

NIET-GERANDOMISEERDE STUDIE

Dostarlimab bij recidief of gevorderd mismatch repair-deficiënt endometriumcarcinoom

Inleiding

Tumoren met een *mismatch repair*-deficiëntie (dMMR) hebben als karakteristieke eigenschap hoge microsatellietinstabiliteit (MSI-H), wat kan dat leiden tot frequente somatische mutaties en een immuunreactie die beïnvloed kan worden door immuunmodulerende therapieën.

Elk jaar wordt in Nederland bij ongeveer 2.000 patiënten de diagnose endometriumcarcinoom gesteld en overlijden ruim 500 patiënten per jaar aan de gevolgen van deze ziekte. Bij 2 tot 5 procent van de patiënten met een endometriumcarcinoom is er sprake van een kiembaanmutatie in de mismatch repair-eiwitten (Lynch-syndroom). Mede ten gevolge van somatische mutaties varieert de prevalentie van dMMR bij patiënten met een endometriumcarcinoom tussen de 30 en 40 procent.

De EMA heeft dostarlimab voorwaardelijk toegelaten voor de behandeling van volwassenen met een recidief of gevorderd MSI-H/dMMR endometriumcarcinoom na progressie tijdens of na behandeling met een platinumbevattende systeembehandeling.

In de fase I-/II-studie GARNET werd dostarlimab onderzocht in vier expansiecohorten. Twee cohorten betroffen patiënten met een endometriumcarcinoom, een cohort met patiënten met een dMMR (cohort A1) en een cohort met pMMR (cohort A2) endometriumcarcinoom.

Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie

Er is een sterke biologische rationale voor het toepassen van immuuntherapie bij patiënten met MSI-H/dMMR-tumoren. Bij veel tumorsoorten komt MSI-H/dMMR niet vaak voor, wat maakt dat in veel gevallen de MSI-H/dMMR-groep te klein is voor een adequate vergelijkende studie. In het geval van het endometriumcarcinoom komt een MSI-H/dMMR echter bij ongeveer een derde van de patiënten voor. In de door cieBOM beoordeelde studie KEYNOTE-775, een fase III-studie met pembrolizumab en lenvatinib waarin zowel patiënten met een dMMR- als met een pMMR-endometriumcarcinoom werden geïncludeerd, werden patiënten in de controlegroep behandeld met paclitaxel of doxorubicine. Voor deze niet zo zeldzame indicatie zou een gerandomiseerd onderzoek mogelijk moeten zijn.

Effectiviteit van de behandeling

Bij patiënten met een recidief of gevorderd MSI-H/dMMR endometriumcarcinoom, waarbij patiënten minstens één eerder systemisch platinumbevattende behandeling hebben ontvangen, resulteert behandeling met dostarlimab in een ORR van 43 procent (95%-BI: 34-53) na een mediane follow-upduur van 16 maanden. De gemiddelde responsduur was niet bereikt maar werd geschat op 12 maanden of langer bij 90 procent van de patiënten met respons.

Conclusie

Door het ontbreken van een controlegroep bij een niet-zeldzame indicatie kan cieBOM de GARNET-studie niet inhoudelijk beoordelen op basis van PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies.