---]	scenario 1
	[---]	scenario 2
	[---]	scenario 3

Baserat på den indirekta jämförelsen är median PFS för Jemperli kortare än för kontrollen medan överlevnaden är bättre. HR för PFS gynnar därför kontrollarmen medan HR för OS gynnar Jemperli. Detta medför att vid senare tidpunkter dör allt fler patienter i kontrollarmen utan att de hunnit progrediera. I företagets grundscenario är därför median PFS och median OS lika långa i kontrollarmen. I företagets analys uppnås följande medianöverlevnad:

- Jemperli: [--] månader (PFS) respektive [--] månader (OS)
- KarPak: [--] månader (PFS) respektive [--] månader (OS)
- PLD: [--] månader (PFS) respektive [--] månader (OS)

TLV:s diskussion

Det är osäkert hur länge patienter som behandlas med Jemperli kan förväntas leva. Överlevnadsdata från GARNET-studien är omogna, mindre än hälften av patienterna har dött. Eftersom kontrollarm saknas i GARNET skattas kontrollarmen i modellen med en konstant HR i förhållande till Jemperliarmen. GARNET-data för PFS uppvisar initialt, under de första månaderna, en brant lutning följt av en utplaning, något som inte är helt ovanligt för immunterapi. Det skulle kunna indikera att det tar en viss tid till full effekt och även tala för att effektskillnaden mellan Jemperli och kemoterapi inte är proportionerlig över tid. Sammantaget är både effekten av Jemperli och den relativa effektskillnaden gentemot KarPak och PLD förknippade med osäkerhet. Därmed blir det extra viktigt med extern validering för att bedöma om den skattade överlevnaden för patienter som får Jemperli respektive annan behandling är

²⁷ Grade används för att bedöma hur cancercellerna ser ut jämfört med normala celler. Högre grade motsvarar cancerceller som skiljer sig mycket jämfört med normala celler och som därför kan förväntas växa eller sprida sig snabbare.

rimlig. Både företaget och TLV har bitt kliniska experter bedöma vad som kan vara rimligt att förvänta sig.

Vad gäller Jemperli bedömer TLV:s expert att skattningen av median PFS kan vara rimlig och möjligen underskattad och att den inte skiljer sig uppenbart från vad man kan förvänta sig med dagens behandlingar medan den totala överlevnaden skulle kunna vara något överskattad. Med de begränsade data som finns generellt och från GARNET är det svårt att uttala sig om vad som skulle gälla i en större svensk population som är något äldre och möjligen har en större samsjuklighet. Experten nämner att långtidsöverlevnaden har varit begränsad vid recidiv vid i stort sett alla tumörsjukdomar, men att immunterapi visat att man numera kan räkna med att en andel av patienterna faktiskt blir långtidsöverlevare. Det är osäkert hur stor andel det rör sig om, det vill säga på vilken nivå av överlevnad som kurvan planar ut.

TLV:s expert har bedömt att det skulle kunna vara rimligt med en median PFS på runt tio månader för KarPak och en median OS på uppskattningsvis runt 24 månader, det vill säga en PFS i linje med vad som setts för Jemperli i GARNET-studien och en OS som är något kortare än vad som setts för KarPak i de två studier som nämns i befintligt vårdprogram. För PLD bedömer experten att överlevnaden kan vara ännu något sämre, i median kanske 20 månader.

Patientkaraktäristika är ofullständigt rapporterat i den RWE-data från UK som företaget utgår från i sitt grundscenario och effektskillnaden gentemot Jemperli varierar beroende på hur matchning av data görs. Experten har angett att patienter i UK generellt har sämre överlevnad än patienter i Sverige, varför siffrorna i en syntetisk kontrollarm med svenska patienter sannolikt skulle vara bättre, framför allt vad gäller OS.

Ett sätt att hantera dessa osäkerheter är att variera den relativa effektskillnaden i modellen, det vill säga variera HR för OS. Det ger en uppfattning om hur kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beror av den antagna effektskillnaden. Tabell 10 visar hur medianöverlevnaden i kontrollarmen beror av antagen HR för OS då överlevnaden extrapoleras med en lognormalfördelning. Medianöverlevnaden i kontrollarmen kan även jämföras mot vad som rapporterats i studier.

Tabell 10. Medianöverlevnad i kontrollarmen som funktion av hasardkvot (HR) om överlevnaden extrapoleras med en lognormalfördelning

HR för OS	Medianöverlevnad (månader)
1	31,74 (referens, det vill säga motsvarar Jemperliarmen)
1,2	29
1,3	22
1,4	21
1,6	17
1,8	15
2,4	11
3,75	6,9

Tabell 11 visar att medianöverlevnaden för patienter som fått KarPak varierar beroende på vilka patienter som studerats, exempelvis hur snabbt patienterna återfaller. KarPak blir främst aktuellt för patienter som återfallit efter längre tid än sex månader. Baserat på detta väljer TLV att variera HR för OS för KarPak så att medianöverlevnaden varierar från 15 till 29 månader.

Tabell 11: Rapporterad överlevnad för patienter som behandlats med karboplatin och paclitaxel (KarPak)

Källa	Population	Medianöverlevnad (månader)
Rubinstein, 2019	20 patienter, återfallsbehandling	27
Lorosso, 2019	108 patienter, stadie III-IV <i>eller</i> återfall	29,9
Mazgani, 2008	31 patienter, återfallsbehandling	
	endometroid histologi	15
	papillär serös histologi	26
Nagao, 2013	262 patienter	N.A.
	återfall <6 månader	11,3
	6 mån ≥ återfall < 12 mån	14,8
	12 mån ≥ återfall < 24 månader	27,8
	återfall ≥ 24 månader	43

De två översta studierna omnämns i aktuellt vårdprogram och de två nedersta har bifogats av företaget.

PLD används framför allt till patienter som återfallit snabbt, inom ett halvår, efter tidigare behandling med KarPak. Medianöverlevnaden för patienter som får PLD i de studier företaget bifogat är betydligt sämre än för de patienter som får KarPak och varierar från 7 till 12 månader. TLV varierar därför HR för OS så att medianöverlevnaden för PLD varierar från 7 till 15 månader.

Det är värt att påminna om att effekten av Jemperli i modellen utgår från hela ITT-populationen vid jämförelse mot såväl KarPak som mot PLD samtidigt som de patienter som får KarPak respektive PLD förväntas skilja sig åt, bland annat genom hur snabbt de återfallit efter tidigare behandling. TLV presenterar därför även en analys då medianöverlevnaden för PLD är 20 månader, enligt expertens skattning.

TLV utgår från en HR för PFS på 0,95 istället för [--], vilket medför att PFS i kontrollarmen blir cirka tio månader i median.

TLV:s bedömning: Gällande val av fördelningsfunktion för extrapolering av överlevnad (OS) bedömer TLV att den statistiska passningen behöver kompletteras med extern validering eftersom data är omogna. Företagets experter har bedömt att fördelningarna generaliserad gamma eller lognormal kan ge rimliga skattningar av överlevnaden och att andelen överlevande efter 20 år bäst motsvaras av lognormalfördelningen. TLVs expert har bedömt att överlevnaden möjligen kan vara överskattad i företagets extrapolering som utgår från generaliserad gamma. TLV bedömer att det är rimligt att extrapolera överlevnaden i Jemperliarmen med en lognormalfördelning, vilket jämfört med en generaliserad gammafördelning ger en lägre andel överlevande på lång sikt.

TLV bedömer att det inte är säkert att effekten av behandlingarna är proportionerlig över tid men att det i avsaknad av direkt jämförande studier ändå är rimligt skatta kontrollarmen relativt Jemperli med en hasardkvot (HR) som är konstant över tid.

TLV bedömer att den relativa effekten är mycket osäker. TLV varierar därför HR för OS (från 1,2 till 1,79 för KarPak och från 1,8 till 3,75 för PLD) och redovisar kostnaden per QALY som ett spann istället för en punktskattning i ett grundscenario.

2.1.6 Hälsorelaterad livskvalitet

De nyttovikter som används har härletts baserat på livskvalitetsskattningar i GARNET-studien, se Tabell 12. I GARNET-studien skattade patienter sin livskvalitet med det cancerspecifika instrumentet EORTC QLQ-C30²⁸ samt med det generiska EQ-5D-5L. Skattade värden har mappats från EQ-5D-5L till EQ-5D-3L²⁹ och transformerats till nyttovikter med hjälp av den

²⁸ The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

²⁹ EuroQol. EQ-5D-5L Crosswalk Index Value Calculator. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>. Published 2019.

brittiska tariffen. Avdrag har även gjorts för biverkningar, så kallade nyttoförluster (utility decrements). Dessa appliceras under den första modellcykeln. Nyttovikterna har också åldersjusterats.³⁰

Tabell 12. Nyttovikter som används i företagets analys

Tillstånd	Nyttovikt	Källa
Progressionsfri	[----]	GARNET-studien
Progredierad	[----]	

Företaget har inkommit med alternativa källor för nyttovikter vilka används i känslighetsanalyser. Nyttovikter som tar hänsyn till patienters skattade livskvalitet i livets slutskede har också härletts med hjälp av regressionsanalys och appliceras i en känslighetsanalys under de fem sista modellcyklerna, vilket motsvarar patientens sista 15 veckor i livet.

TLV:s bedömning: Eftersom studien inte är avslutad och patienter kan tänkas försämrats i sitt mående över tid i takt med att sjukdomen förvärras skulle nyttovikten i den progredierade tillståndet kunna vara överskattad. TLV bedömer ändå att det är en fördel att nyttovikterna för båda tillstånden är hämtade från samma källa och baseras på skattningar från patienter med aktuellt sjukdomstillstånd.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Det är främst kostnaden för Jemperli som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Övriga kostnader som redovisas i detta avsnitt utgör tillsammans en liten del av den totala kostnadsskillnaden.

2.2.1 Kostnader för screening

Aktuellt vårdprogram rekommenderar analys av MMR³¹-protein och MSI³² för samtliga patienter vid återfall. Enhetskostnaden för immunohistokemi (IHC) uppgår till 2 872 kronor per patient och har inkluderats i analysen.

2.2.2 Kostnader för läkemedlet

En sammanfattning av de läkemedelskostnader som används i modellen ges i Tabell 13.

Jemperli ges som en infusion, inledningsvis 500 mg var 3:e vecka och därefter 1000 mg var 6:e vecka. Kostnaden för Jemperli uppgår till 71 101 kronor per modellcykel (tre veckor). Företaget har inte applicerat någon dosreduktion utan antar att alla patienter får rekommenderad dos.

Paklitaxel i kombination med karboplatin (KarPak) respektive doxorubicin ges också som infusion var 3:e vecka. Doseringen baseras på patientens kroppsytta. Baserat på patientkaraktäristika i GARNET-studien³³, rekommenderad dosering och optimering av förpackningar som minimerar kassation, blir kostnaden per modellcykel för KarPak 1 584 kronor och för doxorubicin 475 kronor. Pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) ges som en infusion om 100 mg var fjärde vecka vilket motsvarar en kostnad per modellcykel (3 veckor) på 15 420 kronor.

Behandlingslängden för Jemperli extrapoleras baserat på studiedata (time on treatment, ToT) upp till två år då samtliga återstående patienter antas avsluta behandling, se även tidigare avsnitt. Övriga läkemedel ges under 6 cykler.

³⁰ Nyttovikt=0,9508566+(0,02121216 ×man) – (0,000259×ålder) – (0,000033 ×ålder²), Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010;13(5):509-518

³¹ MMR, Mismatch repair

³² MSI, Mikrosatellitinstabilitet

³³ Patienterna var 160 cm långa och vägde 76 kg vilket motsvarar en kroppsytta på 1,8 m².

Varje infusion är förknippad med en engångskostnad för administration på 5 878 kronor vilken baseras på Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen, 2021 (DT016, läkemedelstillförsel, intravenös).

Tabell 13. Läkemedelskostnader

Läkemedel	Förpackning	Pris	Dosregim dos per patient exklusive och inklusive kassation	Kostnad per cykel (3 veckor)	Referens
Jemperli	500 mg i 10 ml	71 100,50 kr	500 mg var 3:e vecka 1000 mg var 6:e vecka	71 101 kr	Företaget
Karboplatin	150 mg i 15 ml	126,50 kr	400 mg/m ² var 3:e vecka 716 mg, 750 mg	534 kr	Ebewe
	450 mg i 45 ml	281 kr			
Paklitaxel	30 mg i 5 ml	128 kr	175 mg/m ² var 3:e vecka 313 mg, 330 mg	1 051 kr	Accord
	300 mg i 50 ml	923 kr			
Pegylerat liposomalt doxorubicin	20 mg i 10 ml	4 112 kr	100 mg var 4:e vecka	15 420 kr	Janssen- Cilag
doxorubicin	10 mg i 5 ml	67,50 kr	60 mg/m ² var 3:e vecka 107 mg, 110 mg	475 kr	Sandoz
	50 mg i 25 ml	203,50 kr			

2.2.3 Kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling

För patienter som behandlats med Jemperli appliceras en engångskostnad på 13 312 kronor vid progression och för övriga patienter appliceras en engångskostnad på 10 217 kronor vid progression. 46 procent av de som fått Jemperli och 30 procent av de som fått KarPak eller PLD antas få efterföljande behandling med paklitaxel, karboplatin, PLD eller kombinationer av dessa läkemedel.

2.2.4 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdkostnaderna uppskattas till 4 000 kronor per modelncykel (3 veckor) för patienter som behandlas oavsett om de progredierat eller inte. För patienter som inte behandlas uppskattas vårdkostnaderna till 2 585 kronor per modelncykel före progression och till 3 574 kronor efter progression. Vårdkostnaderna utgörs framför allt av vårdbesök hos onkolog, specialistsjuksköterska och sjuksköterska samt bilddiagnostik och labprov. De flesta patienter uppskattas besöka onkolog var fjärde vecka och specialistsjuksköterska var fjärde vecka. Undantaget är patienter som ännu inte progredierat men som inte längre står på behandling, vilka antas besöka läkare i betydligt lägre omfattning.

Den totala kostnaden för hantering av biverkningar uppgår till knappt 640 kronor per patient som får Jemperli och knappt 8 200 kronor per patient som får en annan behandling. I de flesta fall antas biverkningarna hanteras med ett extra vårdbesök. Endast de biverkningar av minst grad 3 som minst 5 procent av patienterna i respektive studie upplevde har inkluderats.

Tabell 14. Vårdkostnader och resursutnyttjande per modellcykel (3 veckor)

Vård/uppföljning	Enhets-kostnad	Frekvens				Källa: Södra Regionvårdsnämnden, 2021
		PFS +/- behandling		PD +/- behandling		
		+	-	+	-	
CT	1 416 kr	0,23				kod 83900, DT thorax och buk utan iv kontrast
Besök hos onkolog	4 754 kr	0,75	-	-	-	Läkarbesök, onkologi, BLÄK01N
Uppföljande besök hos onkolog	2 441 kr	0,75	0,23	0,75	0,75	Läkarbesök, återbesök, onkologi, BLÄK01Å
Specialistsjuksköterska	1 949 kr	0,75	0,75	0,75	0,60	BLÄK01, läkarbesök (kvinnosjukvård)
Sjuksköterska	881 kr	0,23				BSVB01 - besök annan HS personal
Lab/Blodprov	253 kr	0,75	0,23	0,75	0,23	LA000, Besök för provtagning för labanalys (Verksamhetsområde akutsjukvård och internmedicin)
Totalt (per cykel)		3 999 kr	2 585 kr	3 999 kr	3 574 kr	

Förkortningar: PF, progressionsfria, PD, progredierade.

2.2.5 Övriga direkta kostnader

Företaget har antagit en engångskostnad på 78 213 kronor för vård i livets slutskede med hänvisning till TLV:s kunskapsunderlag gällande Yervoy, dnr 200/2013.

2.2.6 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade.

TLV:s diskussion

I företagets grundscenario utgörs den totala kostnadsskillnaden till över 80 procent av Jemperlis läkemedelskostnad och behandlingen antas avslutas efter som mest två år. I produktresumén anges att administrering av dostarlimab ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. I GARNET angavs att patienter skulle behandlas i upp till två år men baserat på en individuell bedömning av sponsor och prövare kunde behandlingen också fortsätta därefter. En tredjedel av patienterna i GARNET behandlades fortfarande vid den senaste databrytpunkten och medianuppföljningstiden var då kortare än två år. Eftersom patienter har möjlighet att behandlas med Jemperli till progression kan antagandet om att patienter behandlas som längst i två år medföra en underskattning av den faktiska läkemedelskostnaden och även av kostnaden per QALY.

TLV:s bedömning: Det är osäkert hur länge patienter kommer att behandlas samtidigt som antaganden om behandlingens längd har stor påverkan på uppskattad kostnad per QALY. TLV väljer att presentera resultat både då behandlingen avslutas efter som längst två år och då behandling pågår till progression. Övriga kostnader och antaganden som rör kostnader har endast en begränsad påverkan på utfallet av analysen och framstår över lag som rimliga.

3 Resultat

I följande avsnitt presenteras först en jämförelse av Jemperli mot KarPak och därefter en jämförelse mot PLD. Kostnaden per vunnen QALY är mycket osäker till följd av omogna överlevnadsdata och indirekta effektjämförelser. TLV presenterar därför ett spann av kostnad per vunnet QALY som beror av vilken skillnad i överlevnad som antas mellan Jemperli och annan behandling.

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY jämfört med KarPak till mellan 800 000 kronor och 2 miljoner kronor om patienter behandlas med Jemperli i som längst två år. Om patienter behandlas till progression uppskattas kostnaden per QALY jämfört med KarPak till mellan 1,9 och 4,7 miljoner kronor. TLV uppskattar kostnaden per QALY jämfört med PLD till mellan 500 000 och 800 000 kronor om behandlingen avslutas efter som längst två år och till mellan 1,2 och 1,8 miljoner kronor om behandling pågår till progression.

Företaget uppskattar kostnaden per vunnet QALY jämfört med PLD till 340 000 kronor och jämfört med KarPak till 540 000 kronor med antagandet om att behandling avslutas efter som längst två år.

Företagets jämförelse med KarPak respektive PLD redovisas i stycke 3.1 och 3.3. TLV:s jämförelse med KarPak respektive PLD redovisas i anslutning till företagets respektive analyser, i stycke 0 och 3.4.

3.1 Företagets jämförelse med KarPak

Företaget anser att PLD är ett mer relevant jämförelsealternativ än KarPak men har även bifogat denna jämförelse mot KarPak.

3.1.1 Antaganden i företagets analys

- Tidshorizonten sätts till 40 år
- PFS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning
- OS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning
- Behandlingstiden (TTD) extrapoleras med en loglogistisk fördelning fram till 2 år
- Effekten av **KarPak** skattas med en konstant hasardkvot (HR) i förhållande till Jemperli
 - HR för OS: [--]
 - HR för PFS: [--]
- Behandling med Jemperli avbryts efter 2 år

3.1.2 Resultat i företagets jämförelse mot KarPak

I jämförelse med KarPak vinner patienter som behandlas med Jemperli 2,74 diskonterade QALY:s och 5,99 odiskonterade levnadsår, se Tabell 15. Kostnadsskillnaden uppgår till 1,5 miljoner kronor och kostnaden per vunnet QALY uppskattas till 540 000 kronor. Medianöverlevnaden uppgår till [--] månader i Jemperliarmen och [--] månader i KarPak-armen.

Tabell 15. Resultat i företagets jämförelse med karboplatin plus paklitaxel (KarPak)

	Jemperli	KarPak	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 263 101 kr	9505 kr	1 253 596 kr
Administrationskostnad	62 353 kr	30 080 kr	32 273 kr
Övriga sjukvårdskostnader	431 595 kr	237 315 kr	194 280 kr
Kostnader, totalt	1 757 050 kr	276 900 kr	1 480 150 kr
Levnadsår (LY), odiskonterade	9,87	3,88	5,99
QALYs, diskonterade	4,79	2,06	2,74
Kostnad per vunnet QALY för Jemperli			540 840 kr

Kostnader och QALYs är diskonterade medan levnadsår är odiskonterade.

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser i jämförelse mot KarPak

Företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mot KarPak redovisas i Tabell 16. I dessa varierar kostnaden per QALY i jämförelsen mot KarPak från 390 000 kronor, då enbart kostnader diskonteras, till 1,5 miljoner kronor om behandlingen inte avslutas efter två år utan fortsätter till progression.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser för Jemperli versus KarPak

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		1 480 149 kr	2,74	540 840 kr
Tidshorisont	20 år	1 441 864 kr	2,33	618 990 kr
	30 år	1 474 576 kr	2,69	547 544 kr
Diskontering	QALY: 0 %	1 480 149 kr	3,82	387 238 kr
	Kostnader: 0 %	1 584 933 kr	2,74	579 128 kr
OS	Gompertzfördelning	1 482 324 kr	2,75	538 978 kr
	Gammafördelning	1 366 556 kr	1,11	1 228 031 kr
	KM-estimat i 6 månader	1 477 464 kr	2,70	547 689 kr
	KM-estimat i 12 månader	1 451 187 kr	2,28	636 869 kr
	KM-estimat i 24 månader	1 388 346 kr	1,31	1 062 672 kr
	HR för OS, scenario 3	1 504 650 kr	3,12	481 956 kr
PFS	Gompertzfördelning	1 479 349 kr	2,82	523 823 kr
	Exponentialfördelning	1 480 969 kr	2,67	555 431 kr
Behandlingslängd	KM-estimat i 6 månader	1 421 932 kr	2,74	519 568 kr
	Inget behandlingsavbrott	4 043 469 kr	2,74	1 477 466 kr

3.2 TLV:s jämförelse med KarPak

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

- PFS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning
- OS extrapoleras med en lognormalfördelning
- Behandlingstiden (TTD) extrapoleras med en generaliserad gammafördelning
 - *antingen* upp till 2 år
 - *eller* till progression, *beroende på vad som anges nedan*
- Effekten av **KarPak** skattas i förhållande till Jemperli med en HR som är konstant över tid
 - HR för OS: 1,3 - varierar från 1,2 till 1,79
 - HR för PFS: 0,95

3.2.2 TLV:s scenarioanalys med KarPak som jämförelsealternativ

Kostnaden per vunnet QALY jämfört med KarPak uppskattas till mellan 800 000 kronor och 2 miljoner kronor om medianöverlevnaden för patienter som får KarPak varierar från 15 månader till 29 månader och patienter behandlas i som längst två år, se Tabell 17. Om patienter behandlas till progression uppskattas kostnaden per QALY jämfört med KarPak till mellan 1,9 och 4,7 miljoner kronor.

I TLV:s analys skattas den progressionsfria överlevnaden i median till 9,66 månader i Jemperliarmen och 10,35 månader i KarPak-armen. Medianöverlevnaden skattas till 31,74 månader i Jemperliarmen medan medianöverlevnaden i KarPak-armen varierar.

Tabell 17: Scenarioanalyser i TLV:s jämförelse mot KarPak, effektskillnaden varierar, behandling avslutas efter som mest två år

HR för OS KarPak vs. Jemperli	Medianöverlevnad med KarPak	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
1,2	29 månader	1 361 375 kr	0,68	2 007 960 kr
1,3	22,08 månader	1 377 266 kr	0,92	1 492 925 kr
1,4	21 månader	1 391 023 kr	1,14	1 225 008 kr
1,6	17 månader	1 413 412 kr	1,48	951 923 kr
1,79	15 månader	1 429 837 kr	1,74	820 228 kr

15 månader motsvarar den medianöverlevnad som sågs för patienter med endometroid histologi i studien av Mazgani. Motsvarande medianöverlevnad för patienter med annan histologi var i samma studie 26 månader. En medianöverlevnad på 27 till 29 månader motsvarar vad som angivits för KarPak i aktuellt vårdprogram. Experten har angivit att 24 månader skulle kunna vara rimligt att vänta sig.

3.2.3 Utgångspunkt för TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelse med KarPak

Som utgångspunkt för övriga känslighetsanalyser, 3.2.4, antas medianöverlevnaden för patienter som får KarPak vara 22 månader, vilket ligger i mitten av intervallet 15 till 29 månader, se även avsnitt 2.1.5. Behandlingen antas pågå som längst i två år. Det nedbrutna resultatet för analysen redovisas i Tabell 18. Patienter som behandlas med Jemperli vinner då 0,92 diskonterade QALY:s. Kostnadsskillnaden uppgår till 1,4 miljoner kronor och kostnaden per vunnet QALY uppskattas till 1,5 miljoner kronor.

Tabell 18. Utgångspunkt för TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelsen mot KarPak (medianöverlevnad på 22 månader i KarPak-armen och behandling i som längst två år)

	Jemperli	KarPak	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 280 839 kr	9 175 kr	1 271 664 kr
Administrationskostnad	63 041 kr	29 035 kr	34 006 kr
Övriga sjukvårdskostnader	332 020 kr	260 424 kr	71 596 kr
Kostnader, totalt	1 675 900 kr	298 634 kr	1 377 266 kr
Levnadsår (LY), odiskonterade	6,21	4,38	1,83
QALYs, diskonterade	3,35	2,43	0,92
Kostnad per vunnet QALY för Jemperli			1 492 925 kr

Kostnader och QALYs är diskonterade medan levnadsår är odiskonterade.

3.2.4 TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelse med KarPak

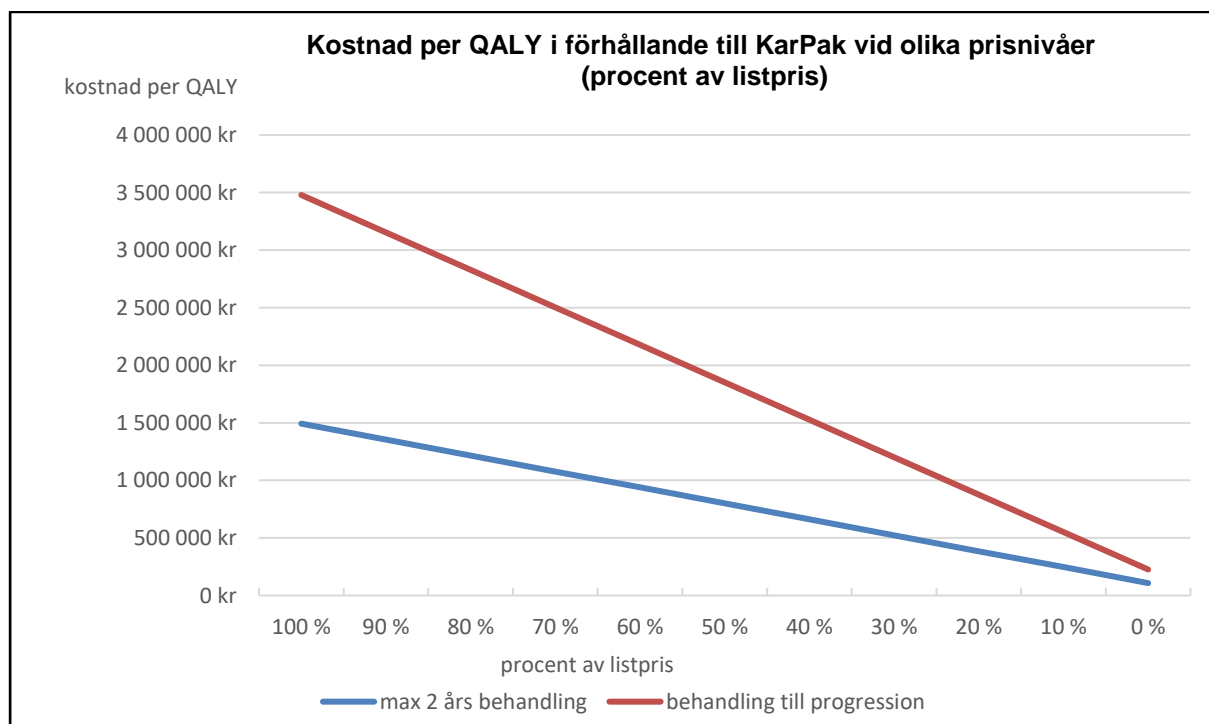
Övriga antaganden av betydelse för kostnaden per QALY har varierats i känslighetsanalyser, se Tabell 19. Om tidshorisonten kortas till 10 år så ökar kostnaden per QALY från 1,5 till 2,5 miljoner kronor. Om patienter behandlas till progression ökar kostnaden per QALY från 1,5 till 3,5 miljoner kronor.

Tabell 19. TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelsen mot KarPak (behandling i som mest två år, medianöverlevnad för KarPak motsvarar 22 månader med lognormalfördelning)

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		1 377 266 kr	0,92	1 492 925 kr
Tidshorisont	10 år	1 346 751 kr	0,55	2 460 373 kr
	20 år	1 366 689 kr	0,81	1 687 829 kr
	30 år	1 375 736 kr	0,91	1 510 786 kr
Diskontering	QALY: 0 %	1 377 266 kr	1,24	1 107 825 kr
	Kostnader: 0 %	1 418 388 kr	0,92	1 537 500 kr
OS (lognormal)	Generaliserad gammafördelning	1 390 970 kr	1,07	1 295 256 kr
	Weibullfördelning	1 351 372 kr	0,54	2 484 793 kr
	Exponential	1 350 332 kr	0,53	2 556 955 kr
	Gompertz	1 389 200 kr	1,05	1 326 507 kr
PFS (generaliserad gamma)	Lognormalfördelning	1 377 692 kr	0,89	1 554 311 kr
	Weibullfördelning	1 377 723 kr		1 549 450 kr
	Exponentialfördelning	1 377 745 kr		1 546 230 kr
PFS HR HR=0,95	PFS HR=1,0	1 377 687 kr	0,93	1 487 830 kr
	PFS HR= [-], företags antagande	1 375 773 kr	0,91	1 506 837 kr
ToT (avbrott vid 2 år)	Behandling till progression	3 209 663 kr	0,92	3 479 201 kr
	60 % avslutar behandling efter 2 år	2 113 139 kr		2 290 594 kr
	80 % avslutar behandling efter 2 år	1 745 795 kr		1 892 401 kr
	90 % avslutar behandling efter 2 år	1 561 574 kr		1 692 710 kr

3.2.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i jämförelsen med KarPak

Figur 14 nedan illustrerar hur kostnaden per QALY relativt KarPak förändras då kostnaden för Jemperli reduceras. Som utgångspunkt för analysen antas medianöverlevnaden för patienter som får KarPak vara 22 månader, vilket ligger i mitten av intervallet 15 till 29 månader (HR för OS antas vara 1,3).



Figur 14. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (procent av listpris), Jemperli jämfört med KarPak

3.2.6 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i bedömningen av kostnaden per QALY är mycket hög. Den uppskattade kostnaden per QALY förändras i stor utsträckning baserat på olika antaganden om överlevnad bortom studiens uppföljningstid, relativ effekt samt behandlingens längd. I analysen antas ett konstant proportionellt förhållande mellan effekten av Jemperli och annan behandling. Som utgångspunkt för effektjämförelsen används medianöverlevnad vilket är ett trubbigt mått på den relativa effekten. Jämförelse av immunterapi och kemoterapi vid andra användningsområden indikerar att effekten inte alltid är proportionerlig³⁴. Antagandet om proportionell effekt skulle därför kunna underskatta skillnaden mellan Jemperli och befintlig terapi vad gäller chans till långtidsöverlevnad för en andel av patienterna. Å andra sidan har TLV inte genomfört scenarioanalyser där risken att dö efter en viss tidpunkt antas vara densamma i båda behandlingsarmarna (det vill säga att HR för OS efter en viss tid sätts till 1, så kallad treatment waning) något som TLV ibland gör för att hantera osäkerhet om långtidseffekt och vilket skulle reducera den totala QALY-vinsten. Att kostnaden per QALY ökar relativt mycket då tidshorisonten kortas till 10 år illustrerar att en betydande del av den totala QALY-vinsten uppkommer på lång sikt.

3.3 Företagets jämförelse med PLD

Företaget anser att jämförelsen mot PLD är mest relevant och denna analys motsvarar därför företagets grundscenario.

3.3.1 Antaganden i företagets jämförelse med PLD

- Effekten av **PLD** skattas med en konstant hasardkvot (HR) i förhållande till Jemperli
 - HR för OS: [--]
 - HR för PFS: [--]

Övriga antaganden är likadana som i jämförelsen mot KarPak.

3.3.2 Resultatet i företagets grundscenario, jämförelsen mot PLD

I företagets analys, Tabell 20, vinner patienter som behandlas med Jemperli 4,45 diskonterade QALY:s och 9,25 odiskonterade levnadsår jämfört med patienter som får PLD. Kostnadsskillnaden uppgår till 1,5 miljoner kronor och kostnaden per vunnet QALY uppskattas till 340 000 kronor. Medianöverlevnaden i Jemperliarmen uppgår till [--] månader och i PLD-armen till [--] månader.

Tabell 20. Resultat i företagets grundscenario jämfört med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD)

	Jemperli	PLD	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 263 101 kr	75 327 kr	1 187 774 kr
Administrationskostnad	62 353 kr	21 254 kr	41 099 kr
Övriga sjukvårdskostnader	431 595 kr	129 103 kr	302 492 kr
Kostnader, totalt	1 757 050 kr	225 684 kr	1 480 149 kr
Levnadsår (LY), odiskonterade	9,87	0,62	9,25
QALYs, diskonterade	4,79	0,34	4,45
Kostnad per vunnet QALY för Jemperli			343 900 kr

Kostnader och QALYs är diskonterade medan levnadsår är odiskonterade.

3.3.3 Företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mot PLD

Företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mot PLD redovisas i Tabell 21. I dessa varierar kostnaden per QALY i jämförelsen mot PLD från 260 000 kronor, då enbart kostnader diskonteras, till 920 000 kronor om behandlingen inte avslutas efter två år utan fortsätter till progression.

³⁴ Ferrara R, Pilotto S, Caccese M, Grizzi G, Sperduti I, Giannarelli D, Milella M, Besse B, Tortora G, Bria E. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13):S1564-S1580. doi: 10.21037/jtd.2018.01.131

Tabell 21. Företagets känslighetsanalyser för Jemperli versus PLD

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		1 531 366 kr	4,45	343 900 kr
Tidshorisont	20 år	1 479 672 kr	3,90	379 262 kr
	30 år	1 523 899 kr	4,39	346 799 kr
Diskontering	QALY: 0 %	1 531 366 kr	6,00	255 292 kr
	Kostnader: 0 %	1 675 018 kr	4,45	376 160 kr
OS	Gompertzfördelning	1 558 040 kr	4,73	329 668 kr
	Gammafördelning	1 353 283 kr	1,81	747 627 kr
	KM-estimat i 6 månader	1 527 677 kr	4,41	346 790 kr
	KM-estimat i 12 månader	1 521 243 kr	4,30	354 171 kr
	KM-estimat i 24 månader	1 497 435 kr	3,92	382 347 kr
	HR för OS, scenario 1	[-----]	[---]	[-----]
HR för OS, scenario 3	[-----]	[---]	[-----]	
PFS	Gompertzfördelning	1 530 566 kr	4,54	337 133 kr
	Exponentialfördelning	1 532 658 kr	4,32	355 022 kr
Behandlingslängd	KM-estimat i 6 månader	1 472 385 kr	4,45	330 655 kr
	Inget behandlingsavbrott	4 094 685 kr	4,45	919 547 kr

3.4 TLV:s jämförelse med PLD

3.4.1 Antaganden i TLV:s jämförelse med PLD

Medianöverlevnaden för patienter som får PLD antas vara 11 månader och variera från cirka 7 till 15 månader. Det motsvarar en HR för OS för PLD i förhållande till Jemperli på 2,4 (1,8 till 3,75). Övriga antaganden är desamma som i jämförelsen mot KarPak.

- Effekten av **PLD** skattas med en konstant HR i förhållande till Jemperli
 - HR för OS: 2,4 - varierar från 1,8 till 3,75

3.4.2 TLV:s scenarioanalys med PLD som jämförelsealternativ

Kostnaden per vunnet QALY jämfört med PLD uppskattas till mellan 500 000 kronor och 800 000 kronor om behandlingen avslutas efter som mest två år och medianöverlevnaden för patienter som får PLD varierar från 7 månader till 15 månader, se Tabell 22, nedan. Om behandling pågår till progression uppskattas kostnaden per QALY jämfört med PLD till mellan 1,2 och 1,8 miljoner kronor då medianöverlevnaden för PLD varierar på motsvarande sätt, från 7 till 15 månader.

Om patienter som får PLD istället lever i 20 månader i median, i enlighet med expertens skattning, uppgår kostnaden per QALY till 1,1 miljoner kronor vid behandling i som mest två år och till 2,7 miljoner kronor vid behandling till progression.

Tabell 22. Scenarioanalyser i TLV:s jämförelse mot PLD, effektskillnaden varierar (och behandling med Jemperli pågår som mest i två år)

HR för OS PLD vs. Jemperli	Medianöverlevnad med PLD	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
1,42	20,01 månader	1 332 805 kr	1,17	1 134 537 kr
1,8	15,18 månader	1 369 853 kr	1,76	780 446 kr
2,4	11,04 månader	1 377 266 kr	2,27	616 587 kr
3,75	6,9 månader	1 432 775 kr	2,77	517 732 kr

En medianöverlevnad på 7 månader motsvarar vad som sågs i studien av Julius medan en medianöverlevnad på 11 månader överensstämmer med ZoptEC (där median var 11,3 månader). I den tredje studie företaget bifogat, McMeekin, var medianöverlevnaden 12,3 månader. Experten har angivit att 20 månader skulle kunna vara rimligt att förvänta sig.

3.4.3 Utgångspunkt för TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelse med PLD

Som utgångspunkt för övriga känslighetsanalyser, 3.4.4, antas behandlingen avslutas efter som mest två år och medianöverlevnaden för patienter som får PLD vara 11 månader, vilket ligger i mitten av intervallet 7 till 15 månader, se även avsnitt 2.1.5. Det nedbrutna resultatet för den analysen redovisas i Tabell 23. I jämförelse mot PLD vinner patienter som behandlas med Jemperli 2,27 diskonterade QALY:s. Kostnadsskillnaden uppgår till 1,4 miljoner kronor och kostnaden per vunnet QALY uppskattas till 620 000 kronor.

Tabell 23. Utgångspunkt för TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelsen mot PLD (medianöverlevnaden i PLD-armen antas vara 11 månader och behandling med Jemperli pågå som mest två år)

	Jemperli	PLD	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 280 839 kr	77 178 kr	1 271 664 kr
Administrationskostnad	63 041 kr	21 776 kr	41 265 kr
Övriga sjukvårdskostnader	332 020 kr	174 510 kr	157 510 kr
Kostnader, totalt	1 675 900 kr	273 464 kr	1 402 436 kr
Levnadsår (LY), odiskonterade	6,21	1,78	4,43
QALYs, diskonterade	3,35	1,08	2,27
Kostnad per vunnet QALY för Jemperli			616 587 kr

Kostnader och QALYs är diskonterade medan levnadsår är odiskonterade.

3.4.4 TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelsen med PLD

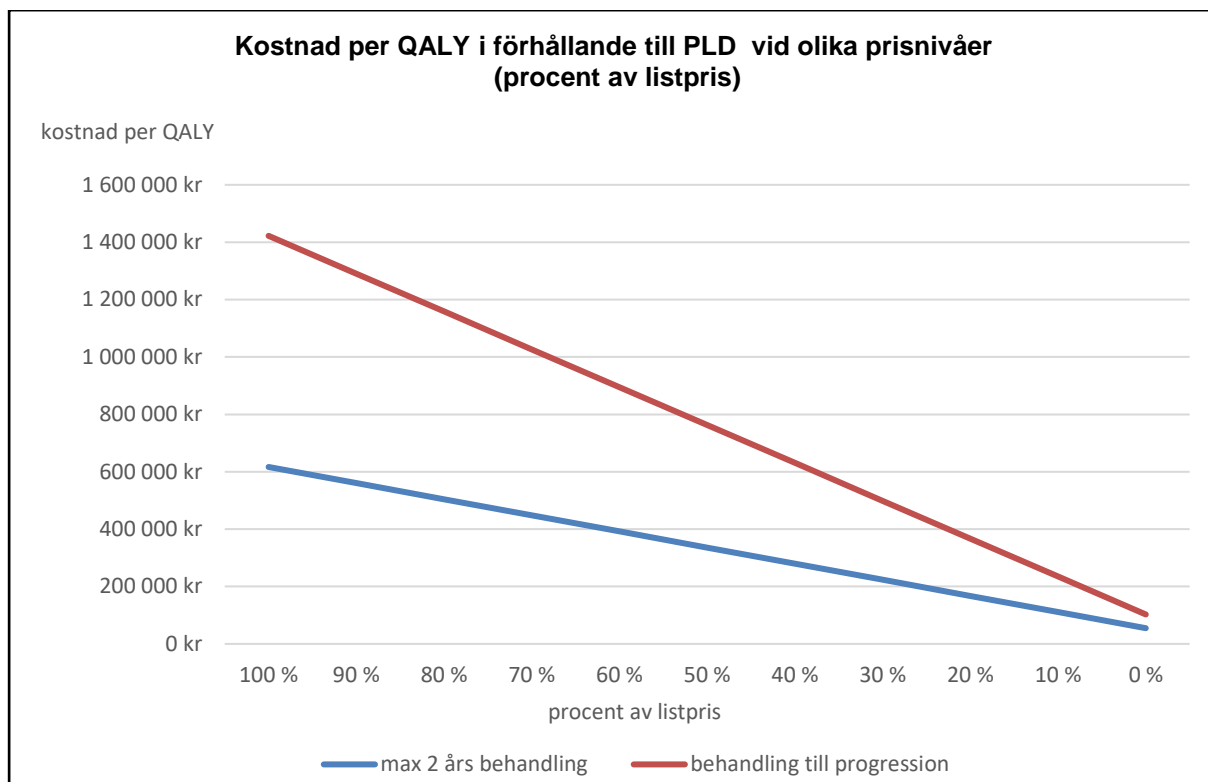
Övriga antaganden av betydelse för kostnaden per QALY har varierats i känslighetsanalyser, se Tabell 24. Om tidshorisonten kortas till 10 år så ökar kostnaden per QALY till 890 000 kronor. Beroende på vilken fördelningsfunktion som används för att skatta överlevnaden varierar kostnaden per QALY från 460 000 kronor till 1,1 miljoner kronor. Om patienter behandlas till progression ökar kostnaden per QALY till 1,4 miljoner kronor.

Tabell 24. TLV:s övriga känslighetsanalyser i jämförelsen mot PLD

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser		1 402 436 kr	2,27	616 587 kr
Tidshorisont	10 år	1 339 377 kr	1,51	886 402 kr
Diskontering	QALY: 0 %	1 402 436 kr	2,96	473 225 kr
	Kostnader: 0 %	1 474 523 kr	2,27	648 281 kr
OS (lognormal)	Generaliserad gammafördelning	1 465 662 kr	3,14	466 108 kr
	Weibullfördelning	1 338 381 kr	1,31	1 021 129 kr
	Exponential	1 335 883 kr	1,27	1 050 250 kr
	Gompertz	1 470 538 kr	3,20	459 782 kr
ToT	Behandling till progression	3 234 833 kr	2,27	1 422 209 kr

3.4.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i jämförelsen med PLD

Figur 15 nedan illustrerar hur kostnaden per QALY relativt PLD förändras om läkemedelskostnaden av Jemperli förändras. Som utgångspunkt antas medianöverlevnaden för patienter som får PLD vara 11 månader, vilket ligger i mitten av intervallet 7 till 15 månader (HR för OS antas vara 2,4).



Figur 15. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (procent av listpris), Jemperli jämfört med PLD

3.4.6 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i bedömningen av kostnaden per QALY är mycket hög i såväl jämförelsen mot KarPak som PLD. Kostnaden per QALY i jämförelse med PLD är genomgående lägre än i jämförelsen med KarPak. Detta beror på att överlevnaden för patienter som får PLD antas vara sämre än för patienter som får KarPak. PLD blir främst aktuellt för patienter som återfaller snabbt efter tidigare behandling med KarPak eller som tidigare behandlats med KarPak i två behandlingslinjer. Studiedata från GARNET är inte uppdelat efter hur snabbt patienter återfallit efter tidigare behandling. Data är inte heller uppdelat efter hur många tidigare behandlingslinjer patienter genomgått. Det innebär att överlevnaden för patienter som får Jemperli kan vara överskattad i jämförelsen mot PLD. Om även patienter som får Jemperli har sämre chans till överlevnad vid återfall inom sex månader eller efter två tidigare linjers behandling med KarPak jämfört med vad data som baseras på hela ITT-populationen i GARNET visar, eller omvänt om patienter som får PLD också har chans till bättre överlevnad, blir kostnaden per QALY högre. Exempelvis uppgår kostnaden per QALY till 1,1 miljoner om medianöverlevnaden i PLD-armen antas vara 20 månader och behandling pågår i upp till två år och till 2,7 miljoner kronor om behandling pågår till progression.

3.5 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-] patienter kan komma att behandlas år 2025 till en läkemedelskostnad motsvarande [-] miljoner kronor. Beräkningen baseras på uppskattningen att [-] patienter med dMMR/MSI-H som behandlats med platinakemoterapi återinsjuknar varje år varav [-] får Jemperli. Baserat på företagets pris om 71 101 kronor per förpackning, vilket motsvarar 3 veckors behandling, uppgår den dagliga läkemedelskostnaden till 3 385,75 kronor. Företaget antar att en patient behandlas i [-] cykler, om vardera 3 veckor, till en total kostnad per patient på [-] kronor. [-] cykler motsvarar [-] veckor eller [-] månaders behandling.

TLV:s bedömning: Median PFS hos de 72 patienter som följts längst i GARNET var cirka [-] månader samtidigt som uppföljningstiden i studien var [-]. Om patienter behandlades i [-] istället för [-] skulle kostnaden bli cirka [-] miljoner kronor istället för [-] miljoner kronor. Det är osäkert hur många patienter som kan komma att behandlas samtidigt som behandlingens längden är osäker vilket innebär att den totala kostnaden kan vara såväl under- som överskattad.

3.6 Samlad bedömning av resultaten

Effekten av Jemperli (dostarlimab) har studerats i den enkelarmade fas I/II-studien GARNET där primära utfallsmått var bekräftad svarsfrekvens (ORR) och svarsduration (DOR). Median total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) ingick som sekundära utfallsmått. Vid en medianuppföljning på 19 månader var ORR 44 procent. Median DOR, median PFS och median OS hade inte uppnåtts. Enligt EMA är tumörsvaret i GARNET långt över vad som tidigare observerats baserat på tillgänglig litteratur med befintliga behandlingsalternativ. En fas III-studie där dostarlimab jämförs mot en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak) pågår.

Enligt aktuellt vårdprogram rekommenderas KarPak i såväl första som andra linjen om det gått minst sex månader mellan behandlingarna. Pegylerat doxorubicin (PLD) kan bli aktuellt för patienter som återfaller inom sex månader. TLV bedömer därför att både KarPak och PLD är relevanta jämförelsealternativ.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Jemperli jämförs mot PLD, KarPak samt ytterligare behandlingsalternativ som paklitaxel i monoterapi. Modellen utgår från tre hälsostadier, progressionsfri, progredierad och död. Tiden i respektive tillstånd för patienter som får Jemperli skattas med hjälp av Kaplan-Meier-estimat från GARNET-studien som extrapoleras över hela modellens tidshorisont, 40 år. I avsaknad av direkt jämförande studier skattas effekten av KarPak respektive PLD i förhållande till Jemperliarmen med en konstant hasardkvot (HR) för PFS respektive OS.

Osäkerheten i resultaten är mycket hög. Det råder stor osäkerhet om Jemperlis effekt på såväl kort som lång sikt, då studiens uppföljningstid är kort och varken median PFS eller median OS har uppnåtts. Jemperlis effekt i förhållande till befintliga behandlingsalternativ är också mycket osäker eftersom jämförelsearm saknas i GARNET och det kliniska underlaget för såväl KarPak som PLD är begränsat. Scenarioanalyser har genomförts av såväl företaget som TLV för att belysa hur olika antaganden inverkar på kostnaden per QALY.

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY jämfört med KarPak till mellan 800 000 kronor och 2 miljoner kronor när effektskillnaden varierar och patienter behandlas med Jemperli i som mest två år. Om patienter behandlas till progression uppskattas kostnaden per QALY jämfört med KarPak istället till mellan 1,9 och 4,7 miljoner kronor när effektskillnaden varierar.

TLV uppskattar kostnaden per QALY jämfört med PLD till mellan 500 000 och 800 000 kronor om behandlingen avslutas efter som mest två år och till mellan 1,2 och 1,8 miljoner kronor om behandling pågår till progression.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Jemperli utreds av NICE³⁵ och SMC³⁶ där publicering väntas 26 januari³⁷ respektive 7 mars 2022.³⁸ Norska SLV³⁹ har uttryckt att det finns svårigheter att bedöma relativ effekt och kostnadseffektivitet och de har därför valt att gå vidare med en förenklad metodutvärdering av effekt och säkerhet vilket beslutades av Bestillerforum 27 september 2021.⁴⁰

Medicinrådet i Danmark rekommenderar inte Jemperli.⁴¹ För patienter som återfaller efter mer än sex månader anses det inte visat att Jemperli är mer effektivt än KarPak (värdet kan inte kategoriseras). För KarPak uppskattas en medianöverlevnad på 21 månader (13 till 48 månader) och en median PFS på tio månader (5,5 till 13 månader) baserat på en poolad analys av fem studier. I den hälsoekonomiska analysen utgår Medicinrådet initialt från en HR för PFS på 2,72 och en HR för OS på 1,79 för KarPak i förhållande till Jemperli. OS extrapoleras med en lognormalfördelning. Medicinrådet presenterar även en kostnadsminimeringsanalys där effekten för Jemperli och KarPak antas vara densamma, det vill säga HR för PFS respektive OS sätts till 1. För patienter som återfaller inom sex månader bedömer Medicinrådet att Jemperli sannolikt är mer effektivt och mindre biverkningsstungt än PLD. Baserat på den okontrollerade studien och den korta uppföljningstiden bedömer Medicinrådet att det inte går att kvantifiera hur stor effekten av Jemperli är.

³⁵ NICE, National Institute for Health and Care Excellence

³⁶ SMC, Scottish Medicines Consortium.

³⁷ NICE, Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency, ID3802. Available: www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670

³⁸ Scottish Medicines Consortium, SMC. Dostarlimab (Jemperli). 2404. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/>

³⁹ SLV, Statens legemiddelverk

⁴⁰ Statens legemiddelverk, SLV. Dostarlimab, GYNEKOLOGISK KREFT - Behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft, ID2020_86. Available: <https://nyemetoder.no/metoder/dostarlimab>

⁴¹ Medicinrådet, Recidiverende avanceret livmoderkræft med dMMR/MSI-high efter progression på platin-baseret kemoterapi. Available: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/dostarlimab-jemperli-livmoderkræft>

5 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram, Livmoderkroppscancer," 2021-06-15 version 2.0.
- [2] K. H. Lu, M. Dinh, W. Kohlmann, P. Watson, J. Green, S. Syngal, et al. "Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome," *Obstet Gynecol.* vol. 105, pp. 569-574, 2005.
- [3] P. Watson, H. F. A. Vasen, J. P. Mecklin, I. Bernstein, M. Aarnio, H. J. Jarvinen, et al. "The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome," *Int J Cancer.* vol. 123, pp. 444-449, 2008.
- [4] S. Nagao, S. Nishio, H. Michimae, H. Tanabe, S. Okada, T. Otsuki, et al., "Applicability of the concept of platinum sensitivity to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study," *Gynec Oncol.* vol. 131, pp. 567-573, 2013.
- [5] M. Rubinstein, D. Halpenny, V. Makker, R.N. Grisham, C. Aghajanian, K. Cadoo. "Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience," *Gynecol Oncol Rep.* vol. 28, pp. 120-123, 2019.
- [6] F. M. Muggia, J. A. Blessing, J. Sorosky, G. C. Reid. "Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study," *J Clin Oncol.* vol. 20, pp. 2360-2364, 2002.
- [7] A. Oaknin, A. V. Tinker, L. Gilbert, V. Samouëlian, C. Matthews, J. Brown, et al. "Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer," *JAMA Oncol.* vol. 6, pp. 1-7, 2020.
- [8] N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann et al. "ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol.* vol. 27, pp. 16-41, 2016.
- [9] M. Mazgani, N. Le, P. J. Hoskins. "Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience," *Gynecol Oncol.* vol. 111, pp. 474-477, 2008.
- [10] J. M. Julius, J. L. Tanyi, G. M. Nogueras-Gonzalez, J. L. Watkins, R. L. Coleman, J. K. Wolf, et al. "Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer," *Int J Gynecol Cancer,* vol. 23, pp. 348-354, 2013.
- [11] S. McMeekin, D. Dizon, J. Barter, G. Scambia, L. Manzyuk, A. Lisyanskaya et al. "Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer," *Gynecol Oncol.* vol. 138, pp. 18-23, 2015.
- [12] ClinicalTrials.gov. Zoptarelin doxorubicin (AEZS 108) as second line therapy for endometrial cancer (ZoptEC). (2021-11-16) Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155>
- [13] Ferrara R, Pilotto S, Caccese M, Grizzi G, Sperduti I, Giannarelli D, Milella M, Besse B, Tortora G, Bria E. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13): S1564-S1580. doi: 10.21037/jtd.2018.01.131
- [14] National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency, ID3802. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670>
- [15] Scottish Medicines Consortium, SMC. Dostarlimab (Jemperli). 2404. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/>
- [16] Statens legemiddelverk (SLV). Dostarlimab, GYNEKOLOGISK KREFT - Behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft, ID2020_86. Available: <https://nyemetoder.no/metoder/dostarlimab>

- [17] Medicinrådet. Recidiverende avanceret livmoderkræft med dMMR/MSI-high efter progression på platin-baseret kemoterapi. Available: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/dostarlimab-jemperli-livmoderkraeft>