



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024023811

Datum 10 juli 2024  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel dostarlimab (Jemperli®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. N. Stam  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024023811

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom (EC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van dostarlimab in de pakketsluiting voor dure geneesmiddelen.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Geregistreerde indicatie

Dostarlimab (Jemperli®) is geïndiceerd in combinatie met carboplatine en paclitaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd EC die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Achtergrond

EC is een vorm van baarmoederkanker. Hierbij ontwikkelt de kanker zich in de binnenste slijmvlieslaag van de baarmoeder, oftewel het endometrium. Dostarlimab is een vorm van immunotherapie, een zogenaamde PD-1-remmer, en zorgt ervoor dat het eigen afweersysteem kankercellen beter kan bestrijden. In Nederland bestaat de standaardbehandeling van gevorderd of gerecidiveerd EC uit carboplatine en paclitaxel.

Claim registratiehouder

Dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie heeft als behandeling bij patiënten dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling met carboplatine en paclitaxel.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC op te nemen in het basispakket.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat dostarlimab in combinatie met

platinabevattende chemotherapie bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met carboplatine en paclitaxel. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat dit een kosteneffectieve behandeling betreft.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024

**Onze referentie**  
2024023811

Dostarlimab is een PD-1-remmer. Recent heeft het Zorginstituut onderzoek gedaan naar aanvullende informatie om het wel of niet voortzetten van de prijsarrangementen van de PD-(L)1-remmers te motiveren. Het Zorginstituut adviseert om bij de prijsonderhandelingen van dostarlimab ook rekening te houden met de uitgangspunten van het advies omtrent financiële arrangementen voor de andere PD-(L)1-remmers.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze appraisal resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

## **Achtergrond**

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Dostarlimab is voor de genoemde indicatie onderzocht in de RUBY studie. De toevoeging van dostarlimab aan behandeling met paclitaxel en carboplatin resulteerde bij een mediane follow-up van 24,8 maanden in een klinisch relevant effect op de algehele overleving (OS; hazard ratio (HR): 0,30; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,13-0,70). Gezien de immaturiteit van de data is het niet mogelijk de absolute overlevingswinst te bepalen. Na 2 jaar was 83,3% van de patiënten in de dostarlimab-arm en 58,7% van de patiënten in de controle-arm nog in leven. De registratiehouder heeft een klinisch studierapport

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

aangeleverd met langere follow-up data die het effect van dostarlimab op OS onderschrijven. De kwaliteit van leven lijkt verder behouden in beide behandelarmen, ondanks dat dostarlimab waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten. Behandeling met dostarlimab gaat vooral gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024

**Onze referentie**  
2024023811

Op basis van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er is sprake van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met carboplatine en paclitaxel.

#### *Kosteneffectiviteit*

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) die de registratiehouder heeft berekend is €32.928 per gewonnen *quality-adjusted life year* (QALY). Het Zorginstituut is echter van mening dat de meest realistische ICER zich zal bevinden tussen de €46.278/QALY en €70.867/QALY, waarbij rekening wordt gehouden met afname van het behandelingseffect over de tijd (*treatment waning*). Bij een maximale referentiewaarde van €80.000 concludeert het Zorginstituut dat dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie een kosteneffectieve behandeling betreft bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na markintroductie 140 patiënten voor genoemde indicatie worden behandeld met dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie. De totale kosten per patiënt per jaar voor dostarlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel komen uit op €170.100 bij een gemiddelde behandelduur van ongeveer 87 weken. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €19,1 miljoen in het derde jaar. Hierbij wordt uitgegaan van volledige substitutie van behandeling met carboplatine en paclitaxel alleen.

#### *Prijsarrangementen PD(L)1-remmers*

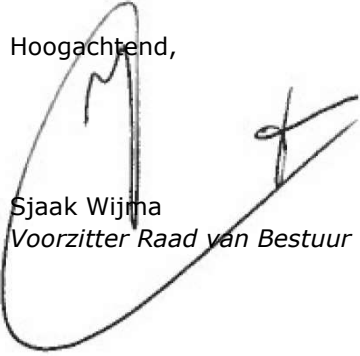
Voor de reeds beschikbare PD-(L)1-remmers heeft het Zorginstituut in 2023 geadviseerd om, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten door de uitbreiding naar eerdere behandelingslijnen en de uitbreiding met een groot aantal geregistreerde indicaties en middelen, per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af te sluiten<sup>6</sup>. Het is de verwachting dat er nog meer indicatieuitbreidingen van dostarlimab zullen volgen. Voortbordurend op het eerdere advies rondom de PD-(L)1-remmers, adviseert het Zorginstituut om ook voor dostarlimab, ondanks de kosteneffectieve inzet bij de genoemde indicatie, een financieel arrangement af te sluiten.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De

<sup>6</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/01/30/advies-pd-l1-remmers-voor-de-behandeling-van-kanker>

beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'S' followed by a cross-like mark.

Sjaak Wijna  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024

**Onze referentie**  
2024023811



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport Dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | Juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023017572
Volgnummer	2024009719
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. (Noraly) Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>12</b>
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	21
3.5	Ervaring	21
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	22
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>23</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	23
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>24</b>
5.1	Oud advies	24
5.2	Nieuw advies	24
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>25</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>27</b>
	<b>Bijlage 4: Baseline tabel</b>	<b>28</b>
	<b>Bijlage 5: Beoordeling risico op bias</b>	<b>30</b>
	<b>Bijlage 6: GRADE evidence profiel</b>	<b>31</b>





# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
EC	Endometriumcarcinoom
OS	Algehele overleving
PFS	Progressievrije overleving
dMMR	Mismatch-reparatiedeficiënt
MSI-H	Microsatellietinstabiliteit-hoog
IHC	Immunohistochemie
PCR	Polymerasekettingreactie
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
PD-1	programmed cell death protein-1
mAb	Monoklonaal antilichaam
IgG4	Immunoglobuline G4
CHO	Ovariumcellen van de Chinese hamster
CieBOM	Commissie BOM
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
POLE	Polymerase epsilon
NSMP	No specific molecular profile
LVSI	Lymfangio-invasieve groei
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
BICR	Geblindeerde onafhankelijke centrale review
ORR	Objectieve responsrate

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom (EC). Dostarlimab is daarbij vergeleken met placebo, beide in combinatie met platinabevattende chemotherapie, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met primaire geavanceerde stadium III/IV of terugkerend EC is onderzocht in de fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde RUBY studie. Dostarlimab is hierbij gedurende 6 cycli in combinatie met carboplatine en paclitaxel toegediend en daarna als monotherapie gedurende maximaal 3 jaar.

Uit de gepubliceerde resultaten blijkt dat dostarlimab waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de overleving (gemeten met OS) vergeleken met placebo in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC (HR 0,30; 95% BI: 0,13 – 0,70;  $p=0,0016$ ). Ondanks dat de studie een mediane follow-up van ~2 jaar heeft behaald, is de mediane overleving in de afzonderlijke behandelarmen nog niet behaald. Hierdoor kan er nog geen absoluut verschil in mediane overleving tussen de behandelarmen worden bepaald. Er wordt op basis van de Kaplan Meijer curves geschat dat 83,3% van de patiënten in de dostarlimab-arm en 58,7% van de patiënten in de placebo-arm nog in leven is na 2 jaar. Het effect van dostarlimab wordt bevestigd door de resultaten van de tweede interimanalyse, welke nog niet zijn gepubliceerd, maar zijn aangeleverd in de vorm van een *clinical study* report. Hieruit blijkt een HR voor OS van 0,32 (95% BI: 0,17 – 0,63;  $p=0,0002$ ; datamaturiteit: 40%). Verder zijn er geen aanwijzingen dat dostarlimab resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 global score) bij deze patiëntenpopulatie.

Behandeling met dostarlimab gaat vooral gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwijnen na het starten van passende medische behandeling of stopzetting van dostarlimab. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn rash, rash maculo-papulair, hypothyroïdie, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, pyrexie en droge huid. Behandeling met dostarlimab resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en waarschijnlijk ook in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC.

De maximale behandelduur van dostarlimab is vastgesteld op 3 jaar, omdat de meeste EC- recidieven binnen 3 jaar optreden. Het aantal patiënten wat 3 jaar met dostarlimab is behandeld, is echter nog zeer beperkt.

Dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er is sprake van een meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met carboplatine en paclitaxel.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 juni 2024.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **Stofnaam: dostarlimab (Jemperli®), oplossing voor infusie**

*Geregistreerde indicatie:* Dostarlimab is geïndiceerd in combinatie met carboplatine en paclitaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H), primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom (EC) die in aanmerking komen voor systemische behandeling.<sup>[1]</sup>

*Claim van de registratiehouder:* Dostarlimab, in combinatie met platinabevattende chemotherapie, heeft als behandeling bij patiënten dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling, bestaande uit chemotherapie (carboplatine + paclitaxel).

*Doseringsadvies:* De aanbevolen dosis is 500 mg dostarlimab elke 3 weken in combinatie met carboplatine en paclitaxel elke 3 weken voor 6 cycli, gevolgd door 1000 mg dostarlimab als monotherapie elke 6 weken voor alle cycli daarna. De toediening van dostarlimab moet voortgezet worden volgens het aanbevolen schema tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, of gedurende maximaal 3 jaar.

Een dosisverlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of stopzetting van de toediening kan nodig zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring in de behandeling van kanker. De identificatie van de dMMR/MSI-H-tumorstatus moet plaatsvinden aan de hand van een gevalideerde testmethode zoals immunohistochemie (IHC), polymerasekettingreactie (PCR) of *next-generation sequencing* (NGS).<sup>[1]</sup>

*Samenstelling:* Een injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 500 mg dostarlimab. Iedere ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg dostarlimab.<sup>[1]</sup>

*Werkingsmechanisme:* Dostarlimab is een gehumaniseerd, monokonaal anti-programmed cell death protein-1 (PD-1)-antilichaam (mAb) van het type immunoglobuline G4 (IgG4), geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Door binding van dostarlimab aan PD-1-receptoren en de interacties blokkeert van binding met zijn liganden PD-L1 en PD-L2. De remming van de door de PD-1-route gemedieerde immuunrespons leidt tot remming van de T-celfunctie, zoals proliferatie, cytokineproductie en cytotoxische activiteit. Dostarlimab versterkt T-celresponsen, waaronder immuunresponsen tegen de tumor door de binding van PD-1 aan PD-L1 en PD-L2 te blokkeren. In syngene tumormodellen bij muizen leidde het blokkeren van PD-1-activiteit tot verminderde tumorgroei.<sup>[2, 1]</sup>

*Bijzonderheden:* Dostarlimab is al in 2021 geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H, gerecidiveerd of gevorderd EC met ziekteprogressie tijdens of na een eerdere platinabevattende

---

behandeling.<sup>[3]</sup> Deze registratie was gebaseerd op een enkelarmige fase-1 GARNET-studie. De commissie BOM (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft in 2023 geconcludeerd dat deze GARNET-studie niet inhoudelijk beoordeeld kan worden op basis van PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies, vanwege het ontbreken van een controlegroep bij een niet-zeldzame indicatie.<sup>[4]</sup> Dostarlimab voor deze tweedelijnsindicatie betreft dan ook geen vergoede zorg.

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Baarmoederkanker ontwikkelt zich doorgaans uit de binnenste slijmvlieslaag van de baarmoeder, ofwel het endometrium. Endometriumcarcinoom (EC) is de meest voorkomende gynaecologische tumor in westerse landen.<sup>[5, 6]</sup>

#### Classificering

Voorheen werden ECs onderverdeeld in twee verschillende types<sup>[7, 6]</sup>:

- Type 1 EC: endometrioid histologisch subtype. Dit type is oestrogeenafhankelijk.
- Type 2 EC: non-endometrioid histologisch subtype (sereus, clear-cell en ongedifferentieerd EC). Patiënten met dit subtype hebben een slechtere prognose dan patiënten type 1, omdat metastasen en recidieven vaker optreden. Dit type is oestrogeen-onafhankelijk.

Daarnaast wordt onderscheid gemaakt tussen laaggradige (graad 1 en 2) en hooggradige (graad 3) ECs. Laaggradige ECs zijn relatief minder agressief dan hooggradige ECs. Type 2 ECs zijn per definitie hooggradig.<sup>[7, 6]</sup>

Onder andere vanwege de komst van *precision medicine* en de heterogene moleculaire eigenschappen van ECs is er een nieuwe EC-classificatie ontwikkeld door *The Cancer Genome Atlas (TCGA) project*. Een overzicht is weergegeven in Figuur 1. Er wordt onderscheid gemaakt in 4 groepen op basis van een combinatie van moleculaire subtypen (*somatic mutational burden* en *somatic copy number alterations*)<sup>[6]</sup>:

1. Polymerase epsilon (POLE)-mutaties;
2. dMMR/MSI-H status;
3. No specific molecular profile (NSMP);
4. P53-mutaties.

Mismatch repair eiwitten (MMR) repareren normaliter deleties en inserties in korte repeterende DNA sequenties, zogenaamde microsatellieten. Bij kankers die deficiënt zijn in het mismatch repair mechanisme (i.e. dMMR) wordt het DNA niet meer gerepareerd en ontstaat er in microsatellieten een accumulatie van mutaties. Deze genetische instabiliteit wordt microsatelliet instabiliteit genoemd (MSI).<sup>[8]</sup>

	<b>POLEmut (i.e. POLE EDM)</b>	<b>dMMR (i.e. MSI)</b>	<b>NSMP (i.e. p53-wt)</b>	<b>p53aberrant (i.e. p53-abn, p53-mut)</b>
Prevalence in TCGA cohort, %	5-15	25-30	30-40	5-15
Associated molecular features	>100 mut/Mb, SCNA-very low, MSS	10-100 mut/Mb, SCNA-low, MSI	<10 mut/Mb, SCNA-low, MSS	<10 mut/Mb, SCNA-high, MSS
Most frequently associated histological features	Endometrioid Often high grade Ambiguous morphology Prominent TILs and TLSs	Endometrioid Often high grade LVSI substantial Prominent TILs MELF-type invasion	Mostly low grade Notable absence of TILs Squamous differentiation ER/PgR diffuse	All histological subtypes Mostly high grade High cytonuclear atypia Low level of TILs
Associated clinical features	Lower BMI Early stage (IA-IB) Early onset	Higher BMI Lynch syndrome	Higher BMI	Lower BMI Advanced stage Late onset
Diagnostic test	NGS/Sanger/Hotspot: P286R, V411L, S297F, A456P, S459F	MMR-IHC: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 MSI assay		p53-IHC Mutant-like/abnormal staining
Prognosis	Excellent	Intermediate	Intermediate Stage-dependent	Poor

Adapted from McAlpine et al.,<sup>119</sup> with permission from John Wiley and Sons.

BMI, body mass index; dMMR, mismatch repair deficient; EDM, exonuclease domain mutation; ER, estrogen receptor; IHC, immunohistochemistry; LVSI, lymphovascular space invasion; MELF, microcystic elongated and fragmented type of invasion; MMR-IHC, mismatch repair immunohistochemistry; MSI, microsatellite instability; MSS, microsatellite stable; mut/Mb, mutations/megabase; NGS, next-generation sequencing; NSMP, no specific molecular profile; p53-abn, p53-abnormal; p53-mut, p53-mutant; p53-wt, p53-wild type; PgR, progesterone receptor; POLE, polymerase epsilon; POLEmut, polymerase epsilon-ultramutated; SCNA, somatic copy number alteration; TCGA, The Cancer Genome Atlas; TIL, tumour infiltrating lymphocyte; TLS, tertiary lymphoid structure.

**Figuur 1: Eigenschappen van verschillende moleculaire subgroepen van endometriumcarcinoom.**<sup>[6]</sup>

### Stadiëring

ECs worden volgens de door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) gedefinieerde criteria (2023) in de volgende stadia onderverdeeld<sup>[7]</sup>:

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary <sup>c</sup>
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary <sup>c</sup>
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI <sup>d</sup>
IC	Aggressive histological types <sup>e</sup> limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI <sup>d</sup> of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types <sup>e</sup> with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) <sup>e</sup> IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both <sup>f</sup> IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

**Figuur 2: 2023 FIGO stadiëring van endometriumcarcinoom.**<sup>[7]</sup>

Er wordt aanbevolen om het histologisch subtype, FIGO stadiëring, myometriuminvasie, lymfangio-invasieve groei (LVSI) en de moleculaire classificatie te bepalen van patiënten met EC.<sup>[6]</sup>

### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

De meest voorkomende symptomen van EC na de overgang zijn vaginaal bloedverlies en een bruinige afscheiding. Bij patiënten met een EC vóór de overgang is het belangrijkste symptoom vaginaal bloedverlies tussen de menstruaties in. Verder komen ook andere symptomen voor als vermoeidheid, afvallen, buikpijn, bloedverlies tijdens het plassen en moeite hebben om de blaas goed leeg te plassen. Sommige ECs ontwikkelen zich zonder symptomen.<sup>[9]</sup>

De vijfjaarsoverleving van EC is rond de 80 procent. EC geeft meestal in een vroeg stadium klachten en wordt dan relatief snel gediagnosticeerd en behandeld. De vijfjaarsoverleving is echter sterk afhankelijk van het stadium van het EC. Zo is de vijfjaarsoverleving 92% bij stadium I en daalt het naar 57% bij stadium III en 22% bij stadium IV. <sup>[10, 5]</sup>

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Jaarlijks worden ruim 2.000 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met EC (incidentie). De afgelopen jaren is het absolute aantal patiënten wat gediagnosticeerd wordt met EC gestegen, maar dit is het gevolg van de vergrijzing van de bevolking. Het grootste deel van de patiënten heeft stadium I EC bij diagnose, namelijk 1528 patiënten in 2022. In 2022 werden 253 patiënten gediagnosticeerd met stadium III EC en 233 met stadium IV EC (voorlopige cijfers). De prevalentie betreft ruim 8000 patiënten met EC.<sup>[10, 5]</sup>

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Zowel de Nederlandse (2021) als de Europese richtlijn (2022) beschrijft de behandeling van EC.<sup>[6, 11]</sup> Beide richtlijnen zijn echter nog niet geüpdatet op basis van de registratiestudie van dostarlimab.

#### Nederlandse NVOG-richtlijn<sup>[11]</sup>

De Nederlandse richtlijn Endometriumcarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) uit 2021 beschrijft de behandeling van gevorderd of recidiverend EC als volgt:

Het primaire uitgangspunt van de behandeling van EC is het volledig verwijderen van de tumor middels chirurgie. Afhankelijk van het stadium van de ziekte kan er voorafgaande aan de operatie een aantal kuren chemotherapie gegeven en wordt er na de operatie behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie. Radiotherapie kan adjuvant gegeven worden met als doel de kans op een lokaal recidief en metastasen op afstand te verkleinen en de kans op overleving te maximaliseren.

De CieBOM bevestigt dat in Nederland patiënten met een gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom in de eerste lijn behandeld worden met platinumbevattende chemotherapie.<sup>[12]</sup>

#### Europese ESMO-richtlijn<sup>[6]</sup>

Ook de Europese richtlijn *Endometrial Cancer* van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO) uit 2022 beschrijft de behandeling van gevorderd of recidiverend EC als volgt:

De keuze van behandeling dient multidisciplinair aangepakt te worden, waarbij de toestand waarin de patiënt zich bevindt, de voorgaande behandelingen en het moleculaire profiel van het carcinoom meegenomen worden in de overwegingen.

Radiotherapie en chirurgie kunnen ook bij lokale en/of locoregionaal gerecidiveerde ECs toegepast worden indien de toestand van de patiënt dit toelaat. Voor patiënten met een gerecidiveerd of gevorderd EC die niet in aanmerking komen voor radiotherapie of chirurgie wordt het volgende aanbevolen (zie *Figuur 3*):

1ste lijn:

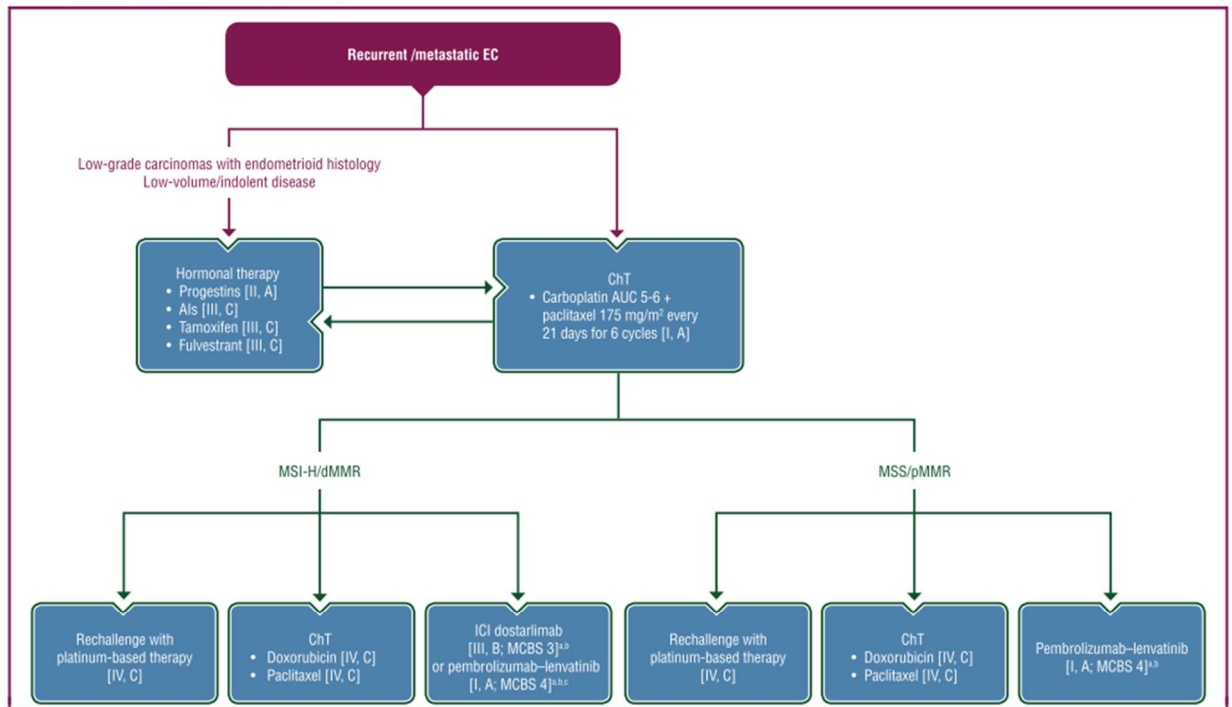


- Carboplatine (AUC 5-6) + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken voor 6 cycli.
- Hormoontherapie (bij laaggradig endometroïde carcinomen).

2de lijn:

- Doxorubicine en paclitaxel.
- Dostarlimab (bij MSI-H/MMR).
- Pembrolizumab-lenvatinib.
- Herbehandeling van platinabevattende behandeling.

In de 2de en latere lijnen wordt geen uitspraak gedaan over een voorkeursbehandeling.



**Figure 6. Metastatic EC.**

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

AI, aromatase inhibitor; AUC, area under the curve; ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficient; EC, endometrial cancer; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable; pMMR, mismatch repair proficient.

<sup>1</sup>In patients eligible for further treatment after failure of platinum-based therapy.

<sup>2</sup>ESMO-MCBS v1.1<sup>11,6</sup> was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the European Medicines Agency or Food and Drug Administration (FDA). The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>3</sup>FDA approval is restricted to patients whose tumours are not MSI-H or dMMR.

**Figuur 3: Behandeling van gevorderd (stadium III/IV) of gerecidiveerd endometriumcarcinoom volgens de ESMO-richtlijn.**

Patiënten met EC worden in de Nederlandse praktijk standaard getest op MMR/MSI-status.

#### Plaatsbepaling dostarlimab

Dostarlimab is geregistreerd voor gebruik *in combinatie met carboplatine en paclitaxel* voor de behandeling van volwassenen met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd EC die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Aangezien deze patiënten volgens de richtlijn nu reeds in de eerste lijn met carboplatine en paclitaxel worden behandeld, zal toevoeging van dostarlimab hieraan worden vergeleken met toevoeging van placebo.

In april 2024 heeft de cieBOM van de NVMO een positief advies gegeven voor toevoeging van dostarlimab aan carboplatine of paclitaxel bij volwassenen met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd EC. Dit advies is gebaseerd op resultaten van PFS en OS in de *intention-to-treat* populatie (ongeacht MMR/MSI-status) van de RUBY-studie, die volgens de cieBOM voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is. Hierbij wordt opgemerkt dat het effect met name gedreven lijkt door de dMMR/MSI-H-patiënten.<sup>[13]</sup>

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom aan de stand van wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met dMMR/MSI-H, primair gevorderd of gerecidiveerd EC die in aanmerking komen voor systemische behandeling met platinabevattende chemotherapie (carboplatine in combinatie met paclitaxel).
Interventie	Dostarlimab
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Overleving</li><li>• Kwaliteit van leven</li><li>• Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten</li><li>• Stakers vanwege interventie gerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 3 jaar is nodig om een effect op overleving aan te kunnen tonen. Deze follow-up duur is gebaseerd op de resultaten van een fase 3 studie naar carboplatine in combinatie met paclitaxel, waarbij patiënten met gevorderd of recidiverend EC een mediane algehele overleving van 37 maanden hadden. De mediane progressievrije overleving was 13 maanden. <sup>[14]</sup>
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde klinische trial (RCT) wenselijk en haalbaar is.

#### 2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

##### Overleving

Overleving is een cruciale uitkomst voor effectiviteit van oncolytics. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS) als uitkomstmaat. Indien er onvoldoende vertrouwen is in het effect op OS (bijvoorbeeld vanwege immature data), kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS) als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST v1.1 criteria.

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling van solide tumoren met een mediane OS van meer dan 12 maanden in de controlegroep worden gehanteerd. Als



klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken én een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals de EQ-5D. Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30).

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Zo kent de EQ-5D een *minimal important difference* (MID) van 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores en geldt voor de EORTC QLQ-C30 een MID van 5-10 punten. [14, 15]

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij dostarlimab.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

#### Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten worden ook beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerediveerd EC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde klinische studies waarin dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie is vergeleken met placebo in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerediveerd EC.
- Engelstalige artikelen

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

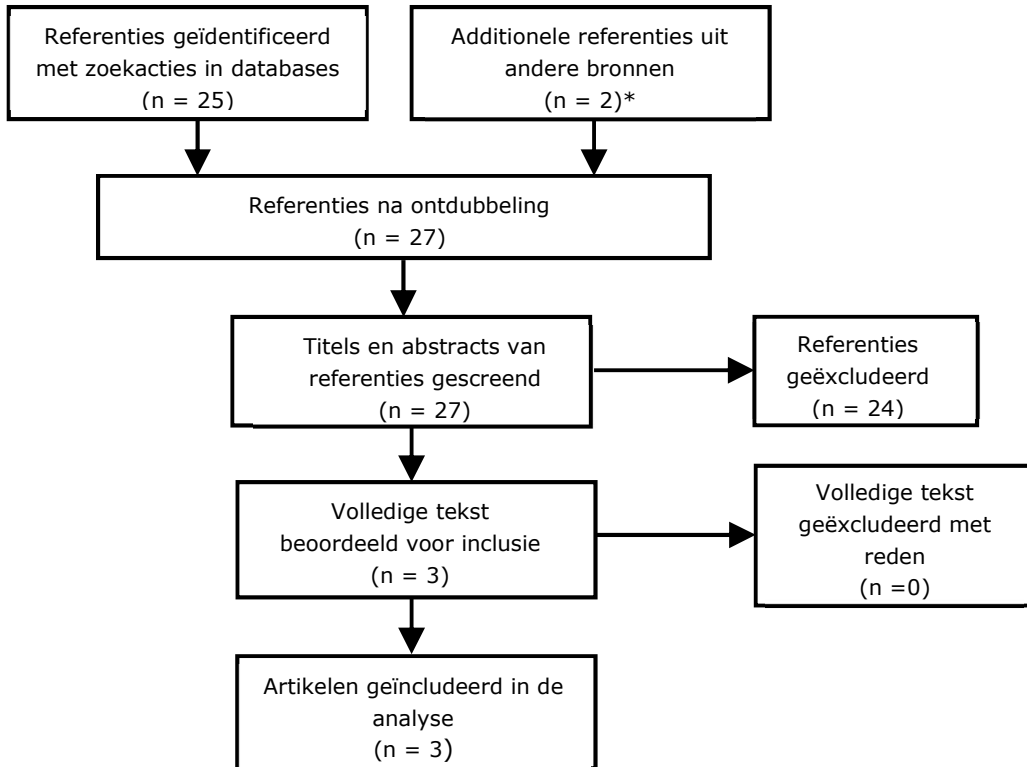
- Congresbijdragen

- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Dit betreft de RUBY studie (Mirza et al., 2023)<sup>[15]</sup>, de SmPC<sup>[1]</sup> en de EPAR<sup>[2]</sup> van dostarlimab. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*betreft de SmPC en EPAR van dostarlimab.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### **RUBY studie** <sup>[15]</sup>

De effectiviteit en veiligheid van dostarlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel bij patiënten met primaire geavanceerde stadium III/IV of terugkerend EC is onderzocht in de fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde RUBY studie. Geïncludeerde patiënten kregen 500 mg dostarlimab of placebo (randomisatie 1:1) in combinatie met carboplatine (AUC 5mg/ml/min) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) elke 3 weken gedurende 6 cycli, gevolgd door 1000 mg dostarlimab of placebo elke 6 weken gedurende maximaal 3 jaar.

Om geïncludeerd te worden in de studie moesten patiënten  $\geq 18$  jaar zijn, ECOG status 0 of 1, een bevestigde diagnose van primair gevorderd of terugkerend EC (FIGO stadium III/V) die niet curatief behandeld kan worden. Daarnaast moest er voldoende tumorweefsel beschikbaar zijn om de MMR/microsattelietstatus te bepalen. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van MMR/MSI status (dMMR/MSI-H of MMRp/MSS), eerdere externe radiotherapie van de bekken (ja/nee) en ziektestadium (terugkerend, primair stadium III of IV).

De primaire eindpunten van de studie waren PFS in de dMMR/MSI-I populatie, PFS in de gehele studiepopulatie en OS in de gehele studiepopulatie. Secundaire eindpunten waren PFS gemeten door een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR), objectieve responsrate (ORR),

ziektecontrole, duur van respons, tijd tot tweede ziekteprogressie, patiëntgerapporteerde uitkomsten (gemeten met EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-EN24 en EQ-5D-5L), farmacokinetiek, immunogeniciteit en veiligheid. Ziekteprogressie en tumorrespons werden gemeten aan de hand van de RECIST (versie 1.1) criteria.

In totaal werden er 494 patiënten geïncludeerd, waarvan 245 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met dostarlimab en 249 naar behandeling met placebo. Van de 494 patiënten hadden 118 patiënten (24%) dMMR/MSI-H tumoren, waarvan 53 patiënten dostarlimab kregen en 65 patiënten placebo.

De eerste interimanalyse van de studie stond gepland na ongeveer 77 PFS events en de finale analyse na 91 PFS events in de dMMR/MSI-H populatie. De *event rate* bleek lager dan verwacht, waardoor het studieprotocol werd geamendeerd om de interimanalyse na minder events te laten plaatsvinden. Uiteindelijk werd de interimanalyse uitgevoerd na 66 PFS events in de dMMR/MSI-H populatie op basis van de data cut-off van 28-09-2022. De *stopping boundaries* werden hierop aangepast.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie. Over het algemeen waren het geen grote verschillen tussen de gehele studiepopulatie en de dMMR/MSI-H-populatie. In de dMMR/MSI-H populatie waren de baselinekenmerken redelijk vergelijkbaar tussen beide behandelarmen, al lag de mediane leeftijd lager (61 vs 66 jaar), de mediane BMI lager (30,6 vs 35,5) en waren er minder patiënten met ECOG status 0 (54 vs 60%) in de dostarlimab-arm vergeleken met de placebo-arm.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

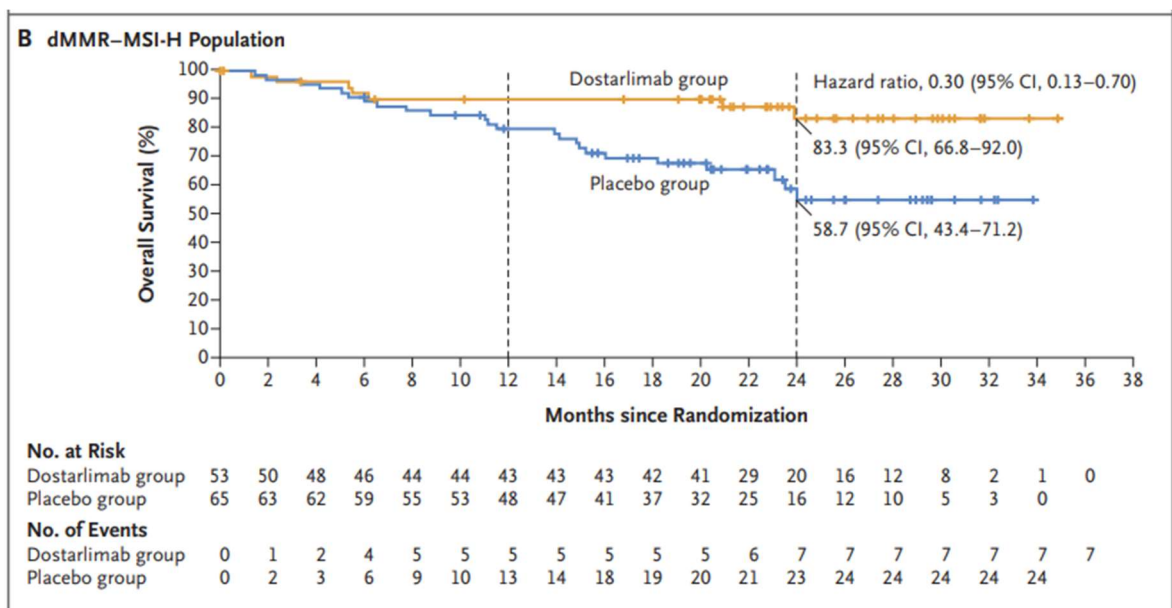
De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 6). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### Overleving

De resultaten zijn gebaseerd op een interimanalyse na een mediane follow-up duur van 24,8 maanden (~2 jaar). Ten tijde van de data cutoff zijn (september 2022) 31 van de 118 patiënten (26%) overleden, waarvan 7 van de 53 patiënten (13,2%) in de dostarlimab-arm en 24 van de 65 patiënten (36,9%) in de placebo-arm. De data van de OS zijn nog immatuur (informatiefractie 26%).

De mediane OS was in beide armen nog niet bereikt, waardoor het absolute verschil in mediane overleving tussen beide behandelarmen nog niet kan worden bepaald. Er werd een statistisch significant verschil in hazard ratio (HR) gevonden voor algehele overleving (HR 0,30; 95% BI: 0,13 – 0,70;  $p=0,0016$ ). Na 2 jaar is 83,3% van de patiënten in de dostarlimab-arm en 58,7% van de patiënten in de placebo-arm nog in leven. De klinische relevantiegrens (HR: 0,70) wordt niet overschreden, maar de klinische relevantie van het absolute verschil in mediane overleving tussen beide armen is niet te bepalen omdat de mediane OS nog niet is bereikt vanwege de immaturiteit van de data. De Kaplan-Meier is weergegeven in Figuur 4. Er is dus sprake van een interimanalyse met een lage informatiefractie (26%). Resultaten van een tweede interimanalyse met recentere data-cut off (september 2023) zijn echter beschikbaar gesteld aan het Zorginstituut in de vorm van een *clinical study report*.<sup>[16]</sup> De resultaten van de tweede interimanalyse zijn in lijn met de resultaten van de eerste interimanalyse, maar zijn nog niet

verschenen in een *peer-reviewed* publicatie. De resultaten worden daarom nader besproken in paragraaf 3.3.1. Verder speelt mee dat patiënten in de placebo-arm dienen te worden behandeld met effectieve immunotherapie (zoals pembrolizumab + lenvatinib) na het vertonen van progressie op de studiemedicatie. Het is daarnaast niet aannemelijk dat patiënten die in de eerste lijn al zijn behandeld met immunotherapie (dostarlimab), ook nog zullen worden behandeld met immunotherapie in de tweede lijn in de Nederlandse praktijk. Uit de resultaten van de RUBY studie blijkt dat 25 van de 65 patiënten (38,5%) in de placebo-arm een vervolgbehandeling met immuuntherapie hadden ontvangen en 13 van de 65 patiënten (20%) een andere vervolgbehandeling. Een deel van de patiënten in de placebo-arm kreeg dus een suboptimale vervolgbehandeling, wat kan resulteren in een overschatting van het effect van dostarlimab. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid, wat resulteert in een redelijke kwaliteit van bewijs.



Figuur 5: Algehele overleving van dMMR/MSI-H patiënten in de RUBY studie (data cut-off: 28-09-2022).

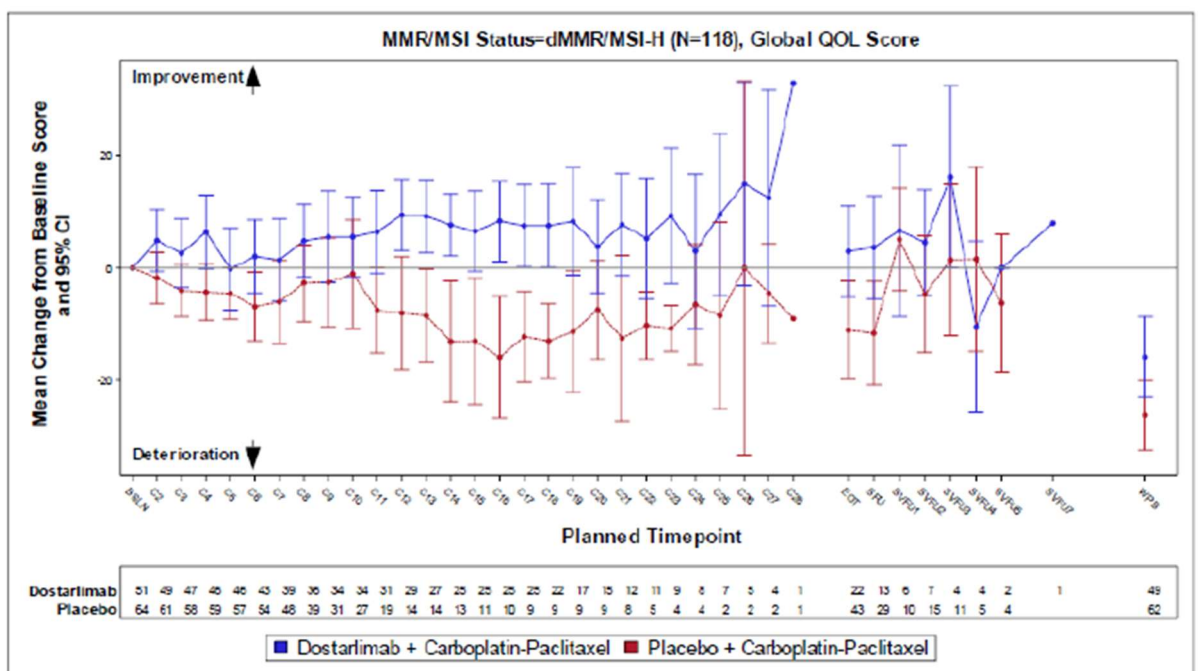
Omdat de gegevens met betrekking tot OS nog immatuur zijn, wordt ter benadering van de overleving ook PFS bekeken als surrogaatuitkomstmaat. Volgens de GRADE methodiek gaat het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard met een lagere waardering van de kwaliteit van bewijs.<sup>[17]</sup> Een onderzoek van Garside et al. (2023) toont aan dat er een goede correlatie bestaat tussen PFS en OS bij de behandeling van gevorderd of gerediveerd EC (*Spearman values: 0,83-0,90; Pearson values: 0,86-0,93*).<sup>[18]</sup> Deze correlatie is echter voornamelijk gebaseerd op data van behandeling met chemotherapie. Gezien het feit dat de correlatie tussen PFS en overleving nog niet is aangetoond specifiek voor immuuntherapie als behandeling bij patiënten EC, is er sprake van indirect bewijs. Dit resulteert in (maximaal) lage kwaliteit van bewijs. Aangezien het Zorginstituut meer vertrouwen heeft in de overleving gemeten met OS vergeleken met PFS (redelijk vs laag), wordt de GRADE-conclusie gebaseerd op de meting met OS. De resultaten voor de meting met PFS worden hieronder slechts descriptief weergegeven.

Ten tijde van de data cutoff (data cut-off: september 2022) hadden 66 van de 118 patiënten (56%) progressie of waren overleden, waarvan 19 van de 53 patiënten (35,8%) in de dostarlimab-arm en 47 van de 65 patiënten (72,3%) in de placebo-arm. De data van de PFS zijn ook nog immatuur (informatiefractie 56%). De mediane PFS was nog niet bereikt in de dostarlimab-arm en 7,7 maanden in placebo-arm. Er werd een statistisch significant verschil in HR gevonden voor PFS (HR 0,28; 95% BI: 0,16 – 0,50 p< 0,0001). Op basis van de Kaplan-Meier curve wordt geschat dat 61,4% van de patiënten in de dostarlimab-arm en 15,7% van de patiënten in de placebo-arm nog in leven is én geen progressie heeft gehad na 2 jaar.

GRADE-conclusie: Dostarlimab heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op de overleving (gemeten met OS) vergeleken met placebo in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC.

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EORT QLQ-C30 global-score. De resultaten van de metingen van zowel de dostarlimab-arm als de placebo-arm zijn weergegeven in *Figuur 6*. Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd, maar met name gedurende de behandeling in combinatie met chemotherapie (t/m cyclus 6) lijken de resultaten vergelijkbaar tussen beide armen. Bij latere cycli lijken de gemiddelde scores numeriek hoger te liggen in de dostarlimab-arm ten opzichte van de placebo-arm, maar met name vanwege het lage aantal patiënten (cyclus 13: n=27 in de dostarlimab-groep en n=14 in de placebogroep) en het gebrek aan statistische analyses, is dit zeer onzeker. In de EPAR van dostarlimab wordt dan ook beschreven dat het uitgesloten lijkt dat dostarlimab de kwaliteit van leven verslechtert bij patiënten. Vanwege de genoemde onzekerheden is er sprake van een zeer hoog risico op onnauwkeurigheid van de effectschatting en geldt een lage kwaliteit van bewijs.



*Figuur 6: Kwaliteit van leven gemeten met de EORTC QLQ-C30 global score van dMMR/MSI-H patiënten (n=118) in de RUBY studie.<sup>[2, 15]</sup>*

GRADE-conclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat dostarlimab resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 global score) bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC.

### 3.3.1 Overige overwegingen

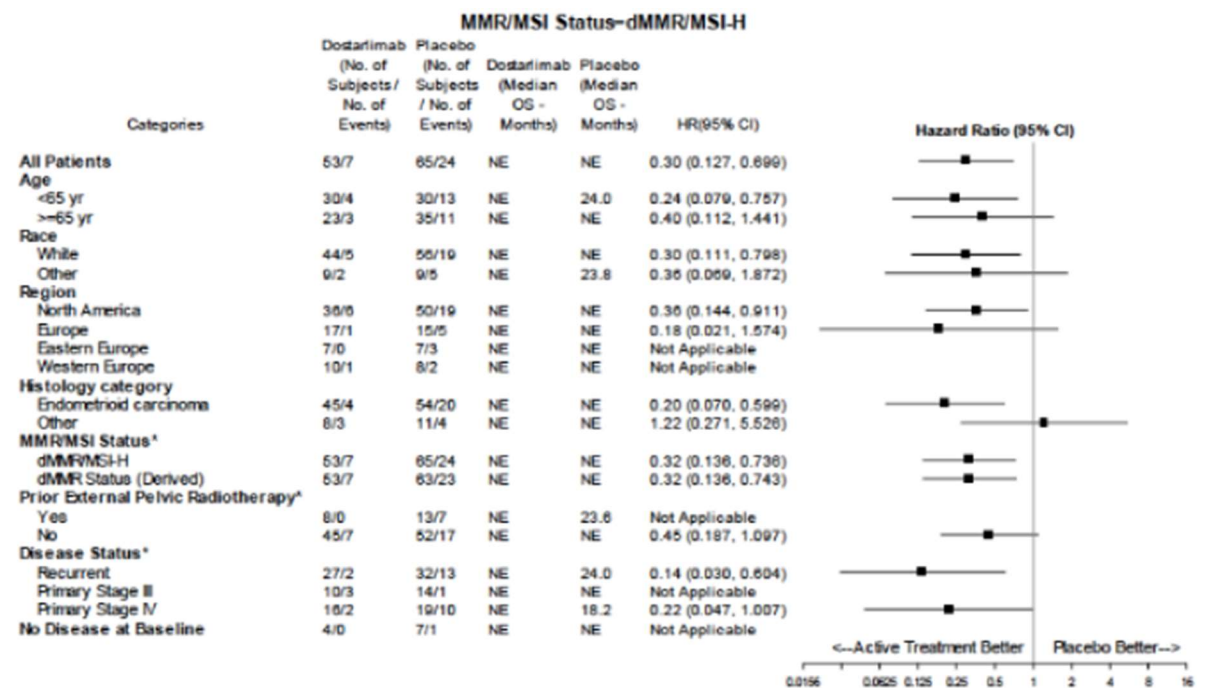
Resultaten van de tweede interimanalyse (data cut-off: september 2023) zijn aangeleverd in de vorm van een *clinical study report (CSR)*.<sup>[16]</sup> Een gepubliceerde, *peer-review* publicatie is voornamelijk nog niet beschikbaar. Uit het CSR blijkt dat 47 van de 118 patiënten (40%) waren overleden na een mediane follow-up van 36,6 maanden, waarvan 12 van de 53 patiënten (22%) in de dostarlimab-arm en 35 van de 65 patiënten (54%) in de placebo-arm. Dit geeft een HR van 0,32 (95% BI: 0,17 – 0,63; p=0,0002; datamaturiteit: 40%). Ook dit effect voldoet ruimschoots aan de klinische relevantiegrens (PASKWIL2023-criteria: HR < 0,70). Ook ten tijde van deze tweede interimanalyse was de mediane OS in de dostarlimab-arm nog niet bereikt ten opzichte van 31,4 maanden (95% BI: 20,3 – niet bereikt) in de controlearm. Verder hadden 8 van de 53 patiënten (15,1%) in de dostarlimab-arm en 27 van de 65 patiënten (41,5%) in de controlearm



een vervolgbehandeling met immunotherapie ontvangen na het krijgen van progressie. Aanvullende data met betrekking tot kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar uit de tweede interimanalyse. Omdat er een statistisch significant effect op OS werd aangetoond bij de tweede interimanalyse, wordt deze analyse beschouwd als de finale statistische analyse van dit eindpunt.

In de SmPC van dostarlimab wordt aanbevolen om de behandeling volgens het schema te continueren tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, of gedurende maximaal 3 jaar.<sup>[1]</sup> De maximale behandelduur is vastgesteld op 3 jaar, omdat de meeste EC-recidieven binnen 3 jaar optreden. Ten tijde van de eerste interimanalyse (data cut-off: september 2022) waren 16 patiënten (30,8%) in de dostarlimab-arm en 8 patiënten (12,3%) in de placebo-arm meer dan 2 jaar behandeld.<sup>[2]</sup> Het aantal patiënten wat 3 jaar behandeld is met dostarlimab is dus zeer beperkt.

In de RUBY studie zijn verschillende subgroepanalyses uitgevoerd in de dMMR/MSI-H populatie, welke zijn weergegeven in Figuur 7.<sup>[2]</sup> Over het algemeen lijkt het effect van dostarlimab op de OS consistent. Alleen de resultaten die zijn gesplitst op basis van histologische subtype lijken afwijkend bij non-endometrioïd EC, maar omdat deze subgroep een zeer laag aantal patiënten en events betreft, kunnen hier geen conclusies aan worden verbonden. Verder valt op dat er slechts 4 patiënten met stadium III EC zijn overleden, waarvan 3 in de dostarlimab-arm en 1 in de placebo-arm. Door het zeer lage aantal events en patiënten in deze subgroep, kan er echter geen aparte conclusie worden getrokken over deze niet-gepowerde subgroepanalyse van patiënten met stadium III EC.



Figuur 8: Subgroepanalyses met betrekking tot de algehele overleving (OS) van de dMMR/MSI-H populatie van de RUBY studie.<sup>[2]</sup>

### 3.4 Ongunstige effecten

Dostarlimab gaat vooral gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwenen na het starten van passende medische behandeling of stopzetting van dostarlimab. Bij patiënten met primair gevorderd of gerecidiveerd EC waren de vaakst voorkomende bijwerkingen rash, rash maculo-papulair, hypothyroïdie, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, pyrexie en droge huid. Bij staken van dostarlimab vanwege bijwerkingen, ging het voornamelijk om immuungerelateerde bijwerkingen.

In de RUBY-studie verschilde het veiligheidsprofiel voor patiënten met dMMR/MSI-H EC niet van het veiligheidsprofiel voor de gehele populatie. Daarom wordt bij de beoordeling van de cruciale uitkomsten met betrekking tot de ongunstige effecten uitgegaan van de gehele RUBY studiepopulatie, ongeacht MMR/MSI-status.

Tabel 2: Ongunstige effecten van dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC.<sup>[1]</sup>

	Orgaan/systeemklasse	Dostarlimab in combinatie met chemotherapie
<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	Endocriene aandoeningen	Hypothyroïdie
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, droge huid
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie
	Onderzoeken	Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	Endocriene aandoeningen	Hyperthyroïdie, bijnierinsufficiëntie
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonitis
	Maagdarmstelselaandoeningen	Colitis
<b>Ernstig</b>		Immuungerelateerde bijwerkingen: o.a. colitis, hepatitis, hyperglykemie, pneumonitis, endocrinopathieën, rash, artralgie, nefritis, infusiegerelateerde reacties.

#### Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (*treatment related severe adverse events*)

Van de patiënten in de dostarlimab-arm hadden 80 van de 241 patiënten (33,2%) een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect versus 48 van de 246 (19,5%) in de placebo arm (data cut-off: september 2022). Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 1,70 (95% BI 1,25 – 2,32). Gelet op de default MID van 1,25 is dit klinisch relevant.

**GRADE-conclusie:** Dostarlimab resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten bij patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Van de patiënten in de dostarlimab-arm stakten 42 van de 241 patiënten (17,4%) de behandeling vanwege een interventiegerelateerd ongunstig effect versus 23 van de 246 patiënten (9,3%) in de placebo arm (data cut-off: september 2022). Het post-hoc door het Zorginstituut berekende RR is 1,86 (95% BI 1,16 – 3,00). Er is sprake van onnauwkeurigheid in de schatting van het effect, aangezien het betrouwbaarheidsinterval de default MID van 1,25 overschrijdt.

**GRADE-conclusie:** Dostarlimab resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC.



### 3.4.1 Overige overwegingen

De CHMP heeft initieel een conditionele marktauthorisatie afgegeven voor dostarlimab als tweedelijnsbehandeling van dMMR/MSI-H EC op basis van een enkelarmige fase-1 studie. De resultaten van de RUBY studie die in maart 2023 (data cut-off: september 2022) werden ingediend hebben de eerdere assumpties over de veiligheid (en effectiviteit) bij dMMR/MSI-H EC bevestigd. Daarom heeft dostarlimab in 2024 een volledige marktauthorisatie in Europa verkregen. De beschikbare data uit de RUBY studie bevestigen het reeds bekende bijwerkingenprofiel van dostarlimab. Echter, toevoeging van chemotherapie aan dostarlimab gedurende de eerste 6 cycli gaat gepaard met andere bijwerkingen dan bij monotherapie met dostarlimab, waardoor het mogelijk lastiger wordt om de immuungerelateerde bijwerkingen van dostarlimab tijdig te identificeren en behandelen. De EMA heeft echter geoordeeld dat de voordelen van dostarlimab opwegen tegen de risico's (*benefit-risk balance: positive*). Omdat er nog onzekerheden bestaan over de langetermijneffecten van dostarlimab dienen de finale resultaten van de RUBY studie in 2029 aangeleverd te worden aan de EMA. Aanvullende data met betrekking tot de ongunstige effecten zijn niet beschikbaar uit de tweede interimanalyse.

## 3.5 Ervaring

De ervaring met dostarlimab is weergegeven in tabel 3. Dostarlimab is sinds 2021 geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van volwassenen met EC na progressie tijdens of na behandeling met een platinumbevattende systeembehandeling. Pas sinds 2024 is dostarlimab geregistreerd als behandeling van EC in combinatie met chemotherapie.<sup>[3, 2]</sup>

Tabel 3: Ervaring met dostarlimab

Dostarlimab	
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>	

## 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid van dostarlimab.

### Specifieke groepen

Dosisaanpassingen worden niet aanbevolen voor ouderen, patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van dostarlimab bij kinderen is niet vastgesteld. Dostarlimab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken of bij gebruik in de periode van het geven van borstvoeding.<sup>[1]</sup>

### Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd, aangezien het onwaarschijnlijk is dat een monoklonaal antilichaam als dostarlimab interacteert met enzymen, transporteiwitten, cytokinen of kleine moleculen.<sup>[1]</sup>

### Waarschuwingen en voorzorgen

Immuungerelateerde bijwerkingen, die ernstig of fataal kunnen zijn, kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met antilichamen die de PD-1/PD-L1-route blokkeren, zoals dostarlimab. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen treden op tijdens de behandeling, maar ze kunnen ook optreden na stopzetting van de behandeling. Daarom is vroege opsporing en behandeling van de immuungerelateerde bijwerkingen essentieel voor veilig gebruik van dostarlimab. Op basis van de ernst van de bijwerking moet behandeling met dostarlimab worden onderbroken of definitief worden gestaakt en moeten corticosteroïden of een andere passende therapie worden toegediend.<sup>[1]</sup>

## 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van dostarlimab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van dostarlimab

	<b>Dostarlimab<sup>[1]</sup></b>	<b>Carboplatine en paclitaxel</b>
Toedieningswijze	Intraveneus	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	500 mg dostarlimab elke 3 weken voor 6 cycli als toevoeging aan platinabevattende chemotherapie. Daarna monotherapie met 1000 mg dostarlimab elke 6 weken (maximaal 3 jaar lang)	Elke 3 weken voor 6 cycli.

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met primaire geavanceerde stadium III/IV of terugkerend EC is onderzocht in de fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde RUBY studie. Dostarlimab is hierbij gedurende 6 cycli in combinatie met carboplatine en paclitaxel toegediend en daarna als monotherapie gedurende maximaal 3 jaar.

Uit de resultaten blijkt dat dostarlimab waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de overleving (gemeten met OS) vergeleken met placebo in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd EC (HR 0,30; 95% BI: 0,13 – 0,70;  $p=0,0016$ ). De resultaten zijn gebaseerd op een interimanalyse na een mediane follow-up duur van 24,8 maanden (~2 jaar). De data van de OS zijn nog immatuur (informatiefractie 26%), waardoor de mediane OS in beide armen nog niet is bereikt. Er kan daardoor nog geen absoluut verschil in mediane overleving tussen beide behandelarmen worden bepaald. Na 2 jaar is 83,3% van de patiënten in de dostarlimab-arm en 58,7% van de patiënten in de placebo-arm nog in leven, wat een verschil van 24,6% betreft. Ondanks de immature data heeft het Zorginstituut er voldoende vertrouwen in dat dostarlimab daadwerkelijk een positief effect heeft op de overleving. Het gevonden effect op basis van de interimanalyse is namelijk aanzienlijk. Zelfs als er sprake is van een ruime overschatting van het effect, dan lijkt het effect alsnog te voldoen aan het PASKWIL-criterium van  $HR < 0,70$ . Dit wordt bevestigd door de resultaten van de tweede interimanalyse, welke nog niet zijn gepubliceerd, maar zijn aangeleverd in de vorm van een *clinical study* report. Hieruit blijkt een HR voor OS van 0,32 (95% BI: 0,17 – 0,63;  $p=0,0002$ ; datamaturiteit: 40%). Omdat er een statistisch significant effect op OS werd aangetoond bij de tweede interimanalyse, wordt deze analyse beschouwd als de finale statistische analyse van dit eindpunt. Verder zijn er geen aanwijzingen dat dostarlimab resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 global score) bij deze patiëntenpopulatie.

Behandeling met dostarlimab gaat vooral gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwijnen na het starten van passende medische behandeling of stopzetting van dostarlimab. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn rash, rash maculo-papulair, hypothyroïdie, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, pyrexie en droge huid. Behandeling met dostarlimab resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en waarschijnlijk ook in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC.

De maximale behandelduur van dostarlimab is vastgesteld op 3 jaar, omdat de meeste EC-recidieven binnen 3 jaar optreden. Het aantal patiënten wat 3 jaar met dostarlimab is behandeld, is echter nog zeer beperkt.

### 4.2 Eindconclusie

Dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom voldoet daarom aan de stand van wetenschap en praktijk. Er is sprake van een meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met carboplatine en paclitaxel.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Voor dostarlimab is nog geen advies vastgesteld.

### 5.2 Nieuw advies

Dostarlimab kan worden ingezet als behandeling in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H), gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. Toevoeging van dostarlimab aan platinabevattende chemotherapie resulteert waarschijnlijk in een langere overleving.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in maart 2024 met de volgende zoektermen: (dostarlimab[Title/Abstract]) AND (endometrial cancer[Title/Abstract] )AND (dMMR[Title/Abstract]). Dit resulteerde in 25 resultaten, waarvan één artikel werd geïncludeerd (RUBY studie, Mirza et al. 2023)<sup>[15]</sup>.

In de Cochrane Library werd een search uitgevoerd met de volgende zoektermen: (dostarlimab):ti,ab,kw AND (endometrial cancer):ti,ab,kw. Dit resulteerde in 0 Cochrane reviews.

Naast de RUBY studie<sup>[15]</sup> werden ook de SmPC<sup>[1]</sup> en de EPAR<sup>[2]</sup> van dostarlimab geïncludeerd, wat in totaal resulteert in 3 geïncludeerde publicaties.

# Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<b>RUBY studie</b> Mirza et al., 2023 <sup>[15]</sup>	Fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie.  Follow-up duur: mediaan 24,8 maanden (interimanalyse: 28-08-2022)	<u>Totale studiepopulatie</u> N=494 Dostarlimab: N=245 Placebo: N=249  <u>dMMR/MSI-H populatie</u> N=118 Dostarlimab: N=53 Placebo: N=65	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 jaar</li> <li>• FIGO stadium III/IV endometriumcarcinoom</li> <li>• Niet curatief behandeld kunnen worden</li> <li>• ECOG 0 of 1</li> </ul>	500 mg dostarlimab of placebo elke 3 weken voor 6 cycli als toevoeging aan platinabevattende chemotherapie. Daarna monotherapie met 1000 mg dostarlimab of placebo elke 6 weken (maximaal 3 jaar lang).	<u>Primair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS in de dMMR/MSI-H populatie</li> <li>• PFS in de gehele populatie</li> <li>• OS in de gehele populatie</li> </ul> <u>Secundair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS door BICR</li> <li>• Objectieve responsrate</li> <li>• Duur van respons</li> <li>• Ziektecontrole</li> <li>• PFS2</li> <li>• PROMs</li> <li>• Farmacokinetiek</li> <li>• Immunogeniciteit</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>

## Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2024	Samenvatting van de productkenmerken dostarlimab
EMA / CBG <sup>[2]</sup>	2024	European Public Assessment Report (EPAR) dostarlimab
ESMO <sup>[6]</sup>	2022	Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
FMS <sup>[11]</sup>	2011	Richtlijn: Endometriumcarcinoom

## Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	dMMR/MSI-H populatie – RUBY studie <sup>[15]</sup>		Algehele studiepopulatie – RUBY studie <sup>[15]</sup>	
	Dostarlimab (n=53)	Placebo (N=65)	Dostarlimab (n=245)	Placebo (N=249)
Leeftijd, jaren				
Mediaan (range)	61 (45-81)	66 (39-85)	64 (41-81)	65 (28-85)
≥65 jaar – aantal (%)	23 (43)	35 (54)	118 (48,2)	135 (54,2)
Etniciteit – aantal (%)				
Wit	44 (83)	56 (86)	189 (77,1)	191 (76,7)
Zwart	4 (8)	6 (9)	28 (11,4)	31 (12,4)
Aziatisch	2 (4)	0	7 (2,9)	8 (3,2)
Overig/onbekend	3 (6)	3 (5)	21 (8,6)	19 (7,6)
ECOG PS – aantal (%)				
0	28/52 (54)	39/65 (60)	145/241 (60,2)	160/246 (65,0)
1	24/52 (46)	26/65 (40)	96/241 (39,8)	86/246 (35,0)
FIGO stadium bij diagnose – aantal (%)				
I	18 (34)	22 (34)	65 (26,5)	71 (28,5)
II	3 (6)	5 (8)	13 (5,3)	13 (5,2)
III	14 (26)	20 (31)	75 (30,6)	65 (26,1)
IV	14 (26)	15 (23)	72 (29,4)	84 (33,7)
Onbekend	4 (8)	3 (5)	20 (8,2)	16 (6,4)
Ziektestadium – aantal (%)				
Primair stadium III	10 (19)	14 (22)	45 (18,4)	47 (18,9)
Primair stadium IV	16 (30)	19 (29)	83 (33,9)	83 (33,3)
Terugkerend	27 (51)	32 (49)	117 (47,8)	119 (47,8)
Mediane BMI (range)	30,6 (20,1-54,4)	35,5 (17,9-58,1)	30,8 (17,6-60,6)	32,8 (17,7-68,0)
Histologisch subtype – aantal (%)				
Carcinosarcoom	4 (8)	1 (2)	25 (10,2)	19 (7,6)
Endometrioïd	44 (83)	56 (86)	134 (54,7)	136 (54,6)
Mixed carcinoom	2 (4)	4 (6)	10 (4,1)	9 (3,6)



Sereus adenocarcinoom	1 (2)	1 (2)	50 (20,4)	52 (20,9)
Clear cell adenocarcinoom	0	0	8 (3,3)	9 (3,6)
Mucineus adenocarcinoom	0	0	0	1 (0,4)
Ongedifferentieerd carcinoom	0	0	1	2 (0,8)
Overig	2 (4)	3 (5)	17 (6,9)	21 (8,4)
MMR-MSI status – aantal (%)				
dMMR/MSI-H	53 (100)	65 (100)	53 (21,6)	65 (26,1)
pMMR/MSS	0	0	192 (78,4)	184 (73,9)
Eerdere externe radiotherapie van de bekken				
Ja	8 (15)	13 (20)	41 (16,7)	45 (18,1)
Nee	45 (85)	52 (80)	204 (83,3)	204 (81,9)

## Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

RUBY (Mirza, 2023)	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

# Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van dostarlimab versus placebo toegevoegd aan platinabevattende chemotherapie bij patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerediveerd endometriumcarcinoom: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Dostarlimab	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

### Overleving (follow up: mediaan 24.8 maanden; vastgesteld met: OS)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>a,b</sup>	niet gevonden	7/53 (13.2%)	24/65 (36.9%)	<b>HR 0.30</b> (0.13 tot 0.70)	<b>240 minder per 1.000</b> (van 311 minder tot 94 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------	--------------	------------------------	---------------	--------------	---------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

### Kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 global)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	De kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EORT QLQ-C30 global-score. Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd, maar met name gedurende de behandeling in combinatie met chemotherapie (t/m cyclus 6) lijken de resultaten vergelijkbaar tussen beide armen. Bij latere cycli lijken de gemiddelde scores numeriek hoger te liggen in de dostarlimab-arm ten opzichte van de placebo-arm, maar met name vanwege het lage aantal patiënten (cyclus 13: n=27 in de dostarlimab-groep en n=14 in de placebogroep) en het gebrek aan statistische analyses, is dit zeer onzeker. In de EPAR van dostarlimab wordt dan ook beschreven dat het uitgesloten lijkt dat dostarlimab de kwaliteit van leven verslechtert bij patiënten.			⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------	--------------	---------------------------	---------------	---	--	--	--------------	----------

### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (severe treatment related adverse events)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	80/241 (33.2%)	48/246 (19.5%)	<b>RR 1.70</b> (1.25 tot 2.32)	<b>137 meer per 1.000</b> (van 49 meer tot 258 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------	--------------	--------------	---------------	----------------	----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Dostarlimab	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
<b>Incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	42/241 (17.4%)	23/246 (9.3%)	<b>RR 1.86</b> (1.16 tot 3.00)	<b>80 meer per 1.000</b> (van 15 meer tot 187 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

**BI:** betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio; **OS:** algehele overleving; **PFS:** progressievrije overleving

### Verklaringen

- Patiënten in de placebo-arm dienen te worden behandeld met effectieve immunotherapie (zoals pembrolizumab + lenvatinib) na het vertonen van progressie op de studiemedicatie. Het is daarnaast niet aannemelijk dat patiënten die in de eerste lijn al zijn behandeld met immunotherapie (dostarlimab), ook nog zullen worden behandeld met immunotherapie in de tweede lijn in de Nederlandse praktijk. Uit de resultaten van de RUBY studie blijkt dat 25 van de 65 patiënten (38,5%) in de placebo-arm een vervolgbehandeling met immuuntherapie hadden ontvangen en 13 van de 65 patiënten (20%) een andere vervolgbehandeling. Een deel van de patiënten in de placebo-arm kreeg dus een suboptimale vervolgbehandeling, wat kan resulteren in een overschatting van het effect van dostarlimab. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid.
- Er is sprake van een interim analyse met weinig gegevens (26%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Uit het *clinical study report* van de tweede interimanalyse (data-cut off: september 2023) wat met het Zorginstituut is gedeeld blijkt echter dat de HR 0,32 (95% BI: 0,17 – 0,63; p=0,0002) is bij een datamaturiteit van 40%. Ook dit effect voldoet ruimschoots aan de klinisch relevantiegrens van 0,70. Deze data zijn echter nog niet verschenen in een *peer-reviewed* publicatie.
- Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd van de data met betrekking tot kwaliteit van leven en daarnaast zijn er weinig patiënten die metingen hebben gedurende latere behandelcycli. Daarom is sprake van een zeer hoog risico op onnauwkeurigheid van het geschatte effect.
- Eén default klinische relevantiegrens wordt overschreden (1,25). Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid.

# Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): dostarlimab (Jemperli®). 2024.
2. EMA. EPAR - Assessment Report - Variation: dostarlimab (Jemperli®). 2024.
3. EMA. EPAR: dostarlimab (Jemperli®). 2021.
4. NVMO-commissie BOM. Dostarlimab bij recidief of gevorderd mismatch repair-deficiënt endometriumcarcinoom. 2023.
5. IKNL. Cijfers baarmoederkanker. Geraadpleegd op maart 2024 via <https://iknl.nl/kankersoorten/baarmoederkanker/cijfers-baarmoederkanker>.
6. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 860-77.
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162: 383-94.
8. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232-43.
9. Kanker.nl: baarmoederkanker. Geraadpleegd op 22-03-2024 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederkanker/algemeen/wat-is-baarmoederkanker#show-menu>.
10. IKNL. NKR Cijfers: baarmoederlichaamkanker. Geraadpleegd op maart 2024 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer>.
11. Specialisten FM. Richtlijn: Endometriumcarcinoom. 2011. Geraadpleegd op via <https://richtlijnen database.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom/algemeen.html>.
12. NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab en lenvatinib na eerdere platinumbevattende chemotherapie bij een gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. 2022.
13. NVMO-commissie BOM. Dostarlimab toegevoegd aan chemotherapie bij het gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. 2024.
14. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3841-50.
15. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2145-58.
16. GSK. Clinical study report: RUBY IA2 for Part I (CONFIDENTIEEL). 2024.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-- indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-10.
18. Garside J, Shen Q, Westermayer B, et al. Association Between Intermediate End Points, Progression-free Survival, and Overall Survival in First-line Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Clin Ther* 2023; 45: 983-90.



# Budget impact analyse van dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Definitief | 10 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023017572
Volgnummer	2024006730
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.J. Buiter
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	GSK

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	9
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>12</b>



# 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-reparatie-deficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

## 1.1 Geregistreeerde indicatie

Dit dossier is door de registratiehouder voorbereid voor beoordeling vanuit de parallelle procedure. De CHMP heeft op 12 oktober 2023 een positieve opinie afgegeven voor de volgende indicatie: dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie.<sup>[1]</sup> Endometriumcarcinoom is een maligniteit van het endometrium, de binnenbekleding van de baarmoeder (uterine corpus). Volgens de registratiehouder en de beroepsgroep worden patiënten in Nederland standaard getest op dMMR of MSI-H-status. Patiënten met een MMR deficiëntie hebben een hogere kans op een recidief bij endometriumcarcinoom.<sup>[2]</sup>

Op 21 april 2021 is dostarlimab geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na een eerdere platina bevattende behandeling.<sup>[3]</sup> In Nederland valt dostarlimab op basis van deze indicatie niet onder verzekerde zorg. Deze registratie was gebaseerd op een enkelarmige fase-1 GARNET-studie. De commissie BOM (CieBOM) heeft in 2023 geconcludeerd dat deze GARNET-studie niet inhoudelijk beoordeeld kan worden op basis van PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies, vanwege het ontbreken van een controlegroep bij een niet-zeldzame indicatie. Het Zorginstituut heeft recent een beoordeling gedaan van lenvatinib+pembrolizumab wat sinds november 2023 vergoede zorg is.<sup>[4]</sup> Deze combinatietherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Dit betreft een tweedelijnsbehandeling.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

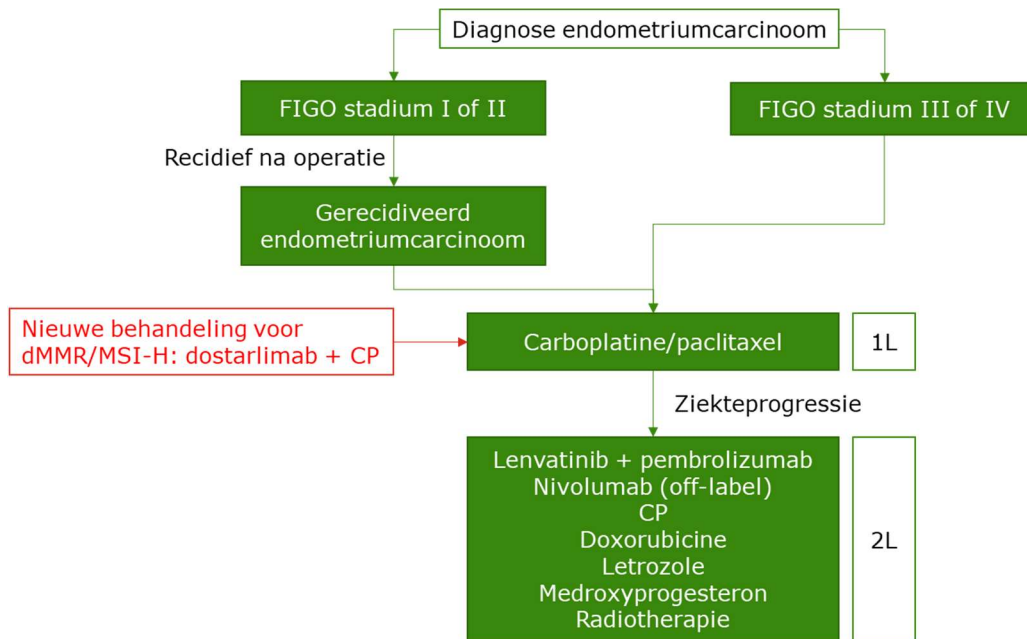
In de Nederlandse klinische praktijk wordt behandeld volgens de richtlijn van de ESMO.<sup>[5]</sup> Een schematische weergave van toevoeging van dostarlimab voor de genoemde indicatie aan de richtlijn wordt weergegeven in figuur 1. Patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom worden op dit moment in de 1<sup>e</sup> lijn behandeld met chemotherapie bestaande uit carboplatine/paclitaxel (CP). Bij ziekteprogressie tijdens of na behandeling met CP komen Nederlandse patiënten in de tweede lijn in aanmerking voor onder andere lenvatinib+pembrolizumab. Het Zorginstituut heeft hier in juli 2023 een advies over uitgebracht en sinds november 2023 is lenvatinib+pembrolizumab verzekerde zorg. Toevoeging van dostarlimab aan het behandelarsenaal kan gevolgen hebben voor de budgetimpact van lenvatinib+pembrolizumab. Het Zorginstituut verwacht dat deze lager zal worden. Beide behandelingen betreffen namelijk immunotherapieën. Nederlandse klinische

experts geven aan momenteel nauwelijks sequentieel immunotherapie voor te schrijven. Tot nu toe is er geen bewijs voor het sequentieel inzetten van immunotherapieën, maar volgens de beroepsgroep gaan die data er in de toekomst wel komen. Het is onzeker of de aanname dat geen immunotherapie meer gegeven wordt na dostarlimab dan nog steeds zal gelden.

Endometriumcarcinoom wordt volgens de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) gedefinieerde criteria in de volgende stadia onderverdeeld:<sup>[6, 7]</sup>

- Stadium I: De tumor is beperkt tot de baarmoeder.
- Stadium II: cervix (baarmoedermond) betrokkenheid. Alleen endocervicale klierbuis betrokkenheid is stadium I.
- Stadium III: lokale of regionale verspreiding van de tumor.
- Stadium IV: verspreiding in endeldarm en/of blaaslijmvlies en/of metastasen op afstand.

Gevorderd endometriumcarcinoom valt onder FIGO stadium III of IV.



Figuur 1. Behandelrichtlijn endometriumcarcinoom.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Jaarlijks worden ruim 2.000 nieuwe gevallen van endometriumcarcinoom (EC) gediagnosticeerd.<sup>[8, 9]</sup> De incidentie lag tussen 1.824 nieuwe patiënten in 2012 en 2.094 nieuwe gevallen in 2019, wat neerkomt op een gemiddelde toename van 2,1% per jaar. Extrapolatie naar 2024-2026 zou dan resulteren in een incidentie van 2.276, 2.323, en 2.372 nieuwe patiënten in jaar 1, 2 en 3.

Alleen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd (FIGO stadium III of IV) of gerecidiveerd endometriumcarcinoom (recidief na operatie in FIGO stadium I of II) komen in aanmerking voor dostarlimab + CP. Uit een gepubliceerd gestructureerd literatuuronderzoek naar de prevalentie van dMMR en MSI-H bij endometriumcarcinoom bleek dat dMMR/MSI-H bij 25% van de gevallen voorkomt.<sup>[10]</sup> Het aantal incidentie patiënten met een dMMR/MSI-H status wordt derhalve berekend op 569 in jaar 1 ( $2.323 \times 25\%$ ), 581 in jaar 2 ( $2.323 \times 25\%$ ) en 593 in jaar 3 ( $2.372 \times 25\%$ ). Bij de meeste patiënten (ruim 80%) wordt endometriumcarcinoom in een relatief vroeg stadium gediagnosticeerd, FIGO stadium I of II.<sup>[9]</sup> Deze patiënten komen niet in aanmerking voor dostarlimab + CP. Bij de overige patiënten (20%) is er sprake van uitbreiding buiten de baarmoeder of naar lymfeklieren, FIGO stadium III of IV. Het aantal patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd endometriumcarcinoom wordt berekend op 114 in jaar 1 ( $569 \times 20\%$ ), 116 in jaar 2 ( $581 \times 20\%$ ) en 119 in jaar 3 ( $593 \times 20\%$ ). Reeds wordt het grootste gedeelte van de patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC in de eerste lijn behandeld met CP. Op basis van de Vektis declaratiedata werden 224-369 patiënten met gevorderd of gerecidiveerd EC (2017-2022) behandeld met CP.<sup>[11]</sup> Hier werd geen onderscheid gemaakt tussen het wel of niet hebben van een dMMR/MSI-H status.

Voor het bepalen van het aantal patiënten met een recidief is gekeken naar een Nederlandse studie naar recidieven bij endometriumcarcinoom. Hieruit bleek dat 12,4% van de patiënten (alle FIGO stadia) te maken heeft met gerecidiveerd endometriumcarcinoom.<sup>[12]</sup> In deze BIA wordt alleen rekening gehouden met patiënten die primair gediagnosticeerd werden met FIGO stadium I of II en een recidief hadden na operatie. Bij de patiënten met FIGO stadium I of II ( $n=179$ ) kwamen recidieven bij 6,22% van de patiënten voor. De verdeling van patiënten over de verschillende FIGO stadia in deze studie kwam overeen met de Nederlandse praktijk, ongeveer 85% van de studiepopulatie werd gediagnosticeerd met FIGO stadium I of II en 15% met FIGO stadium III of IV. Zodoende wordt het aantal patiënten met dMMR/MSI-H gerecidiveerd endometriumcarcinoom berekend op 35 in jaar 1 ( $569 \times 6,22\%$ ), 36 in jaar 2 ( $581 \times 6,22\%$ ) en 37 in jaar 3 ( $593 \times 6,22\%$ ).

In totaal komen er 149 (114+35) patiënten in jaar 1, 152 (116+36) patiënten in jaar 2, en 155 (119+37) patiënten in jaar 3 in aanmerking voor dostarlimab + CP.

#### Marktpenetratie

De registratiehouder schat op basis van de resultaten die behaald zijn in de RUBY-studie in dat de uptake van de behandeling met dostarlimab relatief snel zal gaan. Zodoende wordt een marktpenetratie van 50% in jaar 1, 70% in jaar 2 en 90% in jaar 3 verwacht. De registratiehouder geeft aan een zevental Nederlandse klinische experts te hebben geconsulteerd voor het schatten van de marktpenetratie. Zij gaven aan dat bijna alle patiënten met een immunotherapie behandeld zullen gaan worden, maar het lastig te vinden om een schatting te geven van hoe groot het marktaandeel van dostarlimab binnen de groep immunotherapieën wordt. Het Zorginstituut heeft de geaccrediteerde notulen van de expert consultatie kunnen inzien en kan zich voorstellen op basis van de reacties dat er een voorkeur gaat zijn voor het inzetten van dostarlimab, omdat dit een mono immunotherapie is (minder toxiciteit) en eerder ingezet kan worden dan andere immunotherapieën. In de budgetimpactanalyse voor lenvatinib + pembrolizumab werd een marktpenetratie van 37,5%

in jaar 1 en 87,5% in jaar 2 en 3 aangenomen.<sup>[4]</sup> Deze komt in zijn totaliteit overeen met de inschatting van de registratiehouder van dostarlimab. Het Zorginstituut gaat daarom uit van de marktpenetratie van 50% in jaar 1, 70% in jaar 2, en 90% in jaar 3.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dostarlimab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidente patiënten endometriumcarcinoom	2.276	2.323	2.372
Incidente patiënten met endometriumcarcinoom en dMMR/MSI-H (25%)	569	581	593
Waarvan primair FIGO stadium III of IV (20%)	114	116	119
Waarvan recidief (6,22%)	35	36	37
Marktpenetratie	50%	70%	90%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor dostarlimab in aanmerking komt</b>	<b>75 (57+18)</b>	<b>107 (81+25)</b>	<b>140 (107+33)</b>

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; dMMR/MSI-H = mismatch-reparatie-deficiënt/microsatellietinstabiliteit-hoog

### Indicatie uitbreiding

Volgens de horizonscan geneesmiddelen wordt nog een indicatie uitbreiding verwacht voor dostarlimab in combinatie met niraparib voor patiënten met ovariumcarcinoom.<sup>[13]</sup> De verwachte registratie is in oktober 2025.

## 2.2 Substitutie

Volgens de richtlijn van de ESMO worden patiënten met gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom in de eerste lijn met carboplatine + paclitaxel (CP) behandeld (zie Figuur 1). Dostarlimab wordt toegevoegd aan deze behandeling. Carboplatine + paclitaxel wordt om de drie weken voor maximaal 6 cycli voorgeschreven. Dostarlimab wordt daarna als monotherapie elke 6 weken voorgeschreven tot aan ziekteprogressie. Het Zorginstituut verwacht dat dostarlimab+CP bij de dMMR/MSI-H patiënten CP volledig gaat substitueren.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze BIA wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld starten halverwege het jaar waardoor de kosten alleen in het eerste half jaar worden meegenomen.

### Dostarlimab + carboplatine/paclitaxel

Dostarlimab wordt toegediend in een dosis van 500mg elke drie weken voor de eerste 6 cycli. Daarna wordt dostarlimab toegediend in een dosis van 1.000mg elke zes weken tot aan ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 3 jaar.<sup>[3]</sup> De AIP per verpakking van 500mg is €5.500 volgens de registratiehouder. In de RUBY studie was de mediane behandelduur 76,5 weken (ongeveer 1,5 jaar). De gemiddelde behandelduur was nog niet bereikt. Ten tijde van de meest recente interimanalyse was 69,2% van de patiënten gestopt met de behandeling. De mediane follow-up van de studie bedroeg toen 25,4 maanden. Het Zorginstituut acht het daarom aannemelijk dat de gemiddelde behandelduur langer zal zijn dan 76,5 weken. De gemiddelde behandelduur kan ook worden berekend met de schatting van de Time to Treatment Discontinuation (TTD) curve uit het farmaco-economische model. Op basis van deze extrapolatie, waarbij de maximale behandelduur op 3 jaar wordt gezet, bedraagt de gemiddelde behandelduur 86,92 weken. Deze BIA gaat zodoende uit van een gemiddelde

behandelduur van 86,92 weken. De kosten per patiënt per jaar voor dostarlimab bedragen €99.000. Op basis van een behandelduur van 86,92 weken bedragen de kosten per patiënt voor dostarlimab €165.000. Op basis van een behandelduur van 3 jaar (maximale behandelduur) bedragen de kosten per patiënt €297.000. Deze kosten worden echter verder niet in de BIA meegenomen, omdat het niet realistisch is dat alle patiënten de maximale behandelduur van 3 jaar zullen doorlopen.

De dosering van carboplatine is afhankelijk van de *creatinine clearance rate* + 25, en vermenigvuldigd met de AUC (5mg/ml/min). In het door de registratiehouder bijgevoegde farmaco-economisch model wordt een *creatinine clearance rate* van 87,39 (62,39 + 25) aangehouden. De dosis carboplatine wordt dan berekend op 436,93mg (87,386\*5mg). De dosering van de verpakking die beschikbaar is om tot de juiste dosering te komen is 10mg/60ml. De AIP van deze verpakking is €183,63.<sup>[14]</sup> Wanneer wordt aangenomen dat alle patiënten 6 cycli afmaken, bedragen de totale kosten van carboplatine €1.101,78 (€183,63\*6). De aanbevolen dosering van paclitaxel is afhankelijk van het lichaamsoppervlak en bedraagt 175mg/m<sup>2</sup>. In de BIA van lenvatinib is een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,73 aangenomen. Dit komt neer op een dosis van 302,75mg (1,73\*175). De bruikbare verpakkingen paclitaxel hebben een dosering van 6mg/50ml (300mg) en 6mg/5ml (30mg). De verpakking van 6mg/50ml kost €605,78 en de verpakking van 6mg/5ml kost €60,57.<sup>[14]</sup> De kosten van paclitaxel bedragen dan €666,35 (€605,78 + €60,57) per cyclus. Wanneer wordt aangenomen dat patiënten 6 cycli afmaken, bedragen de kosten per patiënt voor paclitaxel €3.998,10 (€666,35\*6). Dit komt neer op totale kosten per patiënt voor carboplatine/paclitaxel van €5.099,88 (€1.101,78 + €3.998,10), afgerond €5.100. In deze BIA wordt aangenomen dat alle patiënten de zes cycli afmaken.

Dostarlimab in combinatie met CP kost €170.100 (€165.000+€5.100) per patiënt op basis van een gemiddelde behandelduur van 86,92 weken. De jaarlijkse kosten per patiënt bedragen €104.100 (€99.000+€5.100).

#### *Carboplatine/paclitaxel*

De dosering van CP is onafhankelijk van de toevoeging van dostarlimab en was dus in beide behandelarmen gelijk.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van dostarlimab +CP en carboplatine/paclitaxel (CP) voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie

	<i>Dostarlimab</i>	<i>Carboplatine</i>	<i>Paclitaxel</i>
(Mediane) behandelduur	86,92 weken	6 cycli (18 weken)	6 cycli (18 weken)
Dosering eerste 6 cycli (elke 3 weken)	500mg	5mg/ml/min	175mg/m <sup>2</sup>
Dosering volgende cycli (elke 6 weken)	1000mg	-	-
Dosering verpakking	500mg	10mg/60ml	6mg/50ml 6mg/5ml
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.)	€5.500,-	€183,63	€666,35 (€605,78+ €60,57)
Totale kosten per patiënt	€165.000	€1.101,78	€3.998,10
<b>Totale kosten per patiënt dostarlimab + CP</b>	<b>€170.100</b>		
<b>Totale kosten per patiënt CP</b>	<b>€5.100</b>		

### Testkosten

Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep geconsulteerd omtrent de diagnostiek van endometriumcarcinoom. Volgens de beroepsgroep worden alle patiënten met endometriumcarcinoom getest op MMR deficiëntie. De voorkeurstest die hiervoor gebruikt wordt is de MMR-IHC test. De prijs per IHC loopt uiteen van €116,22<sup>[15]</sup> tot €211,59<sup>[16]</sup> (beide bedragen zijn geïndexeerd naar 2023). Het Zorginstituut gaat uit van de studie die uitkomt op €211,59 per IHC test. De reden hiervoor is omdat dit een micro-bottom-up costing studie betreft (in lijn met de kostenhandleiding van het Zorginstituut), deze gebaseerd is op meer recentere data en waar is gekeken naar meerdere typen tumoren. Uitgaande van de 2.372 incidentie patiënten in het derde jaar, bedragen de maximale testkosten €501.891. Hierbij moet vermeld worden dat het testen al deel uit maakt van de Nederlandse praktijk bij behandeling van EC, en er in dit geval dus geen additionele kosten zijn.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van endometriumcarcinoom neemt jaarlijks met 2,1% toe;<sup>[8, 9]</sup>
- Bij 20% van de patiënten met endometriumcarcinoom is er bij diagnose sprake van FIGO stadium III of IV; <sup>[9]</sup>
- Bij 25% van de patiënten met endometriumcarcinoom (ongeacht FIGO stadium) is er sprake van een dMMR/MSI-H;<sup>[10]</sup>
- Bij 6,22% van de patiënten met endometriumcarcinoom komen recidieven voor (FIGO stadium I of II);<sup>[12]</sup>
- Een marktpenetratie van 50% in jaar 1, 70% in jaar 2, en 90% in jaar 3 wordt aangenomen;
- De gemiddelde behandelduur bedraagt 86,92 weken (op basis van de TTD in het farmaco-economisch model)
- Het gemiddelde lichaamsoppervlak is 1,73m<sup>2</sup>;
- De glomerulair filtration rate is 87,39 (62,39 + 25).

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer dostarlimab + CP aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie. Hierbij is een gemiddelde behandelduur van 86,92 weken aangenomen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dostarlimab + CP aan het behandelarsenaal voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie

Besparingen door substitutie carboplatine/paclitaxel (CP)						
	Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar dostarlimab + CP	Totale kosten/jaar CP	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	1 start	50%	75	€ 4.507.491	€ 382.491	<b>€4.125.000</b>
2	1 vervolg	50%	75	€ 7.425.000	€ 0	<b>€13.310.000</b>
	2 start	70%	107	€ 6.430.687	€ 545.687	
3	1 vervolg	50%	75	€ 825.000	€ 0	<b>€19.118.000</b>
	2 vervolg	70%	107	€ 10.593.000	€ 0	
	3 start	90%	140	€ 8.413.983	€ 713.983	

## 4 Conclusie

Het Zorginstituut schat dat ongeveer 75 (jaar 1) tot 140 (jaar 3) patiënten behandeld zullen gaan worden met dostarlimab + CP. De kosten van dostarlimab +CP per patiënt bedragen €170.100 wanneer wordt uitgegaan van een behandelduur van 86,92 weken. Toepassing van dostarlimab + CP bij de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op ongeveer €4,1 miljoen in jaar 1 tot €19,1 miljoen in jaar 3. Hierbij bestaat nog onzekerheid over het aantal patiënten met een dMMR/MSI-H status, het aantal patiënten met primair gevorderd endometriumcarcinoom en het aantal patiënten wat een recidief zal krijgen. Daarnaast dient rekening gehouden te worden met een mogelijke verschuiving van kosten van lenvatinib + pembrolizumab in de tweede lijn naar dostarlimab + CP in de eerste lijn. Patiënten met dMMR/MSI-H die nu na CP worden behandeld met lenvatinib + pembrolizumab komen namelijk in aanmerking voor dostarlimab + CP.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of opinion Jemperli (dostarlimab). 2023: 1 pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2024 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>.
2. Backes FJ, Haag J, Cosgrove CM, et al. Mismatch repair deficiency identifies patients with high-intermediate-risk (HIR) endometrioid endometrial cancer at the highest risk of recurrence: A prognostic biomarker. *Cancer* 2019; 125: 398-405.
3. EMA. SmPC dostarlimab (Jemperli). 2023: pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2024 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_en.pdf).
4. ZIN. Pakketadvies lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab. 2023: pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/06/pakketadvies-lenvatinib-lenvima-voor-de-behandeling-van-baarmoederkanker>.
5. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 860-77.
6. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273-85.
7. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 520-9.
8. NKR. NKR Cijfers (iknl.nl).
9. Van der Hel O, Timmermans M, Verboort S, et al. Endometriumcarcinoom. 2018: pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2023 via [https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport\\_endometrium\\_2012-2016.pdf](https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport_endometrium_2012-2016.pdf).
10. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020: 17.
11. Vektis. Vektis declaratiedata - paclitaxel 2024.
12. Huijgens AN and Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5: 179-86.
13. ZIN (2023). Horizonscan geneesmiddelen: dostarlimab. Retrieved 18-02-2024, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/dostarlimab-oncologie-baarmoederhalskanker/versie2>.
14. KNMP. G-standaard handelsproducten 2024.
15. van de Ven M, Koffijberg H, Retel V, et al. Real-World Utilization of Biomarker Testing for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in a Tertiary Referral Center and Referring Hospitals. *J Mol Diagn* 2021; 23: 484-94.
16. Pasmans CTB, Tops BBJ, Steeghs EMP, et al. Micro-costing diagnostics in oncology: from single-gene testing to whole- genome sequencing. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021; 21: 413-4.



Zorginstituut Nederland

# Farmaco-economisch rapport voor dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij de behandeling van patiënten met dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 10 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023017572
Volgnummer	2024007141
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.J. Buiten
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	GSK

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>8</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>10</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	10
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte	10
1.3	Epidemiologie	10
1.4	Onderzoeksvraag	10
1.5	Literatuurstudie	11
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>12</b>
2.1	PICO	12
2.2	Modelsettings	16
2.3	Inputgegevens	17
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden	17
2.3.2	Utiliteiten	27
2.3.3	Kosten	28
2.3.4	Modelaannames	36
2.4	Validatie	38
2.4.1	Validatie van het conceptuele model, input data en uitkomsten	38
2.4.2	Technische validatie	38
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses	38
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	39
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	39
2.5.3	Scenarioanalyses	40
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	42
<b>3</b>	<b>Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse</b>	<b>43</b>
3.1	Ziektelast	43
3.2	Incrementele en totale effecten	43
3.3	Incrementele en totale kosten	44
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	45
3.5	Gevoeligheidsanalyses	46
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses	46
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	46
3.5.3	Scenarioanalyses	47
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>54</b>
	<b>Bijlage 1: Klinische studies</b>	<b>56</b>
	<b>Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische &amp; probabilistische gevoeligheidsanalyse</b>	<b>57</b>

# Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van dostarlimab (Jemperli®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

## **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 25,4 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 33 jaar (levenslang, tot patiënt 100 jaar bereikt). De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

## **Vergelijkende behandeling**

In de kosteneffectiviteitsanalyse is dostarlimab in combinatie met carboplatine/paclitaxel (CP) vergeleken met placebo + CP.

## **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert (na aanpassing op basis van verzoek van het Zorginstituut) een gemiddelde gezondheid van 8,35 QALYs per patiënt door inzet van dostarlimab + CP. Bij placebo + CP is dit 3,54 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 4,82 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo + CP. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten langer leven in de dostarlimab + CP arm.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 11,22 door inzet van dostarlimab + CP, bij placebo + CP zijn dit 4,75 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 6,48 levensjaren per patiënt ten opzichte van placebo + CP.

Het Zorginstituut is van mening dat de OS modellering na de gevraagde aanpassingen nog niet volledig onderbouwd is (zie sectie '2.3.1. Transitie tussen gezondheidstoestanden') en komt daarom op andere resultaten uit dan de registratiehouder. Het Zorginstituut komt uit op een gemiddelde gezondheid van 6,81 QALYs per patiënt door inzet van dostarlimab + CP. Bij placebo + CP is dit 3,54 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 3,27 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo + CP.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen volgens de registratiehouder €283.861 voor dostarlimab + CP en €125.301 voor placebo + CP. De incrementele kosten per patiënt bedragen €158.560. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door het geneesmiddel. Het Zorginstituut is het niet eens met hoe de vervolgbehandelingen werden gemodelleerd in de base-case. In de RUBY-studie kreeg namelijk 38,5% van de patiënten een vervolgbehandeling met immunotherapie. De effecten hiervan zijn meegenomen in de Kaplan Meier curve. De registratiehouder heeft de kosten echter gebaseerd op de Nederlandse praktijk, waarin 72% een vervolgbehandeling met immunotherapie krijgt. Het Zorginstituut is van mening dat de kosten ook voor 38,5% van de patiënten moeten gelden en heeft dit daarom in de base-case aangepast. Het Zorginstituut komt uit op gemiddelde kosten per patiënt van €269.212 voor dostarlimab + CP en €117.679 voor placebo + CP. De incrementele kosten per patiënt bedragen €151.533.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €24.486 per gewonnen levensjaar en van €32.928 per gewonnen QALY ten opzichte van CP. Het Zorginstituut komt uit op ICERs van €34.909 per gewonnen levensjaar en €46.278 per gewonnen QALY.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de shape en scale van de log-logistische distributie bij de modellering van OS.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat dostarlimab + CP kosteneffectief is ten opzichte van CP bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY ongeveer 99,3% is. De ICER van de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €21.412 per gewonnen QALY. De probabilistische ICER van het Zorginstituut komt uit op €43.513 per gewonnen QALY. Volgens de analyse van het Zorginstituut is de kans dat dostarlimab + CP kosteneffectief is ongeveer 96% bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY.

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft het Zorginstituut beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

– *Extrapolatie van de RUBY data*

Voor de extrapolatie van de OS curve heeft de registratiehouder in eerste instantie de log-logistische distributie toegepast voor beide armen in het model, met de aanname dat het behandelingseffect zou aanhouden over de tijd. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder tijdens de consultatieronde verzocht om in de base-case de OS modellering aan te passen

waarbij rekening wordt gehouden met afhankelijke modellen en de optie *gradual treatment convergence* wordt toegevoegd. De registratiehouder geeft aan dat er, op basis van expert opinie en nieuwe beschikbare data, geen methodologische grondslag bestaat voor het gebruik van *treatment convergence* in de base-case. De registratiehouder blijft van mening dat de onafhankelijke log-logistische distributies de data het beste representeren. De klinische experts die door de registratiehouder zijn geconsulteerd zijn onzeker over het aanhouden van het behandelingseffect. De registratiehouder is dan ook deels meegegaan met het verzoek van het Zorginstituut om *treatment convergence* mee te nemen in de base-case. Echter lijken de initiële aannames rondom *gradual treatment waning* te zijn aangepast in de tweede indiening van het model, maar de onderbouwing hiervan mist. Het Zorginstituut kan daarom niet beoordelen of de manier hoe *treatment convergence* is toegepast tot de meest realistische resultaten leidt. Het Zorginstituut merkt op dat de aannames rondom *treatment convergence* een grote invloed hebben op de resultaten. De onzekerheid rondom de ICER wordt sterk bepaald door de OS curve en de keuzes die hieraan ten grondslag liggen.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

– *Vervolgbehandelingen in de placebo + CP arm*

Het Zorginstituut merkt op dat er extra onzekerheid over algehele overleving bestaat in de controle-arm. In de studie kreeg 38,5% van de patiënten in deze arm een vervolgbehandeling met een immunotherapie. In het model neemt de registratiehouder echter aan dat 72% een vervolgbehandeling krijgt met immunotherapie. Dit betekent dat de effecten voor 38,5% worden meegenomen en de kosten voor 90%. De registratiehouder heeft inmiddels nieuwe data omtrent de OS en de PFS2 aangeleverd en in het model verwerkt waarin de HR voor OS voor dostarlimab ten opzichte van placebo nogmaals wordt bevestigd. Ook de PFS2 geeft een significant HR voor dostarlimab ten opzichte van placebo van 0,33 bij een mediane follow-up van 36,6 maanden. In de placebo arm is 41,5% behandeld met een (combinatie met) een immunotherapie in de tweedelijnsbehandeling, ten opzichte van 15% in de dostarlimab arm. Het lijkt er dus op dat het effect van de behandeling in de eerstelijnsbehandeling niet of nauwelijks wordt verminderd door het effect van de behandeling in de tweedelijnsbehandeling. Er kan daarom vanuit gegaan worden dat de effecten van vervolgbehandelingen voldoende zijn meegenomen. In het model van de registratiehouder is een mogelijkheid om de bron van de vervolgbehandelingen aan te passen van Nederlandse setting naar RUBY data. In dat geval dalen de kosten van de placebo+CP arm en stijgen dus de incrementele kosten waardoor de ICER toeneemt van €32.928 per QALY naar €34.510 per QALY. De impact lijkt dus niet groot, echter blijft dit wel een onzekere component in deze analyse.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs

– *RUBY trial en immatuuriteit van de data*

De onderliggende studie voor het berekenen van de effecten voor dostarlimab + CP en placebo + CP is de RUBY studie. De studiedata zijn echter nog erg immatuur. Na 24 maanden follow-up was er sprake van 26% maturiteit voor OS en 53% maturiteit voor PFS. Daarnaast was de studiepopulatie in de dMMR/MSI-H subgroep relatief klein (n=118). Zoals bij het vorige punt al aangegeven zijn er nieuwe data aangeleverd over een wat langere follow-up (36,6 maanden) en het effect van dostarlimab+CP blijft bestaan.

– *Immunotherapie na immunotherapie*

De registratiehouder heeft bij een zevental klinische experts uitgevraagd of zij verwachten een immunotherapie te geven na dostarlimab in de 1L. Zes van de zeven experts geven aan dit niet te doen, omdat er geen bewijs is dat het sequentieel inzetten van immunotherapieën bij endometriumcarcinoom effectief is. Het Zorginstituut heeft deze vraag ook nog uitgezet bij de beroepsgroep. De beroepsgroep gaf aan dat er meer data gaan komen in de komende jaren over het sequentieel inzetten van immunotherapieën bij endometriumcarcinoom. Het Zorginstituut gaat akkoord met de aanname dat immunotherapieën niet sequentieel worden ingezet, maar is onzeker of dit in de toekomst niet gaat veranderen.

## **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €32.928 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat er nog onzekerheid bestaat over de manier waarop treatment waning is meegenomen in de analyse. Bij de meer realistische base-case wordt volgens het Zorginstituut *gradual treatment convergence* toegepast. Dit betekent dat het effect van de behandeling eerst geleidelijk zal afnemen. Het geleidelijk afnemen van het behandelings-effect begint na 4 jaar. Vervolgens duurt het nog 3 jaar voordat er helemaal geen behandelings-effect meer is. Daarnaast dienen de kosten van de vervolgbehandelingen op de RUBY data gebaseerd te zijn (net zoals de effecten). De ICER die het Zorginstituut heeft berekend komt dan uit op €46.278 per QALY. Het meest conservatieve scenario, waarbij er van wordt uitgegaan dat afname van het behandelings-effect meteen na start van behandeling plaatsvindt, resulteert in een ICER van €70.867 per QALY. Het Zorginstituut verwacht dat de meest realistische ICER zich zal bevinden tussen de €46.278/QALY en €70.867/QALY. Bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000 per QALY kan geconcludeerd worden dat dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie een kosteneffectieve behandeling is voor volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*



# Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
CP	Carboplatine/paclitaxel
dMMR	Mismatch repar mechanisme deficiëntie
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (score)
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GFR	Glomerulair Filtratie Ratio
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MSI-H	Microsatellite instability high
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
TTD	Time to treatment discontinuation
VOI	Value of information

WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

# 1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van dostarlimab (Jemperli®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van dostarlimab (Jemperli®) in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch reparatie deficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor dostarlimab. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

In combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie.<sup>[1]</sup>

Dostarlimab is eerder geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na een eerdere platina bevattende behandeling. Voor deze indicatie is in Nederland het besluit genomen om dostarlimab niet op te nemen in het basispakket verzekerde zorg. Deze registratie was gebaseerd op een enkelarmige fase-1 GARNET-studie. De commissie BOM (CieBOM) heeft in 2023 geconcludeerd dat deze GARNET-studie niet inhoudelijk beoordeeld kan worden op basis van PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies, vanwege het ontbreken van een controlegroep bij een niet-zeldzame indicatie. Dostarlimab voor de tweedelijnsindicatie betreft dan ook geen vergoede zorg.

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

## 1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

## 1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van dostarlimab + CP in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in dostarlimab + CP in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van dostarlimab + CP ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline en Embase op 17 april 2024. Uit het literatuuronderzoek werden twee kosteneffectiviteitsstudies gevonden die dostarlimab onderzochten (You et al. en Kim et al.). De registratiehouder is tot de volgende conclusie gekomen:

De studie van You et al. is gemiddeld genomen van voldoende kwaliteit om de kosteneffectiviteit in de betreffende studie te beoordelen. Echter heeft deze studie enkel de directe medische kosten meegenomen vanuit het Chinese gezondheidszorgperspectief, waarbij vervolgbehandelingen, ander zorggebruik, maatschappelijke impact en substantieel aantal andere parameters die in Nederland belangrijk worden geacht, achterwege zijn gelaten. Voor de beoordeling van of een vergelijking met de kosteneffectiviteit voor de Nederlandse behandelsetting is deze studie niet geschikt.

De studie van Kim et al. is gemiddeld genomen naar onze inschatting van onvoldoende kwaliteit om de kosteneffectiviteit die gevonden werd in de betreffende studie te beoordelen. Veel informatie omtrent hoe beschikbare data uit literatuur in het model zijn gebruikt ontbreekt. Daarnaast kijkt het model naar een 3-jarige tijdshorizon waarbij enkel de directe medische kosten zijn meegenomen. Evenals bij de studie van You et al, zijn relevante vervolgbehandelingen en de bovengenoemde overige parameters niet in deze analyse meegenomen. Daarnaast is in de studie voor het gehele cohort gerekend met een behandelduur van 3 jaar voor dostarlimab. In de RUBY-studie is waargenomen dat vele patiënten al eerder dan 3 jaar stoppen. Ook wanneer primaire uitkomsten in het model wel op een juiste manier geïncorporeerd zouden zijn, blijven de resultaten van deze studie lastig te interpreteren en niet vergelijkbaar met de Nederlandse behandelsetting.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag en van de studies die hierboven zijn omschreven.

## 2 Methoden

### 2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie
Interventie	Dostarlimab in combinatie met carboplatine + paclitaxel (CP)
Controle-interventie	Placebo + carboplatine/paclitaxel (CP)
Uitkomsten	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Progressievrije overleving (PFS)</b> in zowel de dMMR/MSI-H populatie als de hele populatie</li><li>- <b>Algehele overleving (OS)</b> in zowel als vooraf gespecificeerde subgroep analyse als gepowered in de hele populatie</li></ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kwaliteit van leven</li><li>- Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten (graad 3 of hoger)</li></ul>

dMMR = mismatch repair mechanisme deficiëntie; MSI-H = microsattelite instability high

#### *Patiëntenpopulatie (P)*

De patiëntenpopulatie is gebaseerd op de RUBY studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde fase 3 studie. Patiënten moesten ten minste 18 jaar oud zijn en histologisch of cytologisch bevestigd primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom (FIGO stadium III of IV) en waarvoor curatieve therapie niet mogelijk was.<sup>[2]</sup> Gerecidiveerde ziekte hield in dat met (neo-)adjuvante therapie was behandeld en ten minste 6 maanden na voltooiing van de behandeling de tumor was teruggekeerd of dat het de tumor niet was behandeld met systemische therapie.

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij behandeling met dostarlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel (CP)

	Dostarlimab + CP n = 53 (45%)	Placebo + CP n = 65 (55%)	NL populatie n = 209 <sup>[3]</sup>
Mediane leeftijd in jaren (range)	61,0 (45-81)	66,0 (39-85)	NB
Gemiddelde leeftijd (SD)	NB	NB	65,3 (10,3)
Gemiddeld BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	31,28 (8,221)	35,44 (8,925)	30 (7,3)
<b>ECOG score – aantal (%)</b>			
0	28 (53,8)	39 (60,0)	NB
1	24 (46,2)	26 (40,0)	NB
<b>Internationale FIGO stadium bij intitiële diagnose – aantal (%)</b>			
Stadium I	18 (34,0)	22 (33,8)	169 (80,9)
Stadium II	3 (5,7)	5 (7,7)	10 (4,8)
Stadium III	14 (26,4)	20 (30,8)	24 (11,5)
Stadium IV	14 (26,4)	15 (23,1)	6 (2,9)
Onbekend	4 (7,5)	3 (4,6)	NB
<b>Histologie bij diagnose – aantal (%)</b>			
Carcinosarcoom	4 (7,5)	1 (1,5)	NB
Endometroid carcinoom (adenocarcinoom of varianten hiervan)	44 (83,0)	56 (86,2)	85,2%
Mixed carcinoma met ≥10% carcinosarcoom, clear cell of sereuze histologie	2 (3,8)	4 (6,2)	NB
Anders	2 (3,8)	3 (4,6)	14,8%
Sereus adenocarcinoom	1 (1,9)	1 (1,5)	NB
<b>Graad bij diagnose – aantal (%)</b>			
Graad 1	16 (30,2)	19 (29,2)	84,3%
Graad 2	21 (39,6)	22 (33,8)	
Graad 3	15 (28,3)	21 (32,3)	15,7%
Niet evalueerbaar	1 (1,9)	3 (4,6)	NB
<b>Eerdere behandelingen – aantal (%)</b>			
Radiotherapie voor EC	19 (35,8)	22 (33,8)	NB
Eerdere chirurgie voor EC	49 (92,5)	60 (92,3)	NB

Eerdere anti-kanker behandeling voor EC	7 (13,2)	10 (15,4)	NB
---	----------	-----------	----

CP = carboplatine+paclitaxel; EC = endometriumcarcinoom; NB = niet bekend; SD = standaard deviatie; BMI = Body mass index

De registratiehouder heeft een zevental Nederlandse klinische experts geconsulteerd om de studiepopulatie te vergelijken met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het Zorginstituut heeft de geaccordeerde notulen kunnen inzien. Alle experts gaven aan dat de studiepopulatie representatief is voor de Nederlandse dMMR/MSI-H populatie. De gemiddelde leeftijd was niet bekend in de studie, maar bij Nederlandse patiënten ligt de gemiddelde leeftijd iets hoger dan de mediane leeftijd in de studie.

De registratiehouder heeft de studiepopulatie daarnaast ook vergeleken met een retrospectieve studie (2002-2010) waarbij werd gekeken naar prognostische factoren die de ontwikkeling van recidiverend endometriumcarcinoom voorspellen.<sup>[3]</sup> Het Zorginstituut heeft deze studiepopulatie aan de tabel toegevoegd.

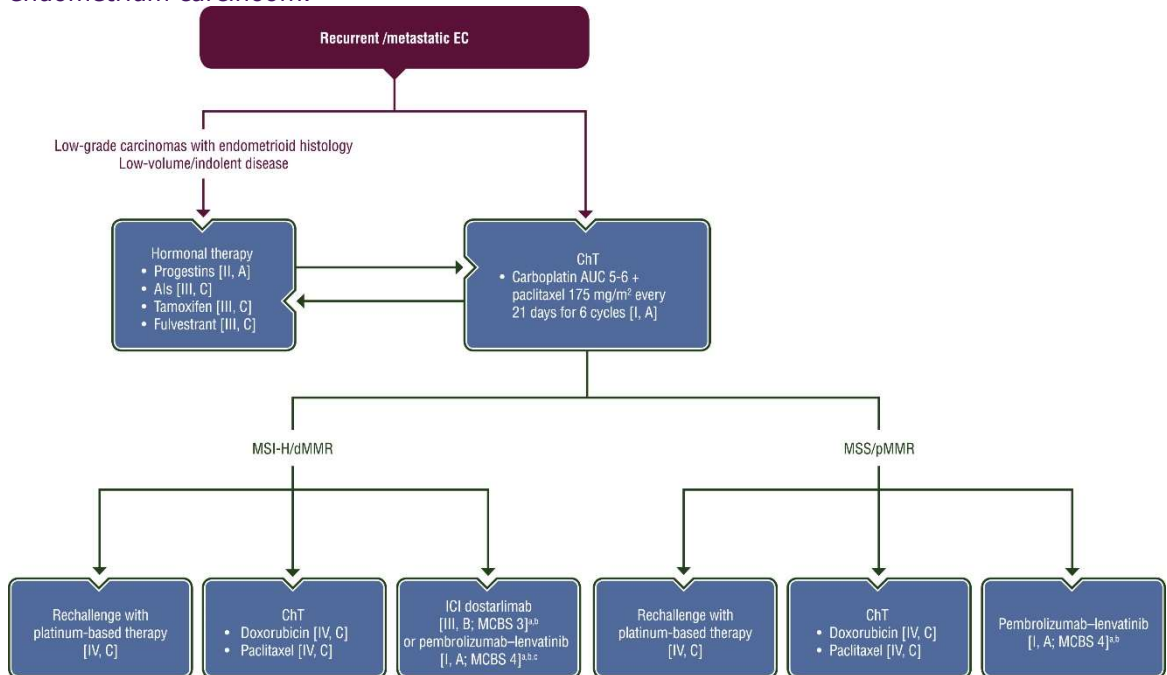
#### *Interventie (I)*

De interventie betreft een behandeling met dostarlimab in combinatie met CP. Dostarlimab wordt toegediend middels een intraveneuze infusiepomp gedurende 30 minuten. De eerste 6 cycli (één cyclus duurt 3 weken) is de aanbevolen dosering van dostarlimab 500mg in combinatie met placebo + CP. In de daaropvolgende periode wordt dostarlimab ingezet als monotherapie iedere 6 weken met een aanbevolen dosis van 1000mg.<sup>[1]</sup> Behandeling met dostarlimab dient gecontinueerd te worden tot aan ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of gedurende maximaal 3 jaar. De mediane behandelduur in de RUBY studie was 76,5 weken.<sup>[2]</sup>

#### *Controle (C)*

In de Nederlandse klinische praktijk wordt behandeld volgens de richtlijn van de ESMO.<sup>[4]</sup> Voor (adjuvante) behandeling van gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom wordt in de richtlijn 6 cycli driewekelijks carboplatine en paclitaxel geadviseerd of hormoontherapie (Figuur 1). De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts geven aan carboplatine/paclitaxel of hormoontherapie voor te schrijven bij deze patiënten, afhankelijk van hooggradige of laaggradige ziekte. Carboplatine/paclitaxel werd ook in de RUBY-studie gebruikt als controlearm in combinatie met een placebo. Patiënten werden na CP doorbehandeld met de placebo. Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van placebo + CP als vergelijkende behandeling voor dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom.

Figuur 1. ESMO Endometrial Carcinoma Guidelines voor gevorderde of gerecidiveerd endometrium carcinoom.<sup>[4]</sup>



In de RUBY-studie was het mogelijk om na een primaire behandeling met dostarlimab + CP, opnieuw behandeld te worden met een immunotherapie. Echter hebben Nederlandse experts aangegeven dat zij niet voornemens zijn om immunotherapie na immunotherapie te geven, omdat het bewijs omtrent de effectiviteit hiervan ontbreekt. De registratiehouder heeft een scenario analyse toegevoegd waarin 10% van de patiënten opnieuw behandeld werden met een immunotherapie.

### Uitkomsten (O)

De effectiviteit van dostarlimab + CP en placebo + CP is weergegeven in Tabel 3. Voor de farmaco-economische beoordeling zijn de volgende uitkomstmaten van belang: progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS), kwaliteit van leven (KvL), en interventie-gerelateerde graad  $\geq 3$  ongunstige effecten.

De mediane follow-up van de RUBY-studie betrof 24,79 maanden in de dMMR/MSI-H populatie bij de eerste data cut-off op september 2022 (DCO). De studie loopt op dit moment nog door, maar de volgende data cut wordt pas verwacht in 2029. De primaire eindpunten in de studie waren PFS, vastgesteld door de onderzoeker, en OS in de gehele populatie. OS was in de subpopulatie dMMR/MSI-H geen primair eindpunt, maar wel een vooraf gespecificeerde analyse. Ten tijde van de DCO was er 53% maturiteit voor beide armen op PFS en 26% maturiteit op OS. PFS werd gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het eerste tijdstip van radiografisch vastgestelde progressieve ziekte of dood door elke oorzaak. OS werd gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot dood door elke oorzaak.

Tabel 3: Effectiviteit van dostarlimab + CP en placebo + CP (DCO 24,79 maanden)

	Dostarlimab + CP n = 53 (45%)	Placebo + CP n = 65 (55%)
<b>Primaire uitkomstmaten</b>		
PFS, mediaan in maanden (95% BI)	NR (11,8-NR)	7,7 (5,6-9,7)
<b>Secundaire uitkomstmaten</b>		
OS dMMR/MSI-H populatie, mediaan in maanden (95% BI)	NR (NR-NR)	NR(23,2-NR)



dMMR/MSI-H = mismatch reparatie deficiënt/microsatellietinstabiliteit-hoog; NR = niet bereikt

Overige secundaire uitkomstmaten die van belang zijn voor de farmaco-economische beoordeling zijn kwaliteit van leven en graad  $\geq 3$  bijwerkingen. Voor het bepalen van de utiliteiten heeft de registratiehouder EQ-5D-5L data gebruikt uit de RUBY-studie. De registratiehouder geeft aan geen data te hebben omtrent bijwerkingen in de dMMR/MSI-H subpopulatie, maar alleen van de totale studiepopulatie. De registratiehouder verwacht dat er geen rationale is om aan te nemen dat het bijwerkingenprofiel in de volledige patiëntenpopulatie anders zou zijn in de dMMR/MSI-H populatie. Uit de tweede interim analyse (nog niet gepubliceerd) van de RUBY studie is gebleken dat er geen grote verschillen worden gezien tussen beide populaties. Het Zorginstituut heeft deze data kunnen inzien en gaat akkoord met de aanname dat het bijwerkingenprofiel enigszins gelijk zal zijn. De bijwerkingen die zijn meegenomen in het model zijn omschreven in sectie 2.3.2.

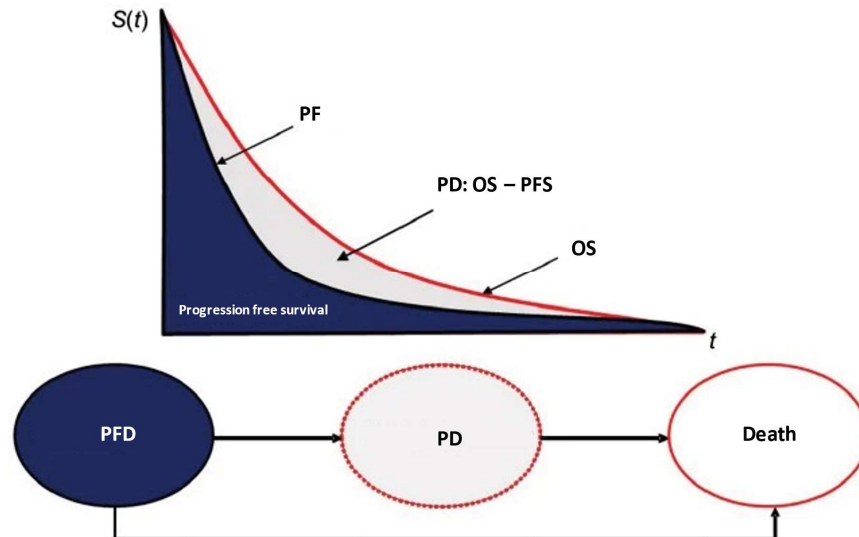
## 2.2 Modelsettings

De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een partitioned survival model (PSM) om de kosten en gezondheidssuitkomsten te modelleren voor patiënten die dostarlimab + CP kregen ten opzichte van placebo + CP. In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters. In figuur 2 is de modelstructuur weergegeven. Het PSM heeft drie gezondheidstoestanden: progressievrij, progressieve ziekte, en dood. In het model starten alle patiënten in de progressievrije gezondheidstoestand. De transitie naar de overige gezondheidstoestanden wordt bepaald door ziekteprogressie en het beëindigen van de behandeling. Deze worden bepaald door de PFS- en de tijd tot het discontinueren van de behandeling (TTD)-curves of de OS-curve in het geval dat de patiënt komt te overlijden.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	<i>Partitioned Survival Model (PSM)</i>
Gezondheidstoestanden	<i>Progressievrije ziekte (PFD), Progressieve ziekte (PD), Dood (D)</i>
Cyclusduur	<i>1 week</i>
Cohortgrootte	<i>NVT (proporties)</i>
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	<i>100% in progressievrije ziekte (PFD)</i>
Tijdshorizon	<i>32,81 jaar (tot max 100 jaar)</i>
Perspectief	<i>Maatschappelijk</i>
Discontering	<i>1,5% effecten en 4% kosten</i>
Analysetechniek	<i>Kosten-utiliteitsanalyse (KUA)</i>

Figuur 2 : Modelstructuur van het partitioned survival model voor dostarlimab + CP in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie.



Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelstructuur en de daarbij gemaakte aannames.

## 2.3 Inputgegevens

### 2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model heeft de registratiehouder zich met name gebaseerd op de RUBY-studie.<sup>[2]</sup> De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode met een mediane follow-up van 24,79 maanden (ongeveer 2 jaar). Voor zowel de progressievrije als de progressieve ziekte gezondheidstoestand is gecorrigeerd voor een geheel mortaliteitsrisico. Daarnaast is er binnen de progressievrije gezondheidstoestand een kans dat patiënten nog behandeld worden of dat deze reeds gestopt zijn met de behandeling (wanneer geen ziekte meer kon worden waargenomen bij de controle bijvoorbeeld). De progressievrije gezondheidstoestand is daarom in het model verdeeld naar met behandeling en zonder behandeling.

Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model (32 jaar) is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van dostarlimab en carboplatine en paclitaxel (CP). Voor beide behandelarmen werden de overlevingscurves gefit op de time-to-event data: de TTD, PFS, en OS curves. In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: de proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit. Vervolgens werden verschillende parametrische en niet-parametrische survival modellen (o.a. Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz en spline modellen) statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier curves. De beste fit werd gekozen voor de base case. Daarnaast heeft de registratiehouder de modelkeuzes gevalideerd met Nederlandse klinische en gezondheidseconomische experts. Het Zorginstituut heeft de notulen hiervan kunnen inzien.

#### Tijd tot discontinueren van de behandeling (TTD)

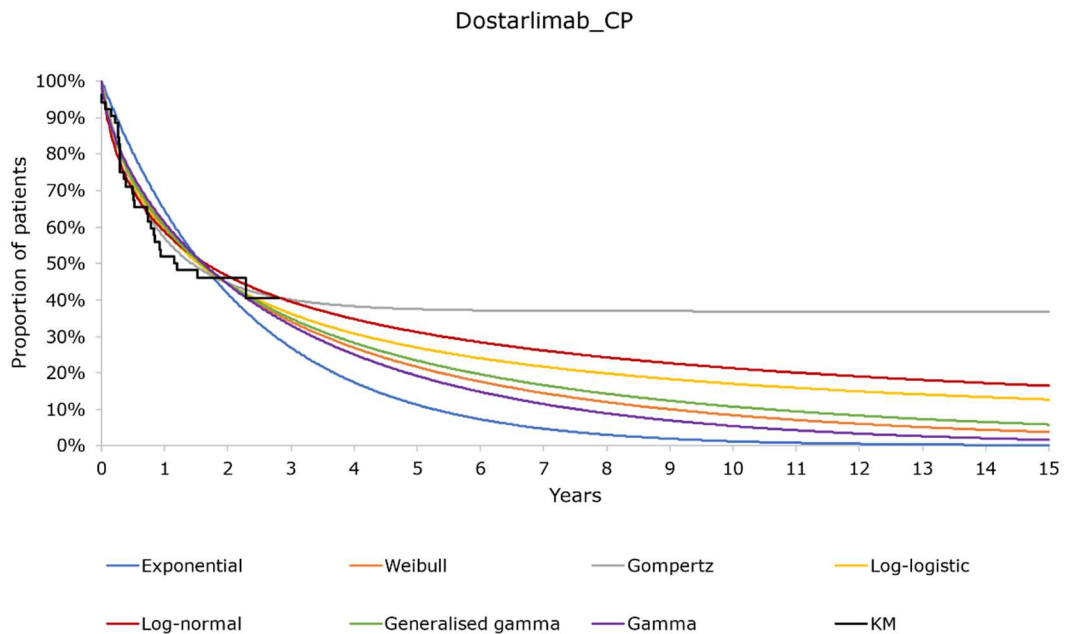
De behandelduur van dostarlimab + CP is geschat op basis van de TTD curve in de RUBY-studie. De TTD werd gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan de datum waarop de behandeling werd gediscotinueerd. Om een realistische schatting te maken is de TTD

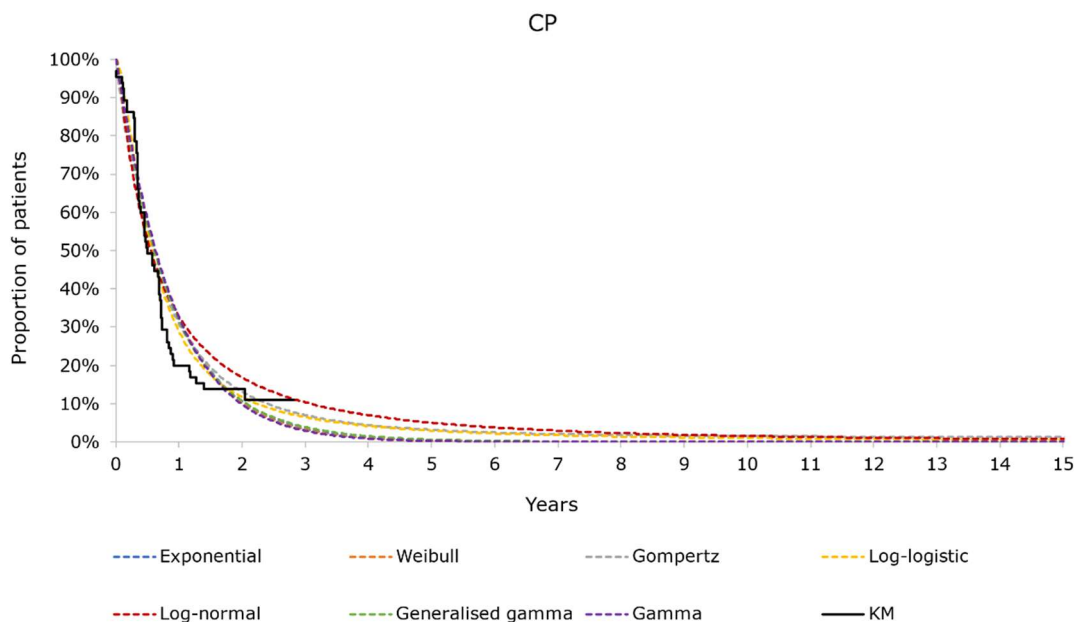
geëxtrapoleerd. Voor de extrapolatie heeft de registratiehouder enkel onafhankelijke parametrische modellen overwogen omdat een behandelingseffect anders gemodelleerd wordt dan discontinuïteit van de behandeling. Het Zorginstituut begrijpt de redenering voor het alleen overwegen van onafhankelijke parametrische modellen en gaat hiermee akkoord. Op basis van de AIC/BIC en klinische plausibiliteit is de Gompertz-curve gekozen voor beide armen (tabel 5). De extrapolatie van de TTD curve staat weergegeven in figuur 3.

Tabel 5: AIC/BIC statistische goodness of fit voor de TTD curve in de dMMR/MSI-H populatie

Distributie	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentieel	337,41	339,38	553,53	555,70
Weibull	333,83	337,77	555,47	559,82
Gompertz	332,54	336,48	553,73	558,07
Log-logistisch	333,11	337,05	549,09	553,44
Log-normaal	335,86	339,80	566,12	570,47
Generalised Gamma	335,69	341,60	556,37	562,90
Gamma	334,26	338,20	555,22	559,57

Figuur 3: extrapolatie van de tijd tot discontinueren van de behandeling voor dostarlimab + CP en placebo + CP





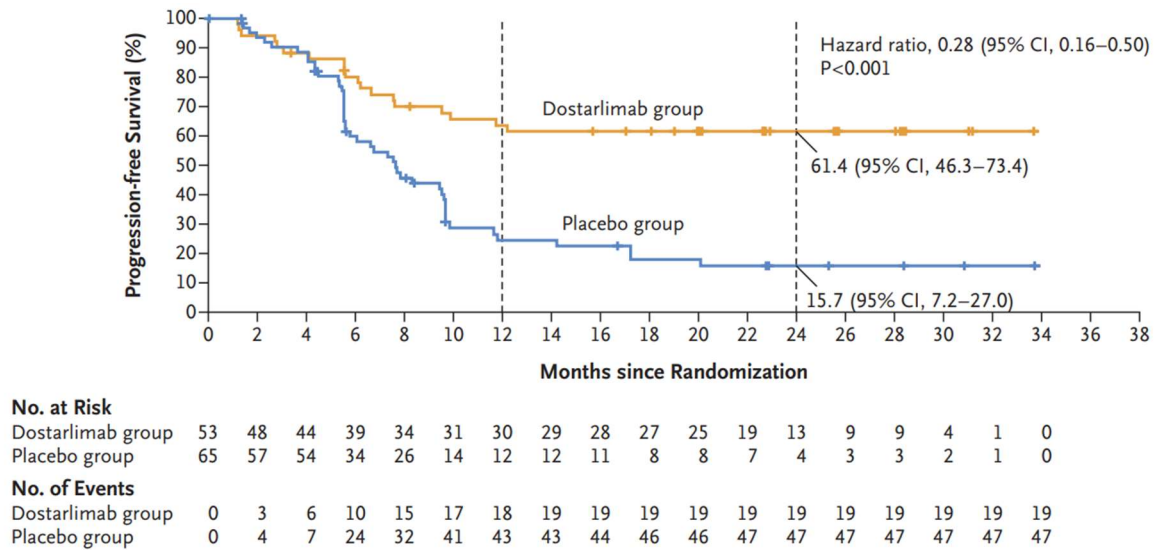
Volgens de registratiehouder waren ten tijde van de DCO (24,79 maanden) 55,8% van de patiënten gestopt met dostarlimab + CP en alle patiënten met placebo + CP. Dit betekent dat 44,2% nog op behandeling met dostarlimab zaten. Van deze patiënten werden 16 patiënten in de dostarlimab + CP arm (n=53; 30,8%) al langer dan twee jaar behandeld. De overige 14,6% (44,2%-30,8%) had de grens van 2-jarige behandeling nog niet bereikt op het moment van de interim analyse. Deze patiënten werden relatief laat in de studie geïncludeerd.

De registratiehouder heeft bij de eerste indiening aangenomen dat patiënten niet worden doorbehandeld na twee jaar. De reden voor deze aanname was dat in andere pakketadviezen voor immunotherapieën ook een stopregel van 2 jaar is meegenomen. In de pakketadviezen die de registratiehouder aanhaalde werden echter 20% van de patiënten of minder nog behandeld na 2 jaar, wat lager is dan de behandelduur van dostarlimab + CP.<sup>[5, 6]</sup> Bovendien was in beide pakketadviezen de behandelduur een belangrijk discussiepunt en werd er door het Zorginstituut verzocht om variatie in behandelduur in scenario analyses toe te voegen. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts gaven daarnaast aan om volgens het studieprotocol te behandelen, wat maximaal 3 jaar is. Het Zorginstituut vindt de aanname dat patiënten tot 2 jaar behandeld worden daarin niet realistisch en heeft de registratiehouder verzocht om deze aanname te wijzigen naar 3 jaar. De registratiehouder heeft het verzoek van het Zorginstituut voorgelegd aan een drietal klinische experts. Een tweetal verwacht niet door te behandelen na 2 jaar, de derde klinische expert verwacht hoogstens 25% door te behandelen. De door de registratiehouder geconsulteerde gezondheidseconomische experts (n=3) adviseerden om een maximale behandelduur van drie jaar aan te houden. Eén van deze experts heeft hierbij de kanttekening geplaatst dat dit waarschijnlijk niet de meest realistische weerspiegeling van de werkelijkheid is en dat dit resulteert in een conservatievere schatting. De daadwerkelijke kosten zullen lager liggen wanneer in de praktijk slechts een klein deel van de patiënten voor een lange duur wordt behandeld. Er is een scenario toegevoegd door de registratiehouder waarin de maximale behandelduur op twee jaar is gezet. Het Zorginstituut is akkoord met de aanpassingen van de registratiehouder wat betreft de base-case modellering van de TTD curve.

#### *Progressievrije overleving (PFS)*

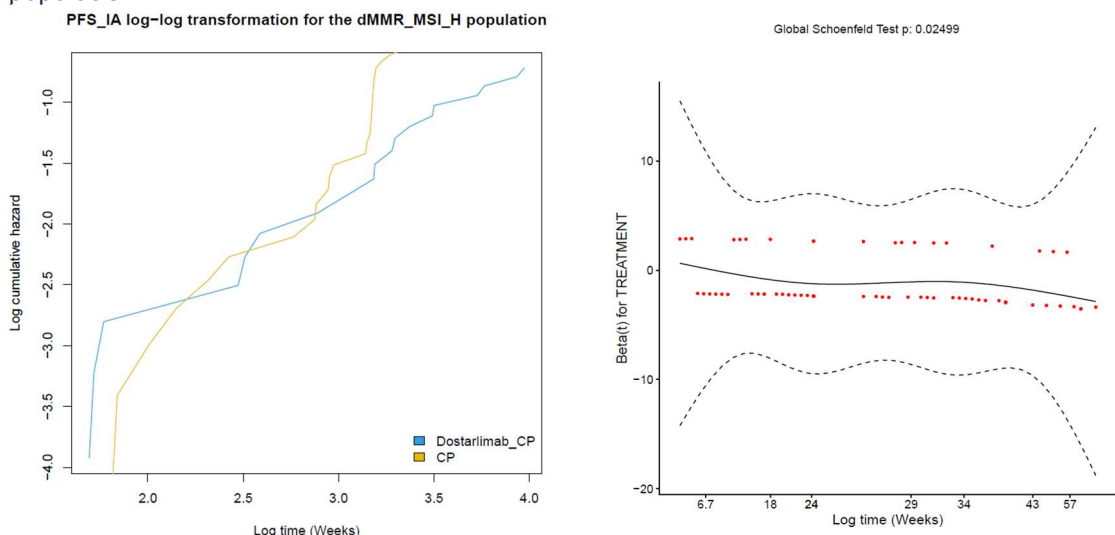
De Kaplan-Meier curve voor de PFS van dostarlimab + CP versus placebo + CP in de dMMR/MSI-H subpopulatie wordt weergegeven in figuur 4. De mediane PFS van dostarlimab + CP is nog niet bereikt en de mediane PFS van placebo + CP betrof 7,7 maanden. Op basis van de data die er nu zijn verlaagt dostarlimab + CP het risico op progressie of dood met 72% met een HR van 0,28 (95%-BI 0,16-0,50;  $p < 0,0001$ ).

Figuur 4: Kaplan-Meier data van de progressievrije overleving van dostarlimab + CP versus placebo + CP in de dMMR/MSI-H subgroep.<sup>[2]</sup>



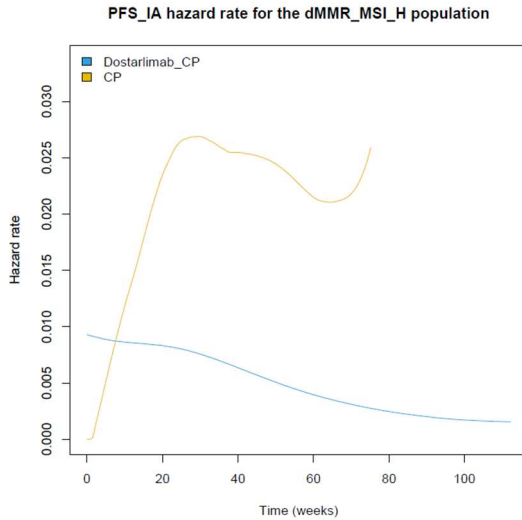
Voor de extrapolatie van de PFS heeft de registratiehouder de proportionele hazard assumptie en de veranderlijkheid van onderliggende hazards getest aan de hand van de log-cumulative hazard plots en de Schoenfeld residuen plot (figuur 5). De log-log plot laat zien dat de relatieve hazards waarschijnlijk variëren over de tijd. De Schoenfeld residuen plot suggereert dat er een niet-random patroon is van de residuen over de tijd ( $p < 0,05$ ). Op basis van deze toetsen concludeert de registratiehouder dat een afhankelijk model niet geschikt is. Zodoende werden onafhankelijke modellen gebruikt voor de base-case analyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanname.

Figuur 5: PFS log-log plot (links) en Schoenfeld residuen plot (rechts) voor de dMMR/MSI-H populatie



Daarnaast past de registratiehouder voor de extrapolatie van de PFS curves onafhankelijke flexibele spline modellen toe, omdat de hazard rate niet-monotoom is en gekarakteriseerd wordt door verschillende draaipunten (Figuur 6). Voor de placebo + CP arm vindt het Zorginstituut een flexibel spline model passend, maar in de dostarlimab + CP arm is niet duidelijk te zien dat de hazard-rate duidelijk verschilt over de tijd. De registratiehouder heeft een scenario analyse toegevoegd waarin de aanname van een flexibel model is losgelaten en een standaard parametrisch model wordt toegepast.

Figuur 6: PFS hazard ratio plot voor de dMMR/MSI-H populatie.



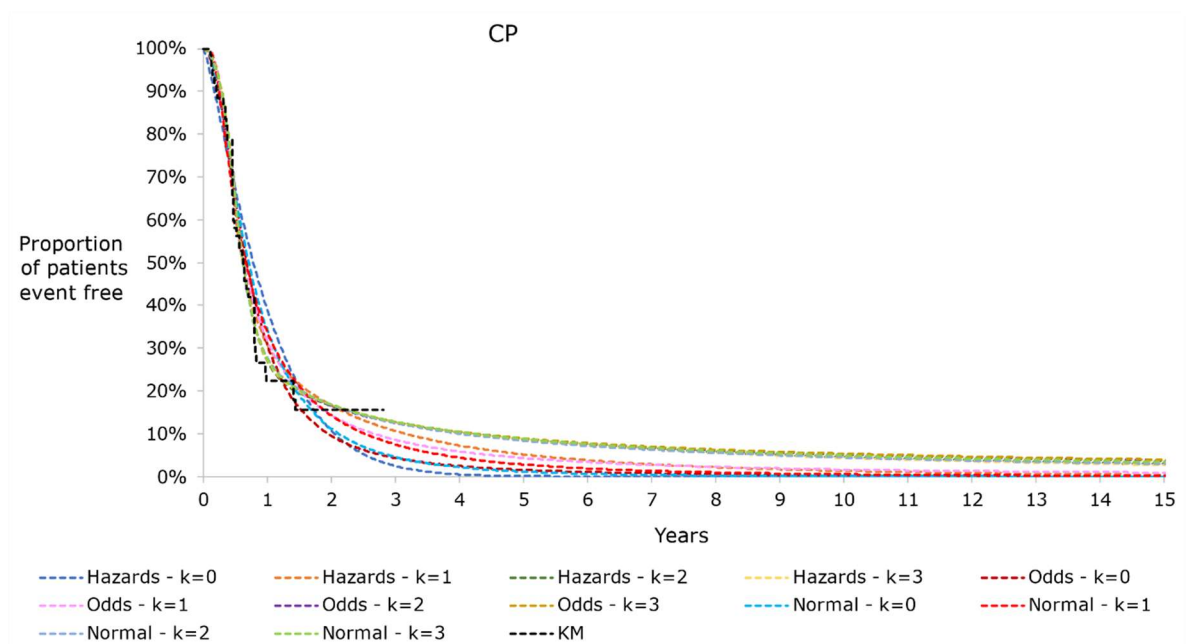
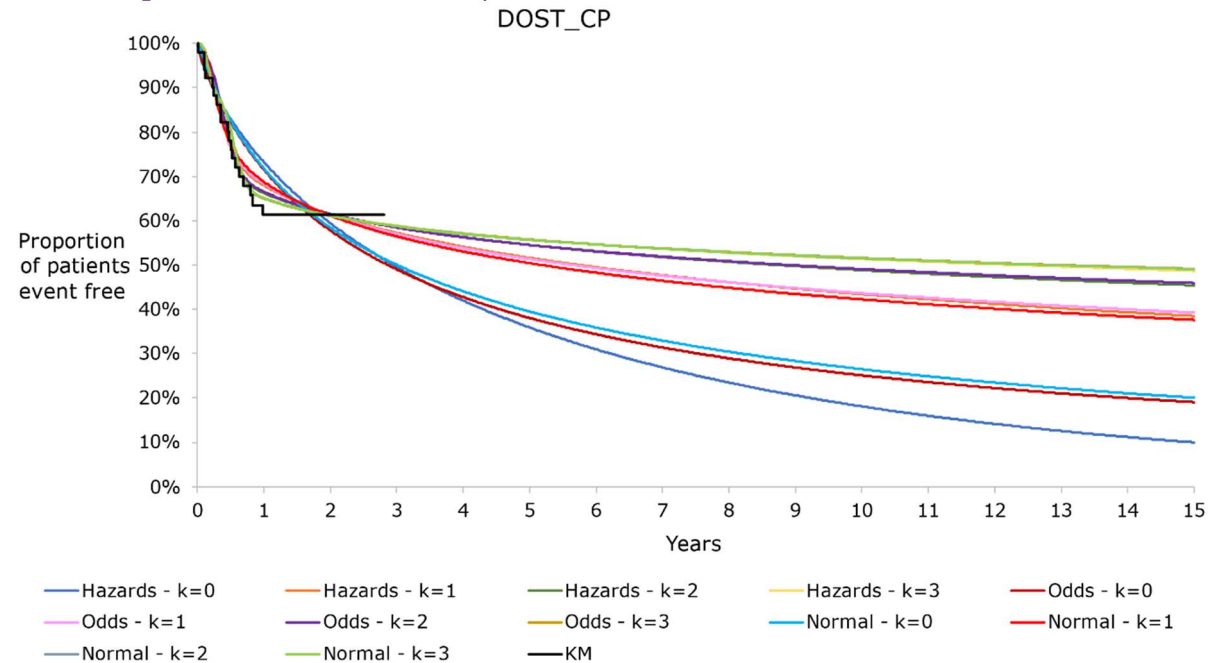
De registratiehouder geeft aan dat de AIC van de verschillende distributies op drie punten verschil van elkaar lagen (Tabel 6) en neemt daarbij aan dat de fit van de curves vergelijkbaar is. In het model is in de base-case analyse de odds k=2 distributie gebruikt, omdat deze volgens de registratiehouder de meest conservatieve aanpak weerspiegelt. Deze aanname is ook voorgelegd aan drie gezondheidseconomische experts. Alle drie gaven aan een voorkeur te hebben voor de odds k=2 distributie. Het Zorginstituut gaat mee in deze onderbouwing.

Tabel 6: AIC statistische goodness-of-fit data voor PFS in de dMMR/MSI-H populatie

Distributie	Knots	AIC Dostarlimab + CP	AIC placebo + CP
Odds	1	231,88	454,60
	2	231,53	451,71
	3	230,19	453,13
Normaal	1	231,93	457,30
	2	231,36	451,53
	3	229,82	453,01

AIC = Aikake Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion; CP = carboplatine/paclitaxel; dMMR/MSI-H = mismatch reparatie deficiënt/microsatellietinstabiliteit-hoog

Figuur 7: extrapolatie van de door onderzoeker beoordeelde progressievrije-overleving van de behandeling voor dostarlimab + CP en placebo + CP

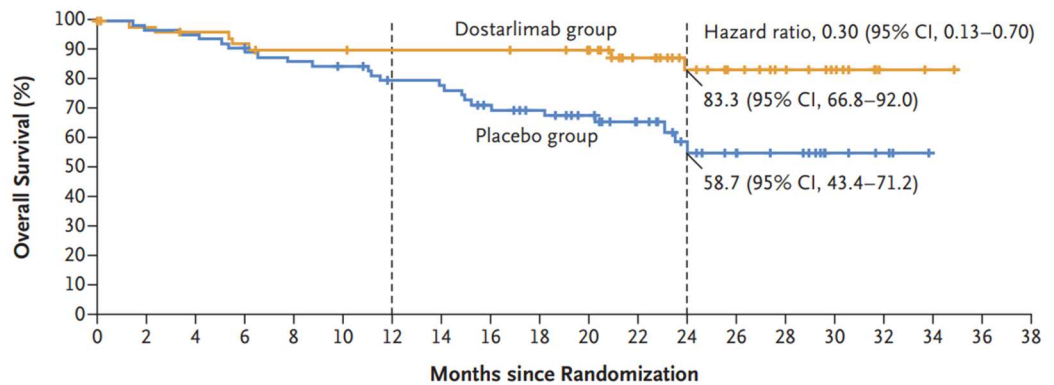


### Algehele overleving (OS)

De Kaplan-Meier curve voor de PFS van dostarlimab + CP versus placebo + CP in de dMMR/MSI-H subpopulatie wordt weergegeven in figuur 8. De mediane OS is in beide armen nog niet bereikt en de studiepopulatie was relatief klein (53 patiënten in de dostarlimab + CP arm, 65 patiënten in de placebo arm). Op basis van de data die er nu is verlaagt dostarlimab + CP het risico op overlijden met 70% in de dMMR/MSI-H populatie met een HR van 0,30 (95%-BI: 0,13-0,70;  $p=0,002$ ).



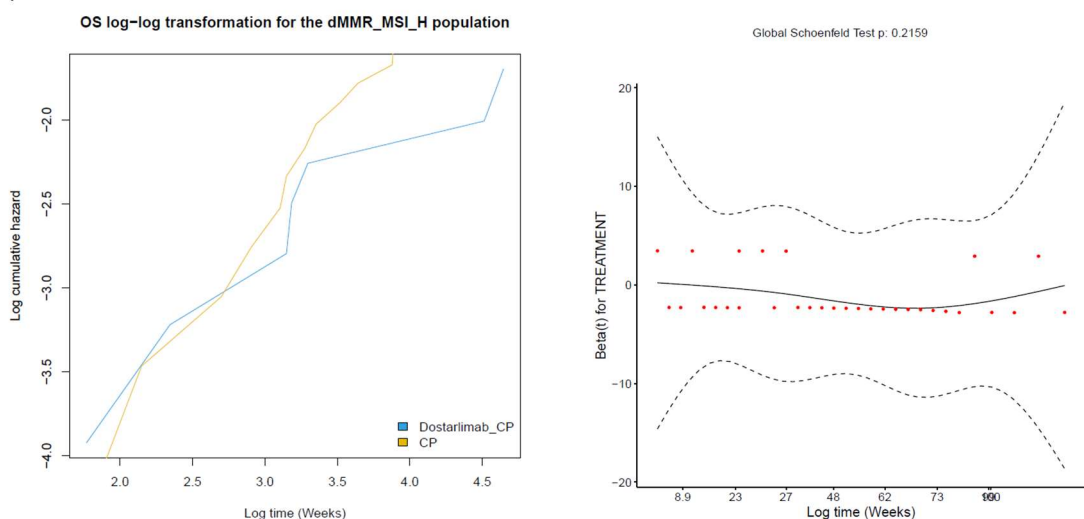
Figuur 8: Kaplan-Meier data van de algehele overleving van dostarlimab + CP versus placebo + CP in de dMMR/MSI-H subgroep.<sup>[2]</sup>



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	
Dostarlimab group	53	50	48	46	44	44	43	43	43	42	41	29	20	16	12	8	2	1	0			
Placebo group	65	63	62	59	55	53	48	47	41	37	32	25	16	12	10	5	3	0				
No. of Events		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	19	20	21	23	24	24	24	24	24	24	24
Dostarlimab group	0	1	2	4	5	5	5	5	5	5	5	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Placebo group	0	2	3	6	9	10	13	14	18	19	20	21	23	24	24	24	24	24	24	24	24	

Ook voor de OS-curve heeft de registratiehouder de proportionele hazard assumptie en de veranderlijkheid van onderliggende hazards getest aan de hand van de log-cumulatieve hazard plots en de Schoenfeld residuen plot (figuur 9). De log-log plot laat zien dat de relatieve hazards waarschijnlijk variëren over de tijd. De Schoenfeld residuen plot laat niet overduidelijk een schending van de assumptie zien ( $p=0,22$ ). De registratiehouder geeft aan dat dit mogelijk kan komen door de relatief kleine studiepopulatie. Om deze reden concludeert de registratiehouder dat de hazard wel varieert over tijd en daarmee de aanname voor onafhankelijke modellen gerechtvaardigd kan worden. Het Zorginstituut is nog onzeker over het gebruik van onafhankelijke modellen en is van mening dat door de immature data er conservatievere aannames gemaakt dienen te worden wat betreft de OS data. Daarnaast verwacht het Zorginstituut dat door de beschikbaarheid van immunotherapieën in de tweede lijn de HR gelijkjer op zal lopen bij een langere follow-up duur.

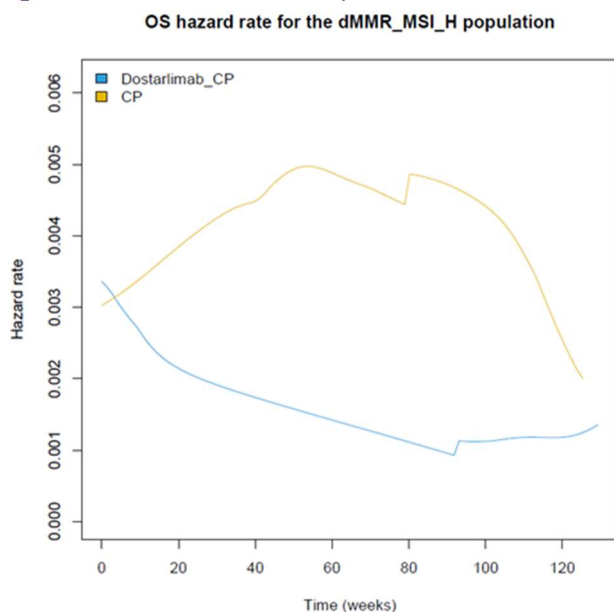
Figuur 9: OS log-log plot (links) en Schoenfeld residuen plot (rechts) voor de dMMR/MSI-H populatie



Daarnaast heeft de registratiehouder voor de OS curve gekeken naar de toepasbaarheid van een flexibel spline model (figuur 10). Echter, omdat de OS data nog te immatuur zijn om deze aanname te maken heeft de registratiehouder deze modellen niet toegepast voor OS en ook niet onderzocht in scenario analyses. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.



Figuur 10: PFS hazard ratio plot voor de dMMR/MSI-H populatie.

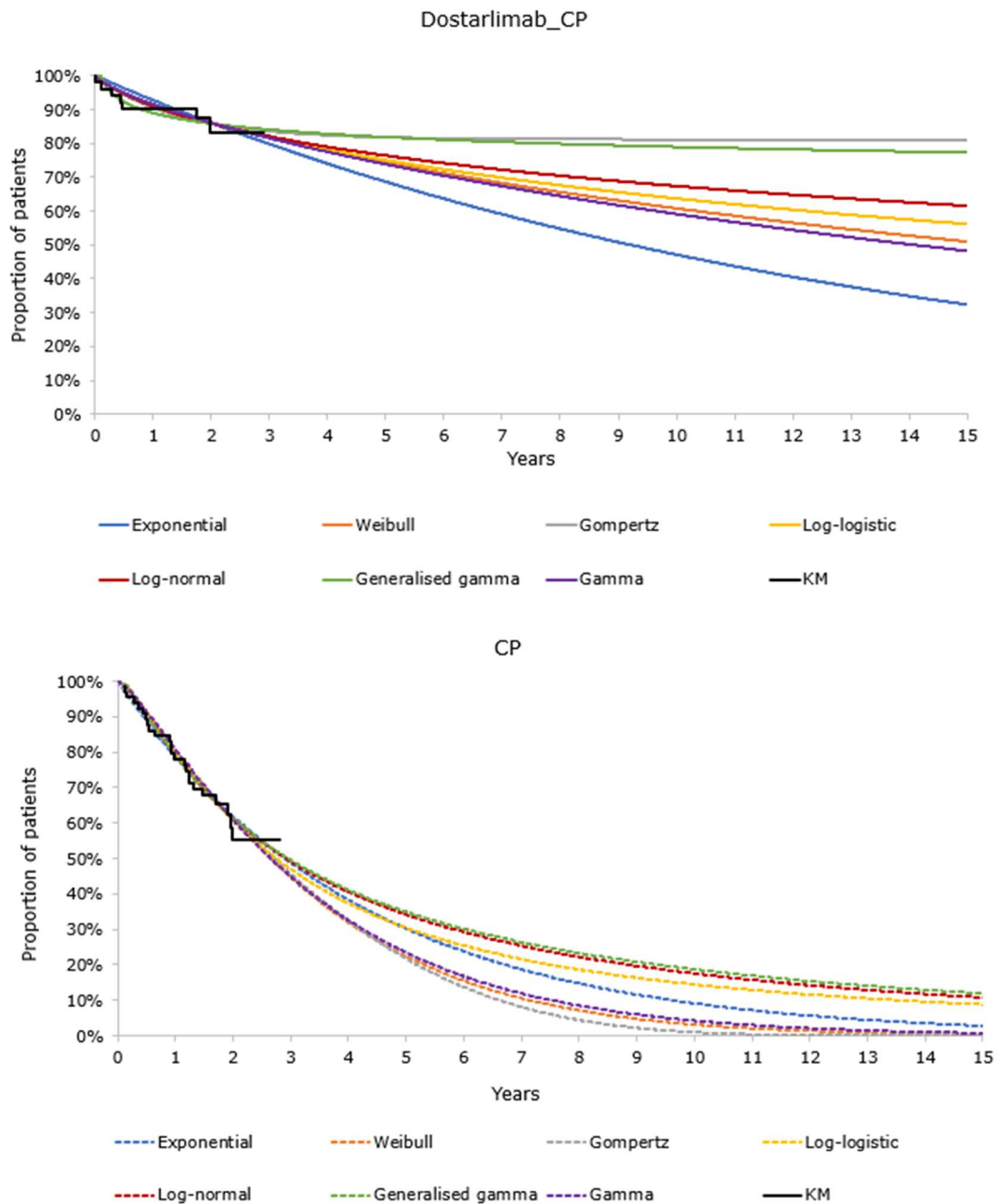


Zeven standaard parametrische modellen werden gefit op beide armen uit de studie (tabel 7). De exponentiële curve heeft de beste statistische fit voor beide armen, hoewel de AIC en BIC van de verschillende distributies ook dicht bij elkaar liggen. De registratiehouder heeft voor de base-case de log-logistische distributie toegepast voor beide armen (figuur 11), omdat een niet-monotoom model het meest geschikt leek om de vorm van de hazards te vangen.

Tabel 7: AIC en BIC statistische goodness-of-fit data voor OS in de dMMR/MSI-H populatie

Distributie	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentieel	107,59	109,56	308,39	310,57
Weibull	108,85	112,79	309,39	313,74
Gompertz	108,43	112,37	310,19	314,54
Log-logistische	108,76	112,70	308,83	313,18
Log-normale	108,19	112,13	308,32	312,67
Generalised Gamma	107,61	113,52	310,31	316,83
Gamma	108,90	112,84	309,19	313,54

Figuur 11: extrapolatie van de OS curve voor dostarlimab + CP en placebo + CP



Het Zorginstituut merkt op dat de mediane overleving in de dostarlimab + CP arm niet is bereikt in de RUBY-studie, en dat een substantieel gedeelte van de data geëxtrapoleerd is. Dit brengt extra onzekerheid met zich mee, en daarom is het Zorginstituut van mening dat een conservatievere aanname rondom de gekozen distributie gemaakt dient te worden.<sup>[7]</sup> Met de gekozen distributie wordt verschil in effect tussen beide behandelingen vergroot door de extrapolatie. Aan het einde van de follow-up is de OS 83% in de dostarlimab + CP arm en 55% in de placebo + CP arm, een verschil van 28%. Na 10 jaar is dit verschil opgelopen tot 50% (OS dostarlimab 64%; OS CP 14%). Het oplopende verschil blijft bestaan wanneer voor een conservatievere distributie wordt gekozen (bijvoorbeeld exponentieel). Omdat patiënten in de tweede lijn toegang hebben tot immunotherapieën, acht het Zorginstituut het oplopende verschil in effect niet realistisch en vindt dat dit op z'n minst gelijk moet blijven.

Tijdens de consultatieronde heeft de registratiehouder gereageerd op hoe het Zorginstituut aankijkt tegen het verschil in behandelings-effect. De registratiehouder was het niet eens met hoe het verschil van effect tussen dostarlimab + CP en placebo + CP door het Zorginstituut werd

gepresenteerd, omdat het de suggestie wekt dat het relatieve behandel-effect toeneemt. Het betreft echter het absolute verschil in uitkomsten. Het Zorginstituut erkent dit, maar blijft van mening dat ook wanneer het relatieve behandel-effect wordt uitgerekend er alsnog sprake van een toename is. Het relatieve risico op overlijden was volgens de registratiehouder 38% aan het einde van de follow-up periode, en 42% na 10 jaar. Dit is berekend op basis van de onafhankelijke distributies waarbij geen rekening gehouden wordt met een mogelijke afname van het behandel-effect. Het Zorginstituut merkt daarnaast op dat *treatment waning* niet was toegepast in de initiële base-case. In het pakketadvies van lenvatinib + pembroluzimab was *treatment waning* ook een punt van discussie omdat er geen bewijs was voor het levenslang aanhouden van het behandel-effect.<sup>[8]</sup> In het farmaco-economische model is wel een mogelijkheid om een vorm van *treatment waning* toe te passen, namelijk door uit te gaan van *immediate treatment convergence* of van *gradual treatment convergence*. Bij *immediate treatment convergence* wordt aangenomen dat het effect van de behandeling in één keer afneemt. Dit betekent dat de hazard van de dostarlimab + CP arm meteen de hazard van de placebo + CP arm aanneemt. Er is dan geen behandel-effect meer. Bij *gradual treatment convergence* wordt aangenomen dat het behandel-effect geleidelijk af zal nemen. In dit geval is er na een aantal jaar geen behandel-effect meer. Wanneer één van deze opties wordt toegepast (en wordt uitgegaan van afhankelijke modellen) loopt het verschil in effect niet op.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder tijdens de consultatieronde verzocht om de base-case van de OS modellering aan te passen waarbij rekening wordt gehouden met afhankelijke modellen en de optie *gradual treatment convergence* wordt toegevoegd. De registratiehouder geeft aan dat er, op basis van expert opinie en nieuwe beschikbare data, geen methodologische grondslag bestaat voor het gebruik van *treatment convergence* in de base-case. De registratiehouder blijft van mening dat de onafhankelijke log-logistische distributies de data het beste representeren. De klinische experts die door de registratiehouder zijn geconsulteerd zijn onzeker over het aanhouden van het behandel-effect. Ze geven aan dat het voor een deel van de patiënten kan aanhouden en voor een deel van de patiënten kan afnemen, waarbij het ook onduidelijk is wanneer het zal afnemen. De registratiehouder is toch deels meegegaan met het verzoek van het Zorginstituut om de OS modellering aan te passen in de base-case. De registratiehouder heeft daarom de volgende aanpassing gedaan aan het model:

- In het model is *gradual treatment convergence* geïmplementeerd. Dit begint na 7 jaar en neemt af in de daaropvolgende 5 jaar.
- Stapsgewijs lopen de hazards van de dostarlimab + CP arm toe naar die van de placebo + CP arm waardoor het behandel-effect afneemt tot nul. Dit gebeurt door middel van een lineaire afname in het gewicht dat wordt toegekend aan elke curve: aan het begin van de *convergence* is de hazard voor de dostarlimab + CP arm 100% gebaseerd op de geëxtrapoleerde curve voor diezelfde arm en 0% op de geëxtrapoleerde curve voor de placebo + CP curve, en aan het eind van de *convergence* periode is de hazard voor de dostarlimab + CP 100% gebaseerd op die van de extrapolatie voor de placebo + CP curve.

Het Zorginstituut heeft een aantal kritiekpunten bij de manier waarop *treatment waning* is toegepast bij de herziene versie van het model. In deze versie wordt *gradual treatment convergence* namelijk toegepast na 7 jaar. Dit is op basis van data van andere immunotherapieën die volgens de registratiehouder een stabiel effect laten zien op de OS over de tijd tot maximaal 7 jaar. De registratiehouder heeft hier echter geen bron bij aangeleverd en daardoor is het voor het Zorginstituut onmogelijk om dit op aannemelijkheid te beoordelen. Bovendien werd in de eerdere indiening van het model dezelfde *gradual treatment convergence* na 208 weken (4 jaar) toegepast. Daarnaast is het aantal jaar waarop het behandel-effect tot nul is afgenomen zonder onderbouwing aangepast van 3 jaar (initiële indiening) naar 5 jaar. Het Zorginstituut gaat niet akkoord met de ongevraagde veranderingen in het model. In de base-case blijven daarom de start van *gradual treatment convergence* en het moment waarop er geen sprake meer is van een behandel-effect staan op respectievelijk 4 en 3 jaar.

Het Zorginstituut merkt op dat de aannames rondom *treatment convergence* een grote invloed hebben op de resultaten. De onzekerheid rondom de ICER wordt sterk bepaald door de OS curve en de keuzes die hieraan ten grondslag liggen.

### 2.3.2 Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de RUBY-studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Deze is afgenomen bij ieder klinisch bezoek, of tijdens ieder survival follow-up moment. In de analyse van de data werd 1% missende data gevonden. Indien de data niet volledig waren werden deze niet meegenomen in de analyse. De uitkomsten van de EQ-5D-5L werden door middel van een mapping algoritme omgezet in utiliteiten, waarin rekening werd gehouden met preference-based weights op basis van de Nederlandse populatie.<sup>[9]</sup> De registratiehouder rapporteerde een verschil in utiliteit tussen de dostarlimab + CP arm (0,86) en de placebo + CP arm (0,82). Dit verschil was niet significant ( $p=0,17$ ). De door de registratiehouder geconsulteerde experts gaven aan een voorkeur te hebben voor het gelijk stellen van de utiliteiten in beide behandelarmen. De registratiehouder is daarom uitgegaan van gelijke utiliteiten op basis van het gemiddelde over beide populaties in de RUBY studie. In het model lijkt echter de utiliteit van de dostarlimab + CP arm te zijn toegepast in plaats van het gemiddelde. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom dit verschilt met wat in het FE dossier van de registratiehouder staat en ziet graag transparantie in hoe de utiliteiten precies in het model zijn geïmplementeerd. Daarnaast is het voor het Zorginstituut niet duidelijk welke utiliteiten direct uit de studie komen en welke utiliteiten gebaseerd zijn op de Nederlandse populatie. Verder lijkt het er nu op dat de 0.809 utiliteit wordt geïmplementeerd in het model en dat daar bovenop nog een disutiliteit wordt toegepast (uiteindelijk kom je dan in de eerste cyclus op 0.759 voor PFS). Het Zorginstituut vraagt zich af of hier dan geen dubbeltelling in zit en verzoekt de registratiehouder dit ook nader toe te lichten.

In een scenario analyse is uitgegaan van de verschillende utiliteiten tussen dostarlimab en CP zoals gerapporteerd in de studie.

In Tabel 8 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Tabel 8: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

	Dostarlimab + CP	Placebo + CP	Dostarlimab + CP	Placebo + CP
	RUBY-studie (95%-BI)		Model	
Progressievrije utiliteit	0,809 (0,772-0,848)	0,775 (0,742-0,809)	0,809	0,809
Post-progressie utiliteit	0,778 (0,718-0,843)	0,698 (0,640-0,760)	0,778	0,778

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover komen uit de RUBY-studie. De registratiehouder heeft aan alle hogere-graads bijwerkingen (>3) disutiliteiten toegekend, welke zijn gebaseerd op de literatuur of eerdere pakketadviezen. De disutiliteiten zijn weergegeven in tabel 9. Het Zorginstituut merkt op dat de bijwerkingen zijn meegenomen tot week 18, wat het tijdstip is waarop geen CP meer gegeven wordt, maar nog wordt doorbehandeld met dostarlimab of placebo monotherapie.

Tabel 9: disutiliteit bij bijwerkingen die optraden tot week 18

Bijwerking	Dostarlimab + CP	Placebo + CP	Disutiliteit	Referentie
Anaemia	14,9%	16,3%	-0,119	[10]
Neutropenie	9,5%	9,3%	-0,090	[11]
Neutrofielen verlaagd	8,3%	13,8%	-0,000	Geen impact op utiliteit aangenomen, evenals in niraparib dossier [12]
Hypertensie	7,1%	3,3%	-0,020	[13]
Witte bloedcellen verlaagd	6,6%	5,3%	-0,000	Geen impact op utiliteit aangenomen, evenals in niraparib dossier [12]
Hypokalemie	5,0%	3,7%	-0,074	[14]
Pulmonair embolisme	5,0%	4,9%	-0,320	[14]
Lymphocyten verlaagd	5,4%	7,3%	-0,000	Aangenomen zelfde als neutrofielen verlaagd, evenals in niraparib dossier [12]

De registratiehouder neemt de disutiliteiten mee als somproduct in de eerste cyclus van het model per behandelarm, wat resulteert in een totale disutiliteit van 0,0474 voor dostarlimab + CP en 0,0467 voor placebo + CP. Er zijn geen disutiliteiten meegenomen voor de vervolgbehandelingen, deze zijn wel meegenomen in een scenario analyse. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

### 2.3.3 Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het identificeren en berekenen van de kosten die gepaard gaan bij de behandeling en het management van patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom heeft de registratiehouder een systematische literatuur review uitgevoerd.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's, gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023 en gedisconteerd met 4% per jaar.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

#### Behandelingskosten

Dostarlimab wordt intraveneus toegediend in een dosis van 500mg elke drie weken voor de eerste 6 cycli in combinatie met carboplatine/paclitaxel. Daarna wordt dostarlimab toegediend in

een dosis van 1.000mg elke zes weken tot aan ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 3 jaar.<sup>[1]</sup> De dosering CP is onafhankelijk van de toevoeging van dostarlimab en daarom in beide armen gelijk.

De dosering van carboplatine is afhankelijk van de creatinine clearance rate + 25, en vermenigvuldigd met de AUC (5mg/ml/min). In het door de registratiehouder bijgevoegde farmaco-economisch model wordt een glomerulair filtratie ratio van 62,39 aangehouden. De dosis carboplatine wordt dan berekend op 311,95mg ( $[(62,39+25)]*5\text{mg}$ ). De aanbevolen dosering van paclitaxel is afhankelijk van het lichaamsoppervlak en bedraagt 175mg/m<sup>2</sup>. De registratiehouder gaat uit van een gemiddeld gewicht van 71,8kg en een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,96m<sup>2</sup>. De dosis paclitaxel wordt daarmee berekend op 343mg ( $1,96*175\text{mg}$ ). In het model wordt de extrapolatie van de TTD gebruikt om de behandelduur in te schatten, waarop de totale kosten worden gebaseerd.

De kosten die zijn toegekend voor de behandelingen dostarlimab + CP en placebo + CP zoals toegepast in het model zijn weergegeven in Tabel 10. De geneesmiddelenkosten zijn berekend op basis van de Z-index van augustus 2023. Dostarlimab staat nog niet geregistreerd in de Z-index. Volgens de registratiehouder bedraagt de lijstprijs van dostarlimab €5.500,- per verpakking.

De registratiehouder heeft toedieningskosten meegenomen als gewogen gemiddelde van twee verschillende DBC-codes: toediening van chemotherapie bij uitzaaiingen bij baarmoederkanker (code 20108110) en toediening van chemotherapie bij niet uitgezaaide tumoren bij baarmoederkanker (code 20108115). Het gewogen gemiddelde verschilde tussen de dostarlimab + CP arm (29,4% uitgezaaid; 70,6% niet uitgezaaid) en de placebo + CP arm (33,7% uitgezaaid; 66,3% niet uitgezaaid). Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom er een verschil zit in percentages tussen de dostarlimab + CP arm en de placebo + CP arm.

Tabel 10: Kosten geneesmiddelen in de eerste lijn en toedieningskosten

Behandeling	Lijstprijis / verpakking (€)	Dosering / verpakking (mg)	Dosering per toediening (mg)	Aantal verpakkingen nodig	Kosten per toediening	Toedieningskosten <sup>[15]</sup>	Totale kosten / cyclus
Dostarlimab (cycli 1-6)	€5.500,-	500	500	1	€5.500,-	€881,91*	€7.334,18
Dostarlimab (cycli 6+)			1.000	2	€11.000,-		€11.881,91
Carboplatine (cycli 1-6)	€142,95	450	436,93	1	€142,95	€881,91*	10 €1.834,18
Paclitaxel (cycli 1-6)	€202,33	100	343,35	4	€809,32		

\*Gewogen gemiddelde van toedieningskosten dostarlimab bij patiënten met uitzaaiingen (29,4%\*€1.005,-) en patiënten zonder uitzaaiingen (70,6%\*€830,-)

De registratiehouder geeft aan een stopregel voor behandeling van maximaal 3 jaar te hanteren.

### *Kosten vervolgbehandelingen*

Bij ziekteprogressie na de primaire behandeling van EC kunnen patiënten in aanmerking komen voor verschillende vervolgbehandelingen. Een overzicht van de kosten die toegekend zijn aan vervolgbehandelingen wordt weergegeven in Tabel 11. Dit betreffen de totale kosten per behandeling, rekening houdend met de dosering en de duur van de behandeling. De registratiehouder heeft deze kosten eenmalig toegekend op het moment dat een patiënt naar de ziekteprogressie gezondheidstoestand verplaatst in het model. Het Zorginstituut heeft na de 2<sup>e</sup> WAR bespreking opgemerkt dat de kosten die zijn toegekend aan een aantal van de vervolgbehandelingen niet lijken te kloppen. De kosten van lenvatinib zijn lager in de z-index van juni 2024 dan de registratiehouder heeft berekend (namelijk €81,07 per 20mg volgens de z-index en €118,67 per 20mg volgens het model). Daarnaast zijn de kosten van carboplatin/paclitaxel hoger dan is berekend in de BIA (€13.357,34 in plaats van €5.100). De impact van deze correctie is echter minimaal (ICER wordt ongeveer €1.000 hoger), waardoor het Zorginstituut deze kosten niet handmatig heeft aangepast.

De registratiehouder heeft aangenomen dat 80% van de patiënten in de placebo + CP arm uiteindelijk een vervolgbehandeling krijgt. Hiervan krijgt 27% een vervolgbehandeling met pembrolizumab + lenvatinib en 63% een behandeling met nivolumab. Dit verschilt met de RUBY studie, waarin 58,5% een vervolgbehandeling kreeg. Bovendien kreeg in totaal 38,5% van de placebo + CP arm in de RUBY studie een vervolgbehandeling met immunotherapie. De effecten van de vervolgbehandelingen worden nu voor 38,5% van de patiënten meegenomen, maar de kosten voor 72% (80%\*90%) van de patiënten. Het is in het model mogelijk om de verdeling van vervolgbehandelingen te baseren op de RUBY-studie. Het Zorginstituut ziet dit als een realistischere base-case en de verdeling die is gebaseerd op Nederlandse klinische expert opinie als een scenarioanalyse. De follow-up duur van de studie is nog beperkt, waardoor effecten van de vervolgbehandelingen in de placebo + CP arm wellicht onvoldoende worden meegenomen. De registratiehouder heeft het model echter gebaseerd op (nog) niet gepubliceerde data, waarbij de follow-up 36,6 maanden bedroeg. Deze data lijken volgens de registratiehouder de effecten van de vervolgbehandelingen beter mee te nemen.

Het Zorginstituut vraagt zich daarnaast af of het aandeel van de patiënten die nivolumab krijgen realistisch is, omdat nivolumab alleen off-label wordt gegeven in de 2L bij patiënten met primair gevorderd of gerecidiveerd EC. Het Zorginstituut heeft dit uitgevraagd bij de beroepsgroep. Zij geven aan dat er meer data beschikbaar is over pembrolizumab + lenvatinib, maar dat het een combinatie behandeling betreft en dat wordt gezien als nadeel. De beroepsgroep heeft geen concrete inschatting gegeven over wat de verdeling van nivolumab/pembrolizumab + lenvatinib zal zijn. De beroepsgroep gaf verder aan dat er geen data zijn over het effect van immunotherapie na eerdere behandeling met immunotherapie met endometriumcarcinoom. De verwachting is dat hier in de komende jaren meer data over gaan komen. Het Zorginstituut gaat akkoord met de aanname dat immunotherapieën niet sequentieel worden ingezet, maar is onzeker of dit in de toekomst niet gaat veranderen.



Tabel 11: kosten van vervolgbehandelingen

Primaire behandeling	Vervolgbehandeling	Gebruik	Kosten per behandeling inclusief toediening
Dostarlimab + CP	Dostarlimab	0%*	€ 107.445,95
	Pembrolizumab	0%*	€ 101.123,34
	Carboplatine + paclitaxel	100%	€ 13.357,34
	Pembrolizumab en Lenvatinib	0%	€ 83.042,38*
	Nivolumab	0%	€ 76.923,89
	Geen behandeling	0%	€ 0
Placebo + CP	Dostarlimab	0%*	€ 107.445,95
	Pembrolizumab	0%*	€ 101.123,34
	Carboplatin + paclitaxel	10%	€ 13.357,34
	Pembrolizumab en Lenvatinib	27%	€ 83.042,38**
	Nivolumab	63%	€ 76.923,89
	Geen behandeling	0%	€ 0

\*Pembrolizumab en dostarlimab zijn als monotherapie in Nederland niet vergoed beschikbaar in de gerediveerde endometriumcarcinoom setting. Wanneer deze behandelingen wel gebruikt zouden worden dan zijn dit door de registratiehouder toegepaste kosten de totale kosten van een behandeling. \*\*De behandelduur van de combinatie van pembrolizumab en lenvatinib is volgens de registratiehouder korter dan de behandelduur met de monotherapie en is de dosis van pembrolizumab lager, waardoor de kosten lager uitvallen.

De registratiehouder geeft aan dat het onwaarschijnlijk is dat patiënten na behandeling met een immunotherapie opnieuw behandeld worden met een immunotherapie. Dit is gevalideerd bij 7 klinische experts, waarvan 1 expert heeft aangegeven dat voor een zeer kleine groep patiënten mogelijk nog een combinatie van pembrolizumab en lenvatinib geschikt zou zijn. Dit zou gaan om patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie, maar die wel fit genoeg zijn voor de combinatietherapie. De registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarin 10% van de patiënten deze behandeling nog zou krijgen.

#### *Kosten ziektemanagement*

De kosten die de registratiehouder heeft toegepast voor het monitoren van endometriumcarcinoom zijn weergegeven in Tabel 12. De registratiehouder heeft op basis van gegevens van de RUBY-studie een uitsplitsing gemaakt naar de dostarlimab + CP arm en de placebo + CP arm.

Tabel 12: kosten van ziektemanagement

Interventie	Health state	Poliklinisch bezoek	CT-scan	Bloed-onderzoek	Verpleegkundig specialist	Totaal
Kosten per eenheid		€ 185	€ 410	€ 0	€ 125	
Resource gebruik tot cyclus/week 18						
Dostarlimab + CP	PFS	0,3	0,1	0,3	0,1	€122,55
	PD	0,1	0,1	0,1	0,1	€ 64,65
Resource gebruik vanaf cyclus/week 19						
	PFS	0,1	0,1	0,2	0,1	€58,65
	PD	0,1	0,1	0,1	0,1	€ 64,65
Resource gebruik tot cyclus/week 18						
Placebo + CP	PFS	0,3	0,1	0,3	0,1	€122,55
	PD	0,1	0,1	0,1	0,1	€ 64,65
Resource gebruik vanaf cyclus/week 19						
	PFS	0,1	0,1	0,1	0,1	€45,30
	PD	0,1	0,1	0,1	0,1	€ 64,65

In de RUBY-studie hebben patiënten ongeveer eens per maand een consult gehad met hun arts als zij nog geen progressie hadden tot aan week 18. De registratiehouder heeft geen kosten toegekend aan bloedonderzoek, omdat aangenomen werd dat dit in het tarief van dit bezoek zat. Daarnaast kregen patiënten eens in de 10 weken een CT-scan, onafhankelijk van de behandelarm waarin ze zaten. Na progressie werd de frequentie dat patiënten een arts zagen lager.

#### *Kosten van bijwerkingen*

Kosten van behandel gerelateerde bijwerkingen werden geïncorporeerd in de analyse en gemodelleerd op basis van het aantal keer dat graad  $\geq 3$  bijwerkingen bij deze behandelingen voorkomen. Bij elke graad  $\geq 3$  bijwerking werd aangenomen dat patiënten werden opgenomen in het ziekenhuis. Enkel bijwerkingen die in  $\geq 5\%$  van de populatie voorkwamen zijn hierin meegenomen. De kosten die zijn toegekend per bijwerkingen worden weergegeven in Tabel 13. De registratiehouder heeft de kosten gecorrigeerd voor inflatie.

Tabel 13: kosten die zijn toegekend per bijwerking

Graad $\geq$ 3 bijwerking	Percentages patiënten		Toegekende kosten	Rationale
	Dostarlimab + CP	Placebo + CP		
Anemie	14,9%	16,3%	€ 418,94	Oraal ijzer + diagnostiek met meer dan 2 polikliniekbezoeken of consultaties
Neutropenie	9,5%	9,3%	€ 79,00	Voor neutropenie werden patiënten met ovariumcarcinoom ook behandeld. Dit betreffen dezelfde experts.
Afname aantal neutrofielen	8,3%	13,8%	€ 0,00	Zejula dossier – in NL wordt hiervoor niet behandeld – zelfde experts als voor endometriumcarcinoom
Hypertensie	7,1%	3,3%	€ 415,00	diagnostiek met meer dan 2 polikliniekbezoeken of consultaties
Afname aantal witte bloedcellen	6,6%	5,3%	€ 0,00	Zejula dossier – in NL wordt hiervoor niet behandeld – zelfde experts als voor endometriumcarcinoom
Hypokaliëmie	5,0%	3,7%	€ 0,00	Kaliumsupplementen zijn niet vergoed
Longembolie	5,0%	4,9%	€ 800,00	Onderzoek of behandeling als gevolg van hoge bloeddruk in longvaten of circulatieziekte
Afname aantal lymfocyten	5,4%	7,3%	€ 0,00	Zejula dossier – in NL wordt hiervoor niet behandeld – zelfde experts als voor endometriumcarcinoom

#### *Indirecte toekomstige medische kosten*

De registratiehouder heeft de medische kosten die optreden als gevolg van een levensverlengende behandeling toegepast in een scenario. De kosten zijn berekend op basis van de PAID tool.<sup>[16]</sup> De registratiehouder heeft alle aan kanker gerelateerde aandoeningen niet meegenomen in deze berekening. Het Zorginstituut is van mening dat deze aandoeningen wel meegenomen dienen te worden, en alleen endometriumcarcinoom niet meegenomen hoeft te worden.

#### *Kosten levenseinde*

De kosten van palliatieve zorg aan het einde van het leven werden eenmalig per patiënt toegekend. Omdat er weinig bekend is over levenseinde kosten bij patiënten met endometriumcarcinoom, heeft de registratiehouder aangenomen dat deze gelijk zijn aan de levenseinde kosten van eierstokkanker. Volgens een schatting uit 2008 bedragen deze kosten €8.900.<sup>[17]</sup> Deze kosten zijn gecorrigeerd voor inflatie naar 2023, waardoor het bedrag dat is meegenomen in het model in beide armen €10.906,90 bedraagt.

#### *Patiënt en familiekosten*

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. In het model zijn de kosten voor mantelzorg uitgesplitst naar de progressievrije en de progressieve gezondheid statussen, welke elke cycli worden toegekend. Een overzicht

hiervan is weergegeven in Tabel 14. De registratiehouder geeft aan geen informatie te hebben over het aantal uren mantelzorg wat werd geleverd en heeft hiervoor de aannahme gemaakt dat deze gelijk waren aan het aantal uren mantelzorg bij eierstokkanker.<sup>[12]</sup> Volgens de registratiehouder kunnen de uren in werkelijkheid iets hoger liggen omdat het patiënten profiel van endometriumcarcinoom wat in de praktijk wordt gezien doorgaans zieker lijkt in de eerste periode dan de patiënten met eierstokkanker.

Tabel 14: Patiënt en familiekosten

	Aantal uren zorg	Kosten
PD	11	€ 190,08
PFD	6	€ 103,68

Daarnaast zijn reiskosten in het model opgenomen. De reiskosten van €7,61 per bezoek werden berekend op basis van een totale reisafstand van 14,2 km (2\*7,1 km) per bezoek, en een prijs van € 0,26 per km voor vervoer met de auto en € 3,92 voor het parkeren. Deze prijzen zijn gebaseerd op de recente richtlijnen van het Zorginstituut (2024). Reiskosten zijn in het model toegepast op basis van het aantal bezoeken aan het ziekenhuis over de tijd.

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Volgens de Nederlandse Kanker registratie is 22% van de patiënten jonger dan 60, en 35% van de patiënten tussen de 60-69 jaar oud.<sup>[18]</sup> Gezien de pensioenleeftijd van 67 jaar, zijn dit de patiënten die waarschijnlijk nog werkzaam zijn en waarvoor productiviteitsverlies kan worden toegekend. De registratiehouder heeft op basis van de arbeidsparticipatie van vrouwen naar leeftijd en de verdeling van de leeftijd bij diagnose berekend dat ongeveer 30% van de patiëntenpopulatie werkzaam is ten tijde van de diagnose. Gecorrigeerd naar de verdeling van de leeftijd bij diagnose en het gemiddelde uurloon per leeftijdscategorie, was het gemiddelde uurloon voor de patiëntenpopulatie €29,15 in 2022. Dit vertaalt zich naar een gemiddeld uurloon van €30,93 gezien de gemiddelde loonstijging van 6,1% in 2023 ten opzichte van 2022.

De registratiehouder heeft aangenomen dat 50% van de nog werkende patiënten stoppen met werken bij de diagnose. Gegeven de hierboven genoemde arbeidsparticipatie van 30% voor deze populatie, komt dat neer op 15% van de populatie die nog werkende is op het moment van progressie. Dit komt overeen met het pakketadvies van de tweedelijns behandeling lenvatinib+pembroluzimab waarin een *employment rate* van 15% is aangenomen. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanpak voor het berekenen van de productiviteitskosten.

De registratiehouder heeft de productiviteitskosten berekend door middel van de frictiekostenmethode. Alle patiënten stoppen met werken wanneer ziekteprogressie optreedt en zullen daar niet opnieuw mee starten binnen de berekenede frictieperiode. De totale productiviteitskosten per frictieperiode staan beschreven in tabel 15.

Tabel 15: Productiviteitsverliezen

Health state	Kosten in de frictieperiode	Overige opmerkingen
Progressie vrije overleving (PFS)	€ 2.055,36	30% van de populatie is nog werkzaam voordat zij de diagnose krijgen, waarvan 50% van de patiënten stopt met werken bij diagnose, deze kosten worden daarom toegekend aan de eerste cyclus in het model.
Progressieve ziekte (PD)	€ 2.055,36	In dit stadium werkt nog 15% van de populatie. Voor iedere proportie patiënten die de PD-state ingaan wordt dat percentage van dit bedrag meegenomen in de analyse.

### 2.3.4 Modelaannames

In Tabel 16 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 16: Overzicht van gedane aannames

Parameter	Base-case	Scenario	Rechtvaardiging
PFS	Flexibele distributie odds k=2	Alle (hazard, odds, normal) flexibele distributies k=1, k=2 en k=3	Allemaal relatief goede fit, meest conservatieve gekozen
		Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Flexibele modellering wordt nog niet altijd toegepast binnen dit soort modellen.
	Geen treatment waning	Afname over de tijd (na waargenomen KM-curve)	Exploreren impact van afnemend behandel effect
		Directe afname (na waargenomen KM-curve)	
Op basis van door investigator assessed	Op basis van centrale review	Beide manieren zijn in de studie geëvalueerd	
Volledige extrapolatie		Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)	Voor de eerste periode zijn de daadwerkelijke data uit de KM-curve bekend. Exploreren wat de impact is van gebruik van deze data.
		Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	
OS-distributie	Log-logistische onafhankelijke parametrische distributies met treatment convergence	Zonder treatment convergence	Om structurele onzekerheid te kwantificeren
		Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Om structurele onzekerheid te kwantificeren
		Alle standaard parametrische afhankelijke modellen	De Schoenfeld plot geeft niet aan dat de proportional hazards assumptie geschonden is

		Piece-wise afhankelijke modellering met treatment convergence	Aangeraden door expert
	Volledige extrapolatie	Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)  Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	Voor de eerste periode zijn de daadwerkelijke data uit de KM-curve bekend. Exploreren wat de impact is van gebruik van deze data.
TTD	Gompertz distributie voor dostarlimab TTD	Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Om structurele onzekerheid te kwantificeren
	Maximale behandelduur 3 jaar en 100% stopt	Maximale behandelduur 2 jaar	Nederlandse praktijk geeft aan 2 jaar te behandelen, volgens SMPC mag het maximaal 3 jaar
		Maximale behandelduur 2 jaar met 20% die wordt doorbehandeld tot 3 jaar	Artsen kunnen zich vinden in een stopregel van 2 jaar in het model
Kwaliteit van leven	Disutiliteiten worden meegenomen bij bijwerkingen	Disutiliteiten niet meegenomen.	In kwaliteit van leven werd geen aanleiding gevonden voor verminderde kwaliteit van leven bij dostarlimab
	Disutiliteit van subsequeante behandeling niet meegenomen	Disutiliteit van subsequeante behandeling wel meegenomen	Consequenties van vervolgbehandelingen staan los van effect van deze behandeling
	Gelijk in beide behandelarmen	Verschillend in dostarlimab plus CP en CP arm	Verschil geobserveerd in de RUBY-studie maar conservatieve aannahme in base-case gedaan
Kosten	Voor 100% van de patiënten wordt getest	Voor 90% van de patiënten wordt getest	PALGA protocol heeft de test er in staan. Aangenomen wordt dat in deze centra de test ook gedaan wordt. In 10% van de laboratoria wordt deze nog niet gebruikt.
	Productiviteitsverliezen meenemen	Productiviteitsverliezen niet meenemen	Populatie is relatief oud en werkt mogelijk bij diagnose al niet meer (>67 jaar)
	Mantelzorgkosten worden meegenomen	Mantelzorgkosten worden niet meegenomen	Exploreren van de impact van mantelzorgkosten
	Subsequeante behandeling gebaseerd op CP	Subsequeante behandeling gebaseerd op CP (26%) of doxorubicine (74%)	In een recentelijk pakketadvies van het Zorginstituut (pembrolizumab en lenvatinib) is rekening gehouden met een hoger percentage doxorubicine
	Discount rates 1.5% en 4%	0% voor zowel kosten als effecten	Exploreren van de impact van gelijktijdige variatie in de discount ratio's.
	Verspilling meegenomen	Verspilling niet meegenomen	Bij CP kan mogelijk verspilling optreden.

	Indirecte medische kosten niet meegenomen	Indirecte medische kosten wel meegenomen*	Patiënten in de dostarlimab plus CP arm leven mogelijk veel langer.
	Geen immunotherapie na immunotherapie	10% immunotherapie na immunotherapie	1 van de 7 artsen heeft aangegeven mogelijk in een kleine subgroep wederom een immunotherapie in te zetten.
		15% immunotherapie na eerstelijns immunotherapie	In de RUBY studie kreeg 15% van de patiënten een immunotherapie na eerstelijnsbehandeling met dostarlimab
Algemeen	Leeftijd 67 jaar	64 jaar (RUBY-mediaan)	Impact evaluatie leeftijd
	Levenslange tijdshorizon (33 jaar)	Tijdshorizon gelijk aan levensverwachting van een vrouw van 67 (19,5 jaar)	Gevraagd door Zorginstituut.

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van het conceptuele model, input data en uitkomsten

De registratiehouder heeft de input parameters en de uitkomsten van het model gevalideerd tijdens een adviesraad met Nederlandse klinische en gezondheid economische experts. Op basis van deze gesprekken heeft de registratiehouder de volgende conclusies getrokken:

- De RUBY-studiepopulatie representatief is voor de Nederlandse populatie;
- De gemiddelde leeftijd van alle stadia endometriumcarcinoom in Nederland niet als afwijkend gezien wordt met de mediane leeftijd die in de RUBY-studie gerapporteerd wordt (mogelijk is leeftijd wat scheef verdeeld / relatief oude populatie);
- Het effect dat aangetoond werd op PFS en OS is klinisch relevant;
- Het bijwerkingenprofiel voldoet aan de verwachtingen. Wanneer naar alle graad bijwerkingen wordt gekeken dan is het bijwerkingen profiel enigszins vergelijkbaar. In hogere-grad bijwerkingen zitten wel wat verschillen;
- De Nederlandse experts zich kunnen vinden in de methodologische aanpak, en de specifieke gekozen curves voor de extrapolaties voor PFS en OS;
- Het behandel-effect van een immuuntherapie waarschijnlijk langer aanhoudt. Of, en wanneer een mogelijke afname zou kunnen ontstaan is niets over bekend;
- De Nederlandse experts zich kunnen vinden in de stopregel van 3 jaar zoals die wordt gehanteerd in de studie;
- De vervolghandelingen zijn meegenomen volgens de Nederlandse behandelsetting;
- Er onduidelijkheid bestaat over wat precies de kwaliteit van leven verschillen veroorzaakt, maar dat het wel geobserveerd werd in de RUBY-studie.

### 2.4.2 Technische validatie

De registratiehouder heeft de berekeningen in het model laten controleren door een extern consultancy bureau. Echter zijn hier geen documenten over toegevoegd in het finale dossier. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te voegen.

## 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor nagenoeg alle parameters het geval was. Deze ranges werden ook voor de probabilistische gevoeligheidsanalyse gebruikt. Het Zorginstituut vraagt zich af of het realistisch is dat voornamelijk de  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde is gebruikt en er niet van meerdere parameters een betrouwbaarheidsinterval bekend was.

De grootte van het cohort, de tijdshorizon en het aantal cycli zijn als enige parameters niet opgenomen in zowel de DSA als de PSA.

### 2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 2. Voor de PSA heeft de registratiehouder 10.000 simulaties gerund.

Voor parameters met een waarde tussen 0-1 (onder andere percentages, utiliteiten en disutiliteiten) werd een beta verdeling gehanteerd. Voor alle andere parameters die geen waarden onder 0 mogen voorspellen (onder andere kosten en HRs) werd een gamma distributie gehanteerd. De kosten van de behandeling werden niet gevarieerd in deze sensitiviteitsanalyses.

De Gompertz distributie is gebruikt in de base-case om de TTD te modelleren. De manier waarop de Gompertz distributie is gedefinieerd kan leiden tot onrealistische survival curves in de probabilistische analyse. In deze analyse wordt gekeken naar de onzekerheid in de parameters van de gebruikte distributies. Om dit te modelleren is gebruikt gemaakt van een multivariate normaal verdeling op basis van de covariance, zoals voor alle survival distributies. Hierdoor kunnen negatieve parameter waardes worden getrokken in de probabilistische analyse. Vanwege de manier waarop de Gompertz distributie is gedefinieerd in het flexsurv package dat is gebruikt voor de survival analyse, kunnen dergelijke negatieve waardes tot onrealistische survival curves leiden. De survival curves kunnen daardoor voor sommige parameters zelfs toenemen in plaats van afnemen. Dergelijke onrealistische resultaten resulteren in fouten in het model, waardoor nieuwe parameter waardes werden getrokken. Hierdoor ontstaat een multimodale verdeling in de incrementele kosten, wat tot een lagere ICER schatting leidt dan de deterministische base-case analyse. De registratiehouder heeft daarom een aantal extra probabilistische sensitiviteitsanalyses toegevoegd, waaronder een probabilistische sensitiviteitsanalyse waarin alle base-case waarden hetzelfde bleven, en enkel de manier van TTD-modellering anders werd ingesteld. In de additionele probabilistische analyses zijn de Weibull distributie en de log-logistische distributie geëvalueerd. Gezien de beperkte impact van de gekozen distributie voor de TTD op de ICER, zoals te zien is in de scenarioanalyses, is het effect hiervan op de gemiddelde ICER en de onzekerheid daaromheen naar verwachting laag. Deze analyses laten dan ook een resultaat zien dat in lijn is met de deterministische base-case. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze argumentatie.

Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder de onderliggende parameters van de distributies die gebruikt zijn om de KM-data te extrapoleren niet zijn meegenomen in de PSA. Het Zorginstituut ziet deze graag terug door middel van een Cholesky decompositie.



### 2.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 17 staan de scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd.

Tabel 17: scenarioanalyses

Parameter	Base-case	Scenario	Rechtvaardiging van de registratiehouder	
PFS	Flexibele distributie odds k=2	Alle (hazard, odds, normal) flexibele distributies k=1, k=2 en k=3	Allemaal relatief goede fit, meest conservatieve gekozen	
		Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Flexibele modellering wordt nog niet altijd toegepast binnen dit soort modellen.	
	Geen treatment waning	Afname over de tijd (na waargenomen KM-curve)	Directe afname (na waargenomen KM-curve)	Exploreren impact van afnemend behandel effect
		Op basis van door investigator assessed		Op basis van centrale review
	Volledige extrapolatie	Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)	Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	Voor de eerste periode zijn de daadwerkelijke data uit de KM-curve bekend. Exploreren wat de impact is van gebruik van deze data.
OS-distributie	Log-logistische onafhankelijke parametrische distributies met treatment convergence	Zonder treatment convergence	Om structurele onzekerheid te kwantificeren	
		Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Om structurele onzekerheid te kwantificeren	
		Alle standaard parametrische afhankelijke modellen	De Schoenfeld plot geeft niet aan dat de proportional hazards assumptie geschonden is	
		Piece-wise afhankelijke modellering met treatment convergence	Aangeraden door expert	
	Volledige extrapolatie	Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)	Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	Voor de eerste periode zijn de daadwerkelijke data uit de KM-curve bekend. Exploreren wat de impact is van gebruik van deze data.
TTD	Gompertz distributie voor dostarlimab TTD	Alle standaard parametrische onafhankelijke modellen	Om structurele onzekerheid te kwantificeren	
	Maximale behandelduur 3 jaar en 100% stopt	Maximale behandelduur 2 jaar	Nederlandse praktijk geeft aan 2 jaar te behandelen, volgens SMPC mag het maximaal 3 jaar	

		Maximale behandelduur 2 jaar met 20% die wordt doorbehandeld tot 3 jaar	Nederlandse klinische experts geconsulteerd door registratiehouder kunnen zich vinden in een stopregel van 2 jaar in het model
Kwaliteit van leven	Disutiliteiten worden meegenomen bij bijwerkingen	Disutiliteiten niet meegenomen.	In kwaliteit van leven werd geen aanleiding gevonden voor verminderde kwaliteit van leven bij dostarlimab
	Disutiliteit van subsequeante behandeling niet meegenomen	Disutiliteit van subsequeante behandeling wel meegenomen	Consequenties van vervolghandelingen staan los van effect van deze behandeling
	Gelijk in beide behandelarmen	Verschillend in dostarlimab plus CP en CP arm	Verschil geobserveerd in de RUBY-studie maar conservatieve aanname in base-case gedaan
Kosten	Voor 100% van de patiënten wordt getest	Voor 90% van de patiënten wordt getest	PALGA protocol heeft de test er in staan. Aangenomen wordt dat in deze centra de test ook gedaan wordt. In 10% van de laboratoria wordt deze nog niet gebruikt.
	Productiviteitsverliezen meenemen	Productiviteitsverliezen niet meenemen	Populatie is relatief oud en werkt mogelijk bij diagnose al niet meer (>67 jaar)
	Mantelzorgkosten worden meegenomen	Mantelzorgkosten worden niet meegenomen	Exploreren van de impact van mantelzorgkosten
	Subsequeante behandeling gebaseerd op CP	Subsequeante behandeling gebaseerd op CP (26%) of doxorubicine (74%)	In een recentelijk pakketadvies van het Zorginstituut (pembrolizumab en lenvatinib) is rekening gehouden met een hoger percentage doxorubicine
	Discount rates 1.5% en 4%	0% voor zowel kosten als effecten	Exploreren van de impact van gelijktijdige variatie in de discount ratio's.
	Verspilling meegenomen	Verspilling niet meegenomen	Bij CP kan mogelijk verspilling optreden.
	Indirecte medische kosten niet meegenomen	Indirecte medische kosten wel meegenomen*	Patiënten in de dostarlimab plus CP arm leven mogelijk veel langer.
	Geen immunotherapie na immunotherapie	10% immunotherapie na immunotherapie	1 van de 7 artsen heeft aangegeven mogelijk in een kleine subgroep wederom een immunotherapie in te zetten.
		15% immunotherapie na eerstelijns immunotherapie	In de RUBY studie kreeg 15% van de patiënten een immunotherapie na eerstelijnsbehandeling met dostarlimab
Algemeen	Leeftijd 67 jaar	64 jaar (RUBY-mediaan)	Impact evaluatie leeftijd
	Levenslange tijdshorizon (33 jaar)	Tijdshorizon gelijk aan levensverwachting van een vrouw van 67 (19,5 jaar)	Gevraagd door Zorginstituut om te variëren in tijdshorizon.

\* De indirecte medische kosten zijn bepaald met behulp van de PAID tool, waarin de kosten zijn verkregen op basis van baarmoederhalskanker, aangezien baarmoederkanker niet specifiek in de tool weergegeven wordt.

#### 2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

De registratiehouder heeft geen VOI uitgevoerd omdat de resultaten van de PSA lieten zien dat er geen substantiële onzekerheid bestond in de schatting van de ICER. Het Zorginstituut vraagt zich af of de onzekerheid rondom kosteneffectiviteit verandert wanneer bijvoorbeeld conservatievere aannames worden gedaan bij de extrapolatie en treatment waning wordt toegepast. Indien we door de aanpassingen meer onzeker worden over de kans op kosteneffectiviteit is een VOI analyse gewenst.

## 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

### 3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 18) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 18: Berekening ziektelast van volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom welke in aanmerking komen voor systemische therapie

Resterende QALYs met standaard behandeling	3,54
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	15,7
Absoluut QALY verlies (fair innings)	12,16
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,77</b>

QALY = Quality Adjusted Life Year

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met dostarlimab + CP resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van CP (zie tabel 19 en 20).

De door het model benaderde gemiddelde OS in de dostarlimab + CP arm betrof verdisconteerd 11,22 jaar en 8,35 QALYs. De gemiddelde overleving in de placebo + CP arm betrof verdisconteerd 4,75 jaar en 3,54 QALYs. Een behandeling met dostarlimab + CP versus CP resulteerde in een incrementele QALY-winst van 4,82. Het Zorginstituut kan zich echter niet vinden in de ongevraagde wijzigingen wat betreft de OS modellering (zie sectie '2.3.1. Transitiekansen'). Het Zorginstituut gaat daarom uit van een andere base-case. Hierbij start de *gradual treatment convergence* na 4 jaar. Vervolgens is er na 3 jaar helemaal geen behandelings-effect meer. Daarnaast zijn de kosten van de vervolgbehandelingen (net zoals de effecten) gebaseerd op de verdeling zoals gegeven in de RUBY trial in plaats van de verdeling in de Nederlandse praktijk. Deze resultaten staan weergegeven in tabel 20. Uit de berekening van het Zorginstituut bedraagt de incrementele gezondheidswinst 3,274 QALYs. De follow-up periode van de Kaplan Meier curve bedroeg 3 jaar. Na 3 jaar is een gezondheidswinst van 0,428 QALYs behaald ten gunste van dostarlimab. Dit betekent dat 87% van de QALY winst uit de extrapolatie is behaald.

Tabel 19: Incrementele effecten van behandeling met dostarlimab + CP versus placebo + CP (met en zonder discontering) volgens de registratiehouder

	Dostarlimab plus CP	Placebo + CP	Incrementeel
Disconteringsvoet 1,5%			
Levensjaren	11,22	4,75	6,48
QALYs	8,35	3,54	4,82
Niet gediscoteerd			
Levensjaren	12,88	5,22	7,67
QALYs	9,54	3,88	5,67

CP = carboplatine/paclitaxel

Tabel 20: Incrementele effecten van behandeling met dostarlimab + CP versus placebo + CP (met en zonder discontering) volgens het Zorginstituut

	Dostarlimab plus CP	Placebo + CP	Incrementeel
Disconteringsvoet 1,5%			
Levensjaren	9,09	4,75	4,34
QALYs	6,81	3,54	3,27
Niet gediscoteerd			
Levensjaren	10,24	5,22	5,02
QALYs	7,64	3,88	3,76

CP = carboplatine/paclitaxel

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met dostarlimab + CP resulteert in €158.560 extra kosten (verdisconteerd) volgens de registratiehouder. Volgens de berekening van het Zorginstituut bedragen deze extra kosten €151.533. Zie tabel 21 en 22 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De bijkomende geneesmiddelenkosten van een behandeling met dostarlimab + CP zijn de grootste kostendrijver in dit model. Daarnaast is de besparing in de kosten van laterelijnsbehandelingen substantieel. Dit kan verklaard worden door het feit dat het onwaarschijnlijk is om te verwachten dat patiënten die in hun primaire behandeling reeds immunotherapie hebben gehad, wederom behandeld zullen worden met een immunotherapie wanneer bij hen de ziekte terugkomt. Het Zorginstituut merkt verder op dat de kosten van immunotherapieën in de placebo + CP arm een grote impact hebben op de totale kosten.

Tabel 21: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van dostarlimab + CP versus placebo + CP, discontering 4% volgens de registratiehouder

	Dostarlimab CP	Placebo + CP	Incrementeel
<b>Kosten categorieën</b>			
<b>Disconteringsvoet 4%</b>			
Behandel kosten	€ 172.821	€ 9.919	€ 162.902
Kosten van ziekte monitoring	€ 36.566	€ 22.691	€ 13.875
Kosten van bijwerkingen	€ 139	€ 128	€ 11
Kosten van laterelijns behandeling	€ 3.432	€ 37.703	€ -34.271
Maatschappelijke kosten (mantelzorg + productiviteitskosten)	€ 70.903	€ 54.859	€ 16.043
<b>Totale kosten</b>	<b>€ 283.861</b>	<b>€ 125.301</b>	<b>€ 158.560</b>
<b>Niet gediscoteerd</b>			
Behandel kosten	€ 180.878	€ 9.973	€ 170.905
Kosten van ziekte monitoring	€ 51.887	€ 27.594	€ 24.293
Kosten van bijwerkingen	€ 139	€ 128	€ 11
Kosten van laterelijns behandeling	€ 3.490	€ 38.475	€ -34.985

Maatschappelijke kosten (mantelzorg + productiviteitskosten)	€ 93.022	€ 63.911	€ 29.111
<b>Totale kosten</b>	<b>€ 329.416</b>	<b>€ 140.082</b>	<b>€ 189.335</b>

CP = carboplatine/paclitaxel

Tabel 22: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van dostarlimab + CP versus placebo + CP, discontering 4% volgens het Zorginstituut

	Dostarlimab CP	Placebo + CP	Incrementeel
<b>Kosten categorieën</b>			
<b>Disconteringsvoet 4%</b>			
Behandel kosten	€ 172.821	€ 9.919	€ 162.902
Kosten van ziekte monitoring	€ 32.409	€ 22.691	€ 9.718
Kosten van bijwerkingen	€ 139	€ 128	€ 11
Kosten van laterelijns behandeling	€ 3.432	€ 30.081	€ -26.649
Maatschappelijke kosten (mantelzorg + productiviteitskosten)	€ 60.410	€ 54.859	€ 5.550
<b>Totale kosten</b>	<b>€ 269.212</b>	<b>€ 117.679</b>	<b>€ 151.533</b>
<b>Niet gedisconteerd</b>			
Behandel kosten	€ 180.878	€ 9.973	€ 170.905
Kosten van ziekte monitoring	€ 43.651	€ 27.594	€ 16.056
Kosten van bijwerkingen	€ 139	€ 128	€ 11
Kosten van laterelijns behandeling	€ 3.490	€ 30.697	€ -27.207
Maatschappelijke kosten (mantelzorg + productiviteitskosten)	€ 75.631	€ 63.911	€ 11.720
<b>Totale kosten</b>	<b>€ 303.789</b>	<b>€ 132.304</b>	<b>€ 171.485</b>

CP = carboplatine/paclitaxel

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 24.486 per gewonnen levensjaar en € 32.928 per gewonnen QALY ten opzichte van carboplatine en paclitaxel (CP) (zie tabel 23). De ICER zoals berekend door het Zorginstituut ligt op €46.278 per QALY.

Tabel 23: Incrementele kosteneffectiviteit van dostarlimab + CP versus placebo + CP

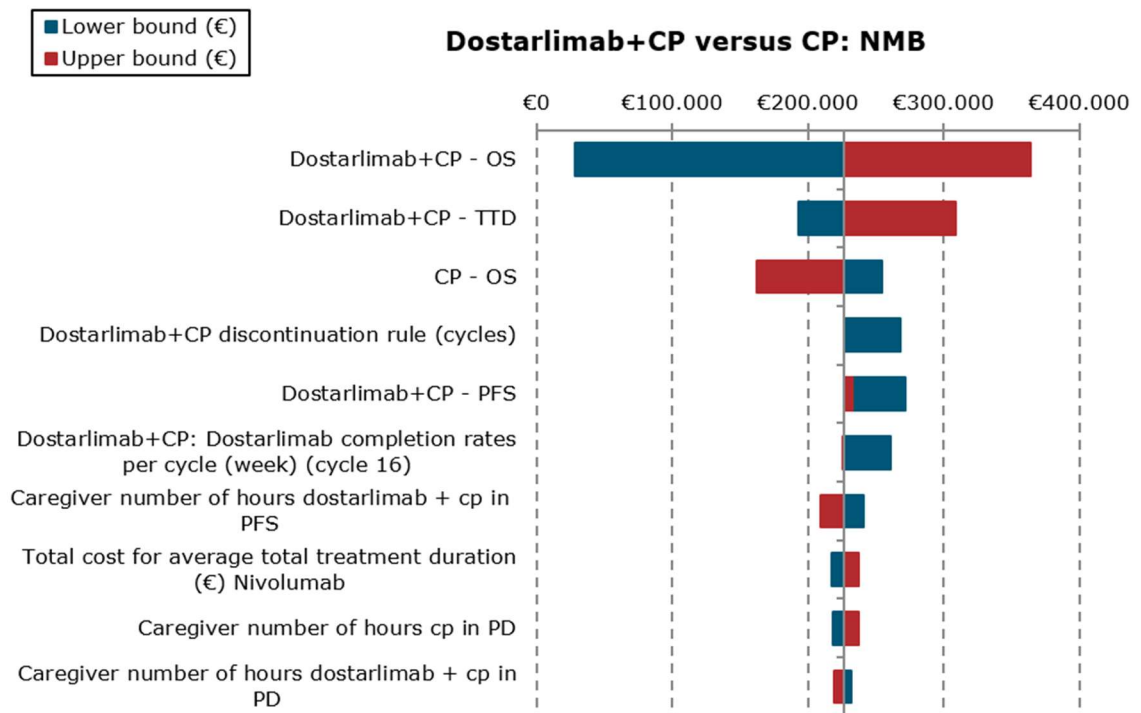
	Registratiehouder	ZINL
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 24.486/gewonnen levensjaar	€ 34.909/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 32.928/gewonnen QALY	€ 46.278/gewonnen QALY

## 3.5 Gevoeligheidsanalyses

### 3.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 12 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De registratiehouder heeft de resultaten gepresenteerd als net monetary benefit (NMB) bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. De parameters met de grootste impact waren variatie in shape en scale van de log-logistische distributie die gebruikt was om OS te modelleren. In het ongunstigste geval resulteerde dit in een NMB van €28.027, en in het gunstigste geval in een NMB van €226.674.

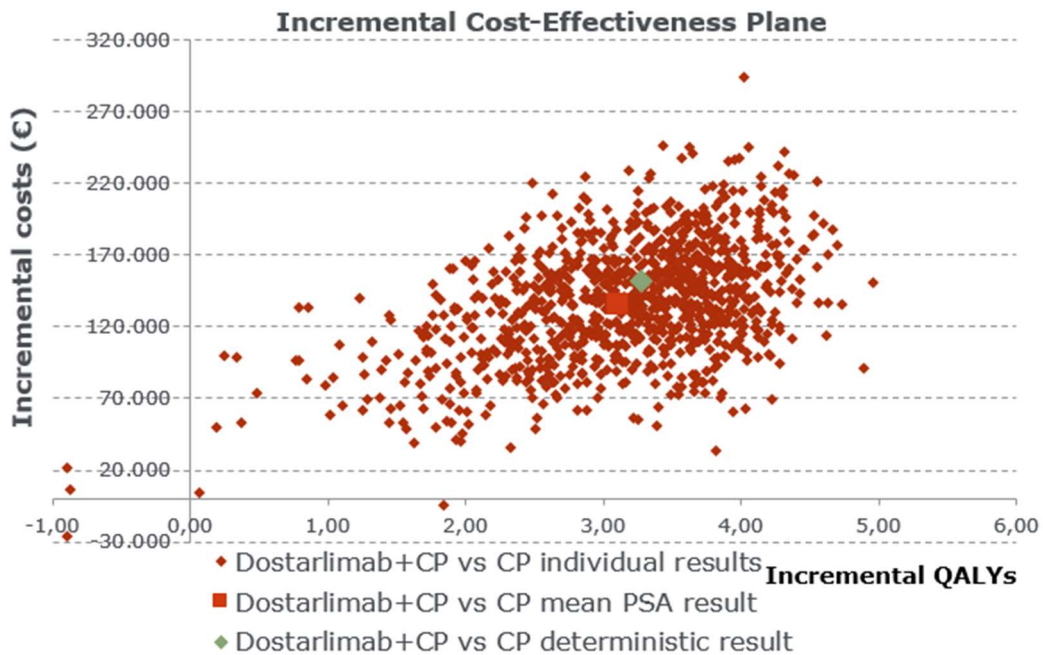
Figuur 12: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



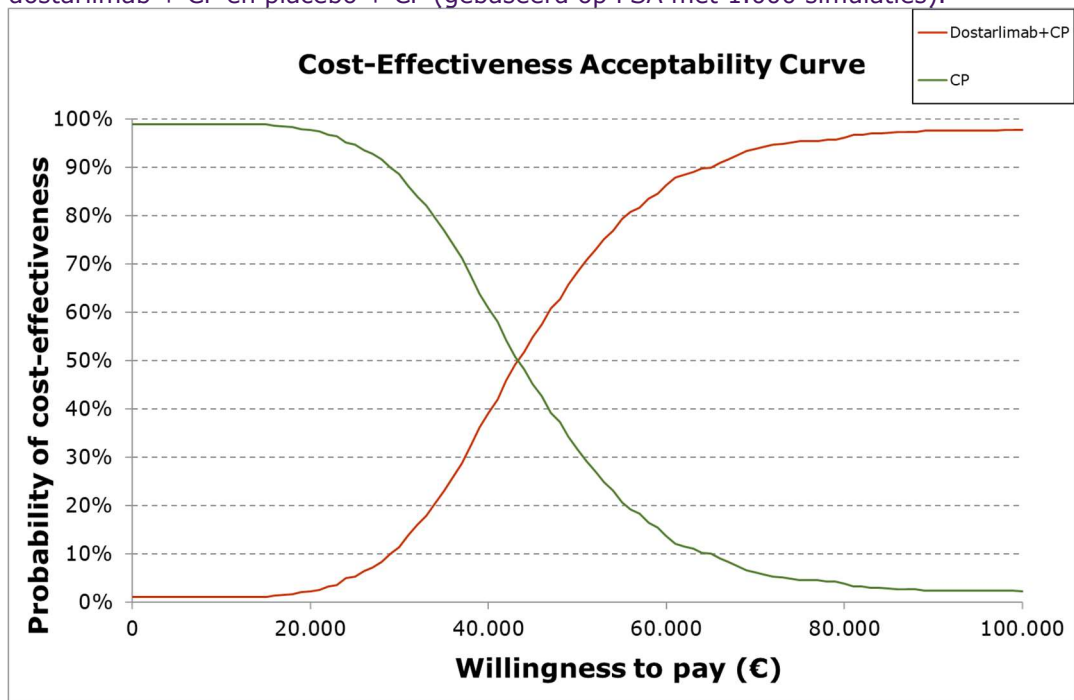
### 3.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

Uit de analyse van de registratiehouder blijkt dat dostarlimab + CP op basis van 10.000 simulaties resulteert in een gezondheidswinst van 4,625 QALYs en 6,22 levensjaren. De gemiddelde additionele kosten bedragen €99.039. De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten op basis van 10.000 simulaties resulteerde in €21.412 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat dostarlimab + CP kosteneffectief is ongeveer 99,3%. Het Zorginstituut merkte echter op dat voor nagenoeg alle parameters een standaard fout van  $\pm 20\%$  is toegepast. Het niet bekend zijn van de variatie rondom de parameters kan voor extra onzekerheid zorgen. Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt dat dostarlimab + CP op basis van 1.000 simulaties resulteert in een gezondheidswinst van 3,11 QALYs en 4,12 levensjaren (Figuur 13 en 14). De gemiddelde additionele kosten bedragen €135.187. De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten op basis van 1.000 simulaties resulteerde in €43.513 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat dostarlimab + CP kosteneffectief is ongeveer 96%.

Figuur 13: Incrementele kosten en effecten van dostarlimab + CP ten opzichte van placebo + CP: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 14: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen dostarlimab + CP en placebo + CP (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).



### 3.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 24 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Aannames rondom de OS distributie hebben de grootste invloed op de ICER. Wanneer een afhankelijke Weibull distributie wordt gebruikt en *gradual treatment convergence* wordt toegepast, bedraagt de ICER €50.921 per QALY. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom de impact van treatment convergence met directe afname nauwelijks verschilt met de base-case. Door dit handmatig in het model aan te passen, stijgt de ICER namelijk naar €70.867 per QALY.



Tabel 24: Resultaten scenarioanalyses

Parameter	Base-case	Scenario	ICER (€/QALY)	ICER (€/LYs)
		Base-case	€ 32.928	€ 24.486
PFS	Flexibele distributie odds k=2	Odds k=3	€ 32.908	€ 24.470
		Normale k=3	€ 32.779	€ 24.375
		Hazards k=3	€ 32.643	€ 24.276
		Normal k=2	€ 32.861	€ 24.436
		Hazards k = 2	€ 32.740	€ 24.347
		Odds k=1	€ 33.122	€ 24.646
		Normal k=1	€ 33.219	€ 24.720
		Hazards k = 1	€ 33.048	€ 24.578
		Exponentieel. onafhankelijk	€ 36.598	€ 27.139
		Weibull. onafhankelijk	€ 35.819	€ 26.623
		Gompertz. onafhankelijk	€ 32.341	€ 24.105
		Log-logistisch. onafhankelijk	€ 34.156	€ 25.388
		Log-normaal. onafhankelijk	€ 34.445	€ 25.603
		Gen. gamma. onafhankelijk	€ 32.998	€ 24.556
		Gamma. onafhankelijk	€ 36.260	€ 26.949
Geen treatment waning		Afname over de tijd (na waargenomen KM-curve)	€ 33.103	€ 24.616
		Directe afname (na waargenomen KM-curve)	€ 35.690	€ 26.485
Op basis van door investigator assessed volledige extrapolatie		Op basis van centrale review	€ 35.590	€ 26.397

	Volledige extrapolatie	Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)	€ 30.335	€ 22.560
		Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	€ 30.396	€ 22.605
OS-distributie	Log-logistische onafhankelijke parametrische distributies met treatment convergence	Zonder treatment convergence	€ 28.019	€ 20.566
		Exponentieel. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 48.107	€ 36.802
		Weibull. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 42.942	€ 32.936
		Gompertz. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 43.873	€ 33.774
		Log-normaal. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.210	€ 24.697
		Gen. gamma. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 30.521	€ 22.619
		Gamma. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 42.187	€ 32.284
		Exponentieel. afhankelijk. met treatment convergence	€ 48.287	€ 36.946
		Weibull. afhankelijk. met treatment convergence	€ 50.921	€ 39.155
		Gompertz. afhankelijk. met treatment convergence	€ 42.858	€ 32.377
		Log-logistisch. afhankelijk. met treatment convergence	€ 36.337	€ 27.046
		Log-normaal. afhankelijk. met treatment convergence	€ 35.991	€ 26.743
		Gen. gamma. afhankelijk. met treatment convergence	€ 46.264	€ 35.255
		Gamma. afhankelijk. met treatment convergence	€ 49.865	€ 38.273
		Piece-wise Log-logistische afhankelijkke modellering met treatment convergence	€ 33.330	€ 24.807

	Volledige extrapolatie	Piecewise (KM-curve voor mediane follow-up duur)	€ 30.990	€ 23.045
		Piecewise (KM-curve voor volledige follow-up duur)	€ 31.071	€ 23.118
TTD	Gompertz distributie voor dostarlimab TTD	Exponentieel. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 32.965	€ 24.514
		Weibull. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.178	€ 24.672
		Log-logistisch. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.031	€ 24.563
		Log-normaal. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.502	€ 24.913
		Gen. gamma. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.157	€ 24.656
		Gamma. onafhankelijk. met treatment convergence	€ 33.292	€ 24.757
		Maximale behandelduur 3 jaar en 100% stopt	Maximale behandelduur 2 jaar	€ 25.383
	Maximale behandelduur 2 jaar met 20% die wordt doorbehandeld tot 3 jaar	€ 28.248	€ 21.006	
Kwaliteit van leven	Disutiliteiten worden meegenomen bij bijwerkingen	Disutiliteiten niet meegenomen.	€ 32.928	€ 24.486
	Disutiliteit van subsequente behandeling niet meegenomen	Disutiliteit van subsequente behandeling wel meegenomen	€ 32.928	€ 24.486
	Kwaliteit van leven gelijk in beide armen	Kwaliteit van leven verschillend tussen dostarlimab plus CP en CP	€ 31.755	€ 24.486
Kosten	Voor 100% van de patiënten wordt getest	Voor 90% van de patiënten wordt getest	€ 32.928	€ 24.486
	Productiviteitsverliezen meenemen	Productiviteitsverliezen niet meenemen	€ 34.545	€ 25.689
	Mantelzorgkosten worden meegenomen	Mantelzorgkosten worden niet meegenomen	€ 28.039	€ 20.850
	Subsequente behandeling gebaseerd op CP	Subsequente behandeling gebaseerd op CP (26%) of doxorubicine (74%)	€ 32.830	€ 24.413

	Discount rates 1.5% en 4%	0% voor zowel kosten als effecten	€ 33.409	€ 24.691
	Verspilling meegenomen	Verspilling niet meegenomen	€ 32.897	€ 24.463
	Indirecte medische kosten niet meegenomen	Indirecte medische kosten meegenomen (baarmoederhals)	€ 44.269	€ 32.920
	Geen immunotherapie na immunotherapie	10% immunotherapie na immunotherapie	€ 33.283	€ 24.750
		15% immunotherapie na eerstelijns immunotherapie	€ 33.460	€ 24.882
Algemeen	Leeftijd 67 jaar	64 jaar RUBY-mediaan	€ 21.349	€ 16.112
	Levenslange tijdshorizon (33 jaar)	Tijdshorizon gelijk aan levensverwachting van een vrouw van 67 (19.5 jaar)	€ 36.071	€ 27.248

## 4 Discussie en Conclusies

### Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft het Zorginstituut beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

- *Extrapolatie van de RUBY data*

Voor de extrapolatie van de OS curve heeft de registratiehouder in eerste instantie de log-logistische distributie toegepast voor beide armen in het model, met de aanname dat het behandelings-effect zou aanhouden over de tijd. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder tijdens de consultatieronde verzocht om in de base-case de OS modellering aan te passen waarbij rekening wordt gehouden met afhankelijke modellen en de optie *gradual treatment convergence* wordt toegevoegd. De registratiehouder geeft aan dat er, op basis van expert opinie en nieuwe beschikbare data, geen methodologische grondslag bestaat voor het gebruik van *treatment convergence* in de base-case. De registratiehouder blijft van mening dat de onafhankelijke log-logistische distributies de data het beste representeren. De klinische experts die door de registratiehouder zijn geconsulteerd zijn onzeker over het aanhouden van het behandelings-effect. De registratiehouder is dan ook deels meegegaan met het verzoek van het Zorginstituut om *treatment convergence* mee te nemen in de base-case. Echter lijken de initiële aannames rondom *gradual treatment waning* te zijn aangepast in de tweede indiening van het model, maar de onderbouwing hiervan mist. Het Zorginstituut kan daarom niet beoordelen of de manier hoe *treatment convergence* is toegepast tot de meest realistische resultaten leidt. Het Zorginstituut merkt op dat de aannames rondom *treatment convergence* een grote invloed hebben op de resultaten. De onzekerheid rondom de ICER wordt sterk bepaald door de OS curve en de keuzes die hieraan ten grondslag liggen.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- *Vervolgbehandelingen in de placebo + CP arm*

Het Zorginstituut merkt op dat er extra onzekerheid over algehele overleving bestaat in de controle-arm. In de studie kreeg 38,5% van de patiënten in deze arm een vervolgbehandeling met een immunotherapie. In het model neemt de registratiehouder echter aan dat 72% een vervolgbehandeling krijgt met immunotherapie. Dit betekent dat de effecten voor 38,5% worden meegenomen en de kosten voor 90%. De registratiehouder heeft inmiddels nieuwe data omtrent de OS en de PFS2 aangeleverd en in het model verwerkt waarin de HR voor OS voor dostarlimab ten opzichte van placebo nogmaals wordt bevestigd. Ook de PFS2 geeft een significant HR voor dostarlimab ten opzichte van placebo van 0,33 bij een mediane follow-up van 36,6 maanden. In de placebo arm is 41,5% behandeld met een (combinatie met) een immunotherapie in de tweedelijnsbehandeling, ten opzichte van 15% in de dostarlimab arm. Het lijkt er dus op dat het effect van de behandeling in de eerstelijnsbehandeling niet of nauwelijks wordt verminderd door het effect van de behandeling in de tweedelijnsbehandeling. Er kan daarom vanuit gegaan worden dat de effecten van vervolgbehandelingen voldoende zijn meegenomen. In het model van de registratiehouder is een mogelijkheid om de bron van de vervolgbehandelingen aan te passen van Nederlandse setting naar RUBY data. In dat geval dalen de kosten van de placebo+CP arm en stijgen dus de incrementele kosten waardoor de ICER toeneemt van €32.928 per QALY naar €34.510 per QALY. De impact lijkt dus niet groot, echter blijft dit wel een onzekere component in deze analyse.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs

- *RUBY trial en immatuurnheid van de data*

De onderliggende studie voor het berekenen van de effecten voor dostarlimab + CP en placebo + CP is de RUBY studie. De studiedata zijn echter nog erg immatuur. Na 24 maanden

follow-up was er sprake van 26% maturiteit voor OS en 53% maturiteit voor PFS. Daarnaast was de studiepopulatie in de dMMR/MSI-H subgroep relatief klein (n=118). Zoals bij het vorige punt al aangegeven zijn er nieuwe data aangeleverd over een wat langere follow-up (36,6 maanden) en het effect van dostarlimab+CP blijft bestaan.

– *Immunotherapie na immunotherapie*

De registratiehouder heeft bij een zevental klinische experts uitgevraagd of zij verwachten een immunotherapie te geven na dostarlimab in de 1L. Zes van de zeven experts geven aan dit niet te doen, omdat er geen bewijs is dat het sequentieel inzetten van immunotherapieën bij endometriumcarcinoom effectief is. Het Zorginstituut heeft deze vraag ook nog uitgezet bij de beroepsgroep. De beroepsgroep gaf aan dat er meer data gaan komen in de komende jaren over het sequentieel inzetten van immunotherapieën bij endometriumcarcinoom. Het Zorginstituut gaat akkoord met de aanname dat immunotherapieën niet sequentieel worden ingezet, maar is onzeker of dit in de toekomst niet gaat veranderen.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €32.928 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat er nog onzekerheid bestaat over de manier waarop treatment waning is meegenomen in de analyse. Bij de meer realistische base-case wordt volgens het Zorginstituut *gradual treatment convergence* toegepast. Dit betekent dat het effect van de behandeling eerst geleidelijk zal afnemen. Het geleidelijk afnemen van het behandelings-effect begint na 4 jaar. Vervolgens duurt het nog 3 jaar voordat er helemaal geen behandelings-effect meer is. Daarnaast dienen de kosten van de vervolgbehandelingen op de RUBY data gebaseerd te zijn (net zoals de effecten). De ICER die het Zorginstituut heeft berekend komt dan uit op €46.278 per QALY. Het meest conservatieve scenario, waarbij er van wordt uitgegaan dat afname van het behandelings-effect meteen na start van behandeling plaatsvindt, resulteert in een ICER van €70.867 per QALY. Het Zorginstituut verwacht dat de meest realistische ICER zich zal bevinden tussen de €46.278/QALY en €70.867/QALY. Bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000 per QALY kan geconcludeerd worden dat dostarlimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie een kosteneffectieve behandeling is voor volwassen patiënten met dMMR/MSI-H primair gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom.

## 5 Referenties

1. EMA. SmPC dostarlimab (Jemperli). 2023: pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2024 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_en.pdf).
2. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2145-58.
3. Huijgens AN and Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5: 179-86.
4. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 860-77.
5. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddelen ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom. 2019: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/05/29/pakketadvies-sluisgeneesmiddelen-ipilimumab-yervoy-in-combinatie-met-nivolumab-opdivo>.
6. ZIN. Pakketadvies avelumab (Bavencio®) bij de behandeling van blaaskanker. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/21/pakketadvies-avelumab-bavencio-bij-de-behandeling-van-blaaskanker>.
7. ZIN. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2024). 2024: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
8. ZIN. Pakketadvies lenvatinib (Lenvima®) in combinatie met pembrolizumab. 2023: pagina's. Geraadpleegd op 28-02-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/06/pakketadvies-lenvatinib-lenvima-voor-de-behandeling-van-baarmoederkanker>.
9. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52.
10. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1091-6.
11. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 84.
12. ZIN. Pakketadvies niraparib (Zejula®) bij eierstokkanker. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/24/pakketadvies-niraparib-zejula>.
13. NICE. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via.
14. NICE. Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non small-cell lung cancer. 2016: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via.
15. NZa (2024). Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. from <https://www.opendisdata.nl/>.
16. iMTA (2023). PAID 1.3 tool. from <https://www.imta.nl/tools/paid/>.
17. Wong R, Milosevic M, Sturgeon J, et al. Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy: results of a prospective treatment protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 657-65.
18. IKNL. Rapport endometriumcarcinoom in Nederland (2012-2016). 2016: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via [https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport\\_endometrium\\_2012-2016.pdf](https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport_endometrium_2012-2016.pdf).
19. CBS. Arbeidsvolume 2023.
20. CBS. CBS Werkgelegenheid 2023.
21. CBS. CBS Vacatures 2023.

22. NICE. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. 2019: pagina's. Geraadpleegd op via.
23. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel olaparib (Lynparza®) voor de onderhoudsbehandeling van eierstokkanker. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/03/19/pakketadvies-olaparib-lynparza>.



# Bijlage 1: Klinische studies

Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Mirza 2023	Fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trial.	118	dMMR/MSI-H gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom	Dostarlimab + CP versus CP	25,4 maanden	PFS, OS

CP = Carboplatine/paclitaxel

# Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische & probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base-case	Ondergr ens	Bovengr ens	Distributie
Lichaamsoppervlak [m2]	1,96	1,27	2,80	GAMMA
Gewicht (kg)	71,80	46,47	102,56	GAMMA
GFR (ml/min/1.73m2):	62,39	40,37	89,11	GAMMA
Discount ratio kosten	0,04	0,00	0,04	GAMMA
Discount ratio effecten	0,015	0,00	0,04	GAMMA
Dostarlimab+CP – PFS (Flexibele odds k=2)	Gamma0 - 6,59 Gamma1 1,58 Gamma2 - 1,35 Gamma3 2,15	Gamma0 -10,51 Gamma1 0,07 Gamma2 -3,53 Gamma3 -0,43	Gamma0 -2,68 Gamma1 3,10 Gamma2 0,83 Gamma3 4,74	MULTIVARIA TE NORMAL
CP – PFS (Flexibele odds k=2)	Gamma0 - 7,54 Gamma1 1,95 Gamma2 - 2,77 Gamma3 3,25	Gamma0 -11,68 Gamma1 0,43 Gamma2 -5,35 Gamma3 0,54	Gamma0 -3,41 Gamma1 3,47 Gamma2 -0,18 Gamma3 5,95	MULTIVARIA TE NORMAL
Dostarlimab+CP – OS (log-logistisch)	Shape = 0,7767 Scale = 1078,1072	Shape = 0,3885 Scale = 149,0447	Shape = 1,5527 Scale = 7798,4310	MULTIVARIA TE NORMAL
CP – OS (log-logistisch)	Shape = 1,3790 Scale = 143,4214	Shape = 0,9675 Scale = 94,7089	Shape = 1,9654 Scale = 217,1886	MULTIVARIA TE NORMAL
Dostarlimab+CP – TTD (Gompertz)	Shape = - 0,02 Rate = 0,02	Shape = -0,02 Rate = 0,01	Shape = 0,00 Rate = 0,03	MULTIVARIA TE NORMAL
CP – TTD (Gompertz)	Shape = - 0,01 Rate = 0,03	Shape = -0,02 Rate = 0,02	Shape = 0,00 Rate = 0,04	MULTIVARIA TE NORMAL
Dostarlimab+CP discontinuatie regel (cycli)	152,00	138,56	98,37	GAMMA
CP discontinuatie regel (cycli)	18,00	11,65	25,71	GAMMA

% patiënten dat stopt bij discontinuatie regel (Dostarlimab+CP)	1,00	0,80	1,00	BETA
% patiënten dat stopt bij discontinuatie regel (CP)	1,00	0,80	1,00	BETA
IHC test kosten	€ 154,49	€ 99,98	€ 220,67	GAMMA
% patiënten die al getest worden op dMMR/MSI-H	1,00	1,00	1,00	BETA
Prevalentie dMMR / MSI-H	0,25	0,16	0,35	BETA
Kosten per unit (€) Dostarlimab	€5.500,00	€3.559,31	€7.856,22	GAMMA
Kosten per unit (€) CP	€952,27	€616,26	€1.360,23	GAMMA
Toedieningskosten u (€) Dostarlimab+CP	€881,91	€570,72	€1.259,72	GAMMA
Toedieningskosten u (€) CP	€881,91	€570,72	€1.259,72	GAMMA
Dostarlimab+CP compliance	1,00	1,00	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 1)	0,98	0,98	0,98	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 4)	0,91	0,31	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 7)	0,89	0,35	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 10)	0,91	0,31	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 13)	0,87	0,37	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: Dostarlimab completion rates per cyclus (week) (cyclus 16)	0,83	0,40	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 1)	0,98	0,98	0,98	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 4)	0,95	0,05	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 7)	0,92	0,27	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 10)	0,89	0,34	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 13)	0,87	0,37	1,00	BETA
Dostarlimab+CP: CP completion rates per cyclus (week) (cyclus 16)	0,81	0,40	1,00	BETA
CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 1)	0,98	0,98	0,98	BETA
CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 4)	0,95	0,05	1,00	BETA
CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 7)	0,92	0,27	1,00	BETA

CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 10)	0,89	0,34	1,00	BETA
CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 13)	0,87	0,37	1,00	BETA
CP: CP completion rates per cyclus (Q3W) (cyclus 16)	0,81	0,40	1,00	BETA
Poliklinisch bezoek kosten	€185,00	€119,72	€264,25	GAMMA
CT scan kosten	€410,00	€265,33	€585,65	GAMMA
Verpleegkundig specialist kosten	€125,00	€80,89	€178,55	GAMMA
Huisarts kosten	€125,00	€80,89	€178,55	GAMMA
Poliklinisch bezoek Dostarlimab+CP in PF state tot aan cyclus 18	0,30	0,19	0,43	GAMMA
Poliklinisch bezoek Dostarlimab+CP in PD state tot aan cyclus 18	0,12	0,08	0,17	GAMMA
CT scan Dostarlimab+CP in PF state tot aan cyclus 18	0,13	0,08	0,19	GAMMA
CT scan Dostarlimab+CP in PD state tot aan cyclus 18	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Bloedonderzoek Dostarlimab+CP in PF state tot aan cyclus 18	0,33	0,21	0,47	GAMMA
Bloedonderzoek Dostarlimab+CP in PD state tot aan cyclus 18	0,09	0,06	0,13	GAMMA
Verpleegkundig specialist Dostarlimab+CP in PF state tot aan cyclus 18	0,11	0,07	0,16	GAMMA
Verpleegkundig specialist Dostarlimab+CP in PD state tot aan cyclus 18	0,10	0,06	0,14	GAMMA
Huisarts Dostarlimab+CP in PF state tot aan cyclus 18	0,00	0,00	0,00	GAMMA
Huisarts Dostarlimab+CP in PD state tot aan cyclus 18	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Poliklinisch bezoek Dostarlimab+CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,13	0,08	0,19	GAMMA
Poliklinisch bezoek Dostarlimab+CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,12	0,08	0,17	GAMMA
CT scan Dostarlimab+CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,06	0,04	0,09	GAMMA
CT scan Dostarlimab+CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Bloedonderzoek Dostarlimab+CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,22	0,14	0,31	GAMMA
Bloedonderzoek Dostarlimab+CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,09	0,06	0,13	GAMMA
Verpleegkundig specialist Dostarlimab+CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Verpleegkundig specialist Dostarlimab+CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,10	0,06	0,14	GAMMA

Huisarts Dostarlimab+CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Huisarts Dostarlimab+CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Poliklinisch bezoek CP in PF state tot aan cyclus 18	0,30	0,19	0,43	GAMMA
Poliklinisch bezoek CP in PD state tot aan cyclus 18	0,12	0,08	0,17	GAMMA
CT scan CP in PF state tot aan cyclus 18	0,13	0,08	0,19	GAMMA
CT scan CP in PD state tot aan cyclus 18	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Bloedonderzoek CP in PF state tot aan cyclus 18	0,33	0,21	0,47	GAMMA
Bloedonderzoek CP in PD state tot aan cyclus 18	0,09	0,06	0,13	GAMMA
Verpleegkundig specialist CP in PF state tot aan cyclus 18	0,11	0,07	0,16	GAMMA
Verpleegkundig specialist CP in PD state tot aan cyclus 18	0,10	0,06	0,14	GAMMA
Huisarts CP in PF state tot aan cyclus 18	0,00	0,00	0,00	GAMMA
Huisarts CP in PD state tot aan cyclus 18	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Poliklinisch bezoek CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,08	0,05	0,11	GAMMA
Poliklinisch bezoek CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,12	0,08	0,17	GAMMA
CT scan CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,05	0,03	0,07	GAMMA
CT scan CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Bloedonderzoek CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,06	0,04	0,09	GAMMA
Bloedonderzoek CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,09	0,06	0,13	GAMMA
Verpleegkundig specialist CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,07	0,05	0,10	GAMMA
Verpleegkundig specialist CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,10	0,06	0,14	GAMMA
Huisarts CP in PF state vanaf cyclus 19+	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Huisarts CP in PD state vanaf cyclus 19+	0,01	0,01	0,01	GAMMA
Anaemie unit kosten	€418,94	€271,12	€598,42	GAMMA
Neutropenie unit kosten	€79,00	€51,12	€112,84	GAMMA
Hypertensie unit kosten	€415,00	€268,57	€592,79	GAMMA
Pulmonair embolisme unit kosten	€800,00	€517,72	€1.142,72	GAMMA
buikpijn unit kosten	€725,00	€469,18	€1.035,59	GAMMA
Urinerweginfectie unit kosten	€625,00	€404,47	€892,75	GAMMA

Uitslag unit kosten	€86,00	€55,65	€122,84	GAMMA
Subsequente behandeling totale kosten (€) Dostarlimab	€107.445,95	€69.533,35	€153.476,21	GAMMA
Subsequente behandeling totale kosten (€) Carboplatin and paclitaxel	€13.357,34	€8.644,17	€19.079,68	GAMMA
Subsequente behandeling totale kosten (€) Doxorubicin	€10.441,07	€6.756,91	€14.914,06	GAMMA
Subsequente behandeling totale kosten (€) Pembrolizumab en lenvatinib	€83.042,38	€53.740,65	€118.618,06	GAMMA
Totale AE kosten bij sequente behandeling (€) Dostarlimab	€101,05	€65,39	€144,33	GAMMA
Totale AE kosten bij sequente behandeling (€) Carboplatin en paclitaxel	€58,56	€37,90	€83,65	GAMMA
Totale AE kosten bij sequente behandeling (€) Doxorubicin	€99,47	€64,37	€142,08	GAMMA
Totale AE kosten bij sequente behandeling (€) Pembrolizumab en lenvatinib	€209,20	€135,39	€298,83	GAMMA
Percentage sequente behandeling Dostarlimab following discontinuation vanaf Dostarlimab+CP	0,00	0,00	0,00	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Carboplatin and paclitaxel na Dostarlimab+CP	1,00	1,00	1,00	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Doxorubicin na Dostarlimab+CP	0,00	0,00	0,00	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Carboplatin and paclitaxel na CP	0,10	0,31	0,69	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Doxorubicin na CP	0,00	0,00	0,00	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Pembrolizumab and lenvatinib na CP	0,27	0,17	0,38	Dirichlet
Percentage sequente behandeling Nivolumab na CP	0,63	0,37	0,85	Dirichlet
End-of-life kosten (€)	€10.906,90	€7.058,37	€15.579,45	GAMMA
Utiliteit: PFS dostarlimab CP	0,7921	0,41	0,99	BETA
Utiliteit: PD dostarlimab CP	0,7378	0,40	0,96	BETA
Utiliteit: PFS CP	0,7921	0,41	0,99	BETA
Utiliteit: PD CP	0,7378	0,40	0,96	BETA
Anaemie disutiliteit	0,12	0,08	0,17	BETA
Neutropenie disutiliteit	0,09	0,06	0,13	BETA
Hypertensie disutiliteit	0,02	0,01	0,03	BETA
Hypokalemie disutiliteit	0,07	0,05	0,10	BETA
Pulmonair embolisme disutiliteit	0,32	0,20	0,45	BETA

Asthenie disutiliteit	0,07	0,05	0,10	BETA
Lipase increased disutiliteit	0,01	0,01	0,01	BETA
Buikpijn disutiliteit	0,07	0,04	0,10	BETA
Urineweg infectie disutiliteit	0,01	0,01	0,01	BETA
Totale AE utiliteitsvermindering van subsequeante behandeling Dostarlimab	0,02	0,01	0,03	BETA
Totale AE utiliteitsvermindering van subsequeante behandeling Carboplatin and paclitaxel	0,06	0,04	0,08	BETA
Totale AE utiliteitsvermindering van subsequeante behandeling Pembrolizumab	0,02	0,01	0,03	BETA
Totale AE utiliteitsvermindering van subsequeante behandeling Doxorubicin	0,06	0,04	0,09	BETA
Totale AE utiliteitsvermindering van subsequeante behandeling Pembrolizumab and lenvatinib	0,02	0,01	0,03	BETA
Mantelzorger aantal uren dostarlimab + cp in PD	11,00	7,12	15,71	GAMMA
Mantelzorger aantal uren dostarlimab + cp in PFS	6,00	3,88	8,57	GAMMA
Mantelzorger aantal uren cp in PD	11,00	7,12	15,71	GAMMA
Mantelzorger aantal uren cp in PFS	6,00	3,88	8,57	GAMMA
Reiskosten	€7,61	€4,93	€10,87	GAMMA