

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC
Virkestoffnavn:
Dostarlimab
Handelsnavn:
NA
Legemiddelform:
Infusjonsvæske
MT-søker/innehaver:
GlaxoSmithKline

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Gynekologisk kreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dostarlimab er forventet brukt som behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft. Endometriekreft utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft. Livmorkreft forekommer som genetisk form og sporadisk form med ukjent etiologi. Det første symptomet er ofte postmenopausal blødning (blødning etter at menstruasjon har opphørt) (3). Risikofaktorer for å utvikle livmorkreft er langvarig, økt (endogen/eksogen) ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling (tamoxifen) (4, 5).

I 2018 fikk 797 kvinner livmorkreft i Norge (6), hvilket utgjør den 4. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge (3). Sykdommen rammer i hovedsak eldre kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år. Kreftformen forekommer også hos premenopausale kvinner. (4, 5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020 (4). Behandlingen av livmorkreft avhenger av sykdomsutbredelse og type kreftceller. Primær behandlingsform ved livmorkreft er kirurgi. Hovedbehandlingen vil ofte være fjerning av livmor, der man samtidig fjerner eggstokker. Fjerning av forstørrede lymfeknuter (over 1 cm) i bekkenet og paraaortalt kan også bli aktuelt. Strålebehandling er aktuelt i noen tilfeller. Kjemoterapi kan også gis som adjuvant behandling etter operasjonen, og er særlig aktuell for høyrisikopasienter. Celletype, utbredelsen av svulsten og hvor dypt inn i livmorveggen den har vokst, avgjør om adjuvant behandling er nødvendig. Adjuvant behandling vil vanligvis være carboplatin og paclitaxel. Dette gis hver 3. uke, totalt 6 sykluser. Det gjøres avsluttende evaluering etter 6 kurer (4).

Virkningsmekanisme

Dostarlimab er et monoklonalt antistoff som binder med høy affinitet til PD-1-reseptorer (programmed death receptor 1) på T-celler. Dette hindrer interaksjon mellom PD1 og PD-L1/PD-L2 (programmed death receptor ligands) på kreftcellene som ellers ville ført til inaktivering av T-celler. Svulster med dMMR/MSI-H har økt mutasjonsgrad, noe som gjør disse svulstene mer sannsynlig til å svare på anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter \geq 18 år med gjenvendende eller faste svulster av dMMR/MSI-H endometriekreft med progresjon etter platinumholdig behandling, som har mottatt maks 2 linjer av antikreftbehandling for gjenvendende eller avansert (Stadium \geq IIIB) sykdom Estimert N = 740	Dostarlimab 500 mg Q3W syklus 1-4, deretter 1000 mg Q6W påfølgende sykluser, til progresjon	-	ORR by RECIST version 1.1; DOR	NCT02715284 (GARNET, Cohort A1 dMMR/MSI-H) , Fase I	Estimert ferdig 30. November, 2023
Kvinner \geq 18 år med histologisk eller cytologisk påvist livmorkreft med tilbakevendende eller avansert sykdom Estimert N = 470	<u>Syklus 1-6 (hver syklus er 21 dager):</u> dostarlimab 500 mg iv infusjon 30 min + carboplatin 5 mg/ml/min og paclitaxel 175 mg/m ² som 30 minutters infusjon hver 3. uke. <u>Syklus 7 inntil sykdomsprogresjon, toksisitet, tilbaketrekking av samtykke, etterforskerens avgjørelse eller død:</u> dostarlimab 1000 mg hver 6. uke	Tilsvarende regime med dostarlimab-placebo + carboplatin og paclitaxel	PFS	NCT03981796 (RUBY) , Fase III	Estimated Primary Completion Date: October 11, 2021 Estimated Study Completion Date: March 4, 2024

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 June 2020 [Publisert 19. juni 2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf.
2. Specialist Pharmacy Service, NHS. Dostarlimab. [Oppdatert 11. juni 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dostarlimab/>.
3. Kreftlex. Institutt for kreftgenetikk og informatikk. Livmorkreft. Hentet fra: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. [Utgitt: 20. mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
5. Gynkreftforeningen. Livmorkreft. Hentet fra: <https://www.gynkreftforeningen.no/livmor/>.
6. Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway. Cancer in Norway 2018. [Publisert 23. oktober 2019]. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
7. GlaxoSmithKline. Dostarlimab. [Publisert April 2020]. Hentet fra: https://us.gsk.com/media/5875/dostarlimab-infographic_approved-0422.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden