

Baggrund for
Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler
til adjuverende
behandling af
modermærkekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Offentliggørelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69815
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	27. juni 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til adjuverende behandling af modernærkekræft	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	7
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for adjuverende behandling af modernærkekræft. 9	
4	Baggrund	10
4.1	Modernærkekræft	10
4.2	Behandling af modernærkekræft	11
4.3	Lægemidlerne	12
5	Metoder.....	13
5.1	Kliniske spørgsmål	13
5.1.1	Effekt mål	14
5.2	Litteratursøgning	16
5.3	Dataekstraktion.....	18
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	18
5.4.1	Analysen.....	18
5.4.2	Øvrige forhold	19
5.4.3	Opsummering af interventioner der indgår i de kliniske spørgsmål.....	20
6	Resultater	20
6.1	Klinisk spørgsmål 1	20
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika	20
6.1.2	Resultater pr. effekt mål	23
6.1.3	Evidensens kvalitet	27
6.1.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	27
6.1.5	Fra evidens til anbefaling	27
6.2	Klinisk spørgsmål 2.....	29
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	29
6.2.2	Resultater pr. effekt mål	32
6.2.3	Evidensens kvalitet	36
6.2.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	37
6.2.5	Fra evidens til anbefaling	37
6.3	Klinisk spørgsmål 3	39
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika	40
6.3.2	Resultater	41
6.3.3	Evidensens kvalitet	43

6.3.4	Fra evidens til anbefaling	43
6.3.5	Medicinrådets vurdering af konklusion	44
6.4	Klinisk spørgsmål 4.....	44
6.4.1	Studie- og populationskarakteristika	44
6.4.2	Resultater.....	45
6.4.3	Evidensens kvalitet.....	47
6.4.4	Fra evidens til anbefaling	48
6.4.5	Medicinrådets vurdering af konklusion	48
7	Øvrige forhold	48
7.1	Behandlingslængde, dosisjustering, doseringsregime	48
8	Medicinrådets anbefaling	49
9	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	50
10	Referencer.....	54
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	57
12	Versionslog.....	58
13	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål.....	59
14	Bilag 2: PRISMA-flowdiagram for litteratursøgning og -screening	63
15	Bilag 3: Studiekarakteristika	64
16	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	65
17	Bilag 5: Relative forskelle i de anvendte studier og relative forskelle mellem interventioner ved indirekte sammenligninger	68
18	Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE	69

1 Forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i> (uønskede hændelser)
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
CLND:	<i>Complete lymph node dissections</i> (komplet lymfeknudedissektion)
DMFS:	<i>Distant metastasis-free survival</i> (fjernmetastasefri overlevelse)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Product Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MSLT-2:	<i>Melanoma sentinel lymph node trial-2</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (overlevelse)
PET-scanning:	<i>Positron emission tomography-computed tomography</i>
PRO:	<i>Patient reported outcomes</i> (patientrapporterede endemål)
PS:	<i>Performance status</i> (funktionsniveau)
RCT:	<i>Randomized clinical trials</i>
RFS:	<i>Recurrence free survival</i> (tilbagefaldsfri overlevelse)
RR:	Relativ risiko
SN:	<i>Sentinel node</i> (lymfeknude)

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til adjuverende behandling af modermærkekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend”, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Tabel 1: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 2: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IV uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Tabel 3: Patienter med komplet reseceret modernærkekrcraft stadium III med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemediel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej**	Dabrafenib i kombination med trametinib	Højst 52 uger
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

** Dabrafenib i kombination med trametinib kan overvejes til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 4: Patienter med komplet reseceret modernærkekrcraft stadium IV med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemediel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab og pembrolizumab

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering eller vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i den del af behandlingsvejledningen, der omhandler nivolumab eller pembrolizumab. Det gælder, uanset hvilken type doseringsinterval indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation vedrørende adjuverende behandling af modernærkekrcraft alene gælder fast dosering af nivolumab hver 2. og 4. uge og fast dosering af pembrolizumab hver 3. og 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende adjuverende behandling (forebyggende behandling mod tilbagefald) af modermærkekræft.

Klinisk spørgsmål 1: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV uden BRAF-mutation, som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem nivolumab og pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadie III og IV uden BRAF-mutation. For patienter med stadium IV-sygdom anvendes nivolumab alene, jf. EMA-indikation.</p> <p>Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For de øvrige kritiske effektmål (recurrence free survival (RFS) og uønskede hændelser grad 3-4 (AE's grad 3-4) var der ingen klinisk betydende forskel mellem nivolumab og pembrolizumab. Bivirkninger for begge lægemidler vurderes at være håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne.</p>
Andre overvejelser	<p>Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Administrationsfrekvensen er forskellig for pembrolizumab og nivolumab. Derfor kan de behandlingsrelaterede omkostninger være forskellige for nivolumab og pembrolizumab.</p>

Klinisk spørgsmål 2: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV med BRAF-mutation, som opfylder opstartskriterierne

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget ønsker at fremhæve en bekymring for langtidseffekten ved behandling med BRAF-MEK-hæmmerne dabrafenib/trametinib ift. immunterapi med pembrolizumab og nivolumab. Bekymringen er så væsentlig, at fagudvalget finder det nødvendigt, at behandling med nivolumab og pembrolizumab prioriteres som førstevalg fremfor dabrafenib/trametinib. Denne prioritering er i overensstemmelse med Medicinrådets vurdering af dabrafenib/trametinib fra 2018, hvor bekymring om langtidseffekt også blev inddraget i vurderingen af den nye kombinationsbehandling.</p> <p>Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For recurrence free survival (RFS) var der ikke klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de inddragne studiers opfølgningstid, men fagudvalget inddrager usikkerheden omkring langtidseffekt ved behandling med dabrafenib/trametinib. Trods forskelle i bivirkningsprofiler fandt fagudvalget ikke, at der var klinisk betydende forskelle mellem de tre behandlingsmuligheder (dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab) for effektmålet bivirkninger. Bivirkningerne for begge stofgrupper (PD-1-hæmmere og BRAF-MEK-hæmmer) er håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne.</p> <p>Baseret på foreliggende data og erfaring fra behandling af metastatisk modermærkekræft vurderer fagudvalget, at nivolumab og pembrolizumab er de mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på en bekymring for langtidseffekten for dabrafenib/trametinib, da effektforskellen på RFS sammenlignet med placebo aftager over tid. Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Samme aftagende effekt over tid ses ikke ved behandling med immunterapi ved metastatisk sygdom, hvor der ses et plateau med stabil overlevelse efter cirka to år.</p>
Andre overvejelser	<p>Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Administrationsfrekvensen er forskellig for pembrolizumab og nivolumab. Derfor kan de behandlingsrelaterede omkostninger være forskellige for nivolumab og pembrolizumab.</p>

Klinisk spørgsmål 3: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål, der omhandler pembrolizumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at der kan være en risiko for at overse eventuelle bivirkninger tidligt nok ved doseringsinterval hver 6. uge ift. behandling hver 3. uge. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon) hver 3. uge i starten af behandlingsforløbet. Derefter vil kontrolblodprøver og kliniske kontakter formentlig kunne neddrosles.
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Behandlingsforløb for behandling med vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens. Forskelle i ressourceforbrug vil være relateret til doseringsinterval (hver 3. eller 6. uge) og lægemiddelpris.

Klinisk spørgsmål 4: Vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af nivolumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål, der omhandler nivolumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at der kan være en risiko for at overse eventuelle bivirkninger tidligt nok ved doseringsinterval hver 4. uge ift. behandling hver 2. uge. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon) hver 2. uge i starten af behandlingsforløbet. Derefter vil kontrolblodprøver og kliniske kontakter formentlig kunne neddrosles.
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Behandlingsforløb for behandling med vægtbaseret og fast dosering af nivolumab er ens. Forskelle i ressourceforbrug vil være relateret til doseringsinterval (hver 2. eller 4. uge) og lægemiddelpris.

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for adjuverende behandling af modermærkekræft.

Den systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for adjuverende behandling af modermærkekræft.

Medicinrådet ønsker med behandlingsvejledningen at:

- Redegøre for om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.
- Vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab og nivolumab.

Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft.

4 Baggrund

4.1 Modermærkekræft

Modermærkekræft opstår i pigmentceller (melanocytter) i modermærker og er i Danmark den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2018 registreret 3.015 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1]. Modermærker kan optræde andre steder end i huden, men terapigennemgangen fokuserer på behandling af modermærkekræft i huden.

Stadieinddeling

På diagnosetidspunktet kan patienter med komplet resektabel sygdom, der er kandidater til adjuverende behandling, opdeles i to forskellige grupper (jf. American Joint Committee on Cancer (AJCC):

- Komplet resektabel stadium III-sygdom defineret ved at sygdommen ikke har spredt sig udenfor modermærke og/eller regional lymfeknude. Kan underinddeles afhængig hvor mange lymfeknuder der indeholder metastaser.
- Komplet resektabel stadium IV-sygdom. Stadium IV betyder metastatisk sygdom defineret ved, at patienterne har spredning af modermærkekræft til andre organer (fjernmetastaser) eller lymfeknuder, som ikke er regionale.

Ved komplet receseret modermærkekræft stadie III og IV forstås, at det har været muligt at fjerne sygdommen ved kirurgisk indgreb. Dette er defineret ved, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter biopsi af skildvagtlymfeknude (sentinel node (SN)-biopsi) og/eller ved operation af klinisk erkendelige metastaser.

Prognose

I Danmark er prognosen for modermærkekræft generelt god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [2]. Internationale tal for 5-års- og 10-årsoverlevelsen er hhv. 93 % og 88 % for stadium IIIA, 83 % og 77 % for stadium IIIB, 69 % og 60 % for stadium IIIC og 32 % og 24 % for stadium IIID [3].

Kandidater til adjuverende behandling

Ved modermærkekræft i stadie I og II er risikoen for tilbagefald meget lille. Risikoen for tilbagefald er øget hos patienter med sygdomsstadie III og IV, også selvom patienten er radikalt opereret. Risikoen afhænger bl.a. af, hvor omfattende spredningen til lymfeknuderne er. På grund af den øgede risiko for tilbagefald er patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) kandidater til adjuverende behandling (behandling der skal forebygge tilbagefald). Udover stadie har tumortykkelse og sårdannelse (ulceration) i selve modermærket en betydning for patientens prognose [1].

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III- og 31 patienter med resektabel stadium IV-modermærkekræft [1,4]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at ca. 260 patienter pr. år er potentielle kandidater til adjuverende behandling. Dertil kommer patienter, som på diagnosetidspunktet ikke var kandidater til adjuverende behandling, men som recidiverer i opfølgingsforløbet, og som kan opereres radikalt. Skønmæssig er dette cirka 100 patienter årligt. Det vil sige, at omkring 360 patienter årligt vil blive tilbudt en informerende samtale om muligheden for adjuverende behandling. Fagudvalget vurderer, at 15-25 % af patienterne enten vil frasige sig behandling eller ikke opstartes i adjuverende behandling efter en informerende samtale eksempelvis pga. for lille risiko for tilbagefald af sygdommen i forhold til mulig toxicitet af behandlingen.

4.2 Behandling af modermærkekræft

Den primære behandling af lokaliseret sygdom er operation:

Mulighederne for adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft i Danmark har indtil november 2018 været ”*watch and wait*”, dvs. klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter kirurgisk behandling. Der har derfor frem til nu ikke eksisteret nogen behandlingsvejledning for dette.

Målrettet behandling af modermærkekræft ud fra tumorkarakteristika:

BRAF-mutation

BRAF-genet koder for B-Raf-proteinet, som er en serin/threonin proteinkinase, der sender signaler inde i cellerne og er involveret i at kontrollere cellevekst ved at aktivere mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen. Mutationer i dette gen er forbundet med øget celledeling og dermed tumorvekst. Mutationsundersøgelsen foretages enten på det primære melanom eller på en metastase, når patienten får sin første metastase [5]. Omkring 50 % af patienterne med kutan modermærkekræft har den BRAF-mutation, der betegnes V600-mutation.

Sammenlignet med patienter, der ikke har denne mutation, har patienter med denne mutation flere behandlingsmuligheder, da der findes en række lægemidler, der virker målrettet (targeteret) på mutationen. Behandlingsmulighederne er en selektiv hæmmer (inhibitor) af RAF-kinase, der hæmmer det mitogenaktiverede proteinkinase-pathway (en BRAF-hæmmer). I adjuverende behandling kombineres en BRAF-hæmmer med en selektiv hæmmer af MEK1 og MEK2, der aktiverer mitogenaktiveret protein (MAP), (en MEK-hæmmer).

PD-L1

Tumorceller kan undgå at blive angrebet af immunsystemet på flere måder. Det kan blandt andet være ved at udtrykke proteinet PD-L1 på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptorer på cytotoxiske T-cellers overflade. Disse receptorer hedder programmed cell death protein (PD-1), og når de stimuleres, kan kræftcellerne undgå angreb fra de cytotoxiske T-celler [6]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed indenfor immunterapi kaldes ”checkpoint-hæmning” (check-point inhibition). Virkningen af PD-1-hæmmerne som adjuverende behandling er uafhængig af tumorens PD-L1-status, og der skal derfor ikke foretages undersøgelse for PD-L1-ekspression i dette terapiområde.

Adjuverende behandling med tilgængelige lægemidler

Behandlingsstilet er forebyggelse mod tilbagefald. På nuværende tidspunkt er tre lægemidler godkendt af EMA og anbefalet af Medicinrådet til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft: PD-1-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab samt BRAF-hæmmeren dabrafenib i kombination med MEK-hæmmeren trametinib. Sidstnævnte kombinationsbehandling er af Medicinrådet kun anbefalet til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi. Checkpoint-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab foretrækkes, da der er dokumenteret en langtidseffekt i metastatisk sygdom ved behandling med disse lægemidler. Denne effekt er endnu ikke påvist ved kombinationsbehandling med BRAF-hæmmer og MEK-hæmmer. Dette valg afspejles også i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber [7].

I dansk klinisk praksis anvendes ikke sekventiel behandling, dvs. behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme ved sygdomstilbagefald under adjuverende behandling. Dette gælder både for behandling med immunterapi og BRAF-MEK-hæmmere.

Fagudvalget bemærker, at der endnu ikke er klart definerede internationale retningslinjer for eventuel efterfølgende behandling, da adjuverende behandling af modermærkekræft er nyt. Efterfølgende behandling vurderes i behandlingsvejledningen for behandling af ikke-resektabel metastatisk sygdom.

Mens den adjuverende behandling foregår, følges patienten rutinemæssigt med PET-CT hver 3. måned. Scanningerne foretages ved opstart af behandling samt i alt fire gange i behandlingsperioden. Patienterne behandles i 1 år, med mindre behandlingen må afbrydes pga. bivirkninger. Efter endt forløb i adjuverende behandling overgår patienten til vanlig kontrol (opfølgingsprogram for højrisikopatienter), der består af en klinisk kontrol hver 3. måned i andet år og en rutinemæssig PET-CT-skanning hhv. 24 og 36 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Desuden ultralydsskannes den region, hvori der blev fundet kræftceller i lymfeknuden (sentinel node (SN)). Dette sker samtidig med klinisk kontrol og på tidspunkter, hvor der ikke samtidig foretages PET-CT-skanning (dvs. 15, 18, 21, 30, 42, 48, 54 og 60 måneder efter behandlingen er afsluttet).

4.3 Lægemidlerne

I tabel 4 ses lægemidler, der er godkendt af EMA til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft. Lægemidlerne i tabel 4 vil blive vurderet i gennemgangen af terapiområdet.

Tabel 4. Oversigt over EMA-godkendte lægemidler til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi, jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering
Checkpoint-hæmmere				
L01XC17	Nivolumab	Monoterapi	Monoklonalt antistof PD-1-hæmmer	<u>IV-regime*</u> : 240 mg over 30 minutter hver 2. uge eller 480 mg over 60 minutter hver 4. uge. Behandlingsvarighed højst 12 måneder
L01XC18	Pembrolizumab	Monoterapi	Monoklonalt antistof PD-1-hæmmer	<u>IV-regime</u> : 200 mg over 30 minutter hver 3. uge eller 400 mg over 30

				minutter hver 6. uge, behandlingsvarighed højst 18 doser
BRAF-hæmmere				
L01XE23	Dabrafenib**	Kombination med trametinib	Proteinkinase-hæmmer	<u>Oralt regime:</u> 150 mg 2 gange daglig, behandlingsvarighed højst 12 måneder
MEK-hæmmere				
L01XE25	Trametinib	Kombination med dabrafenib	Proteinkinase-hæmmer	<u>Oralt regime:</u> 2 mg 1 gang dagligt, behandlingsvarighed højst 12 måneder

* Den angivne dosering afviger fra protokollen, idet EMA-indikationen er ændret fra vægtbaseret til fast dosering efter protokolgodkendelse.

** Dabrafenib har kun indikation til adjuverende behandling af modermærkekræft i kombination med MEK-hæmmeren trametinib. Dette fremgik ikke af protokollen for denne behandlingsvejledning, hvor dabrafenib stod beskrevet som monoterapi.

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 27. juni 2019.

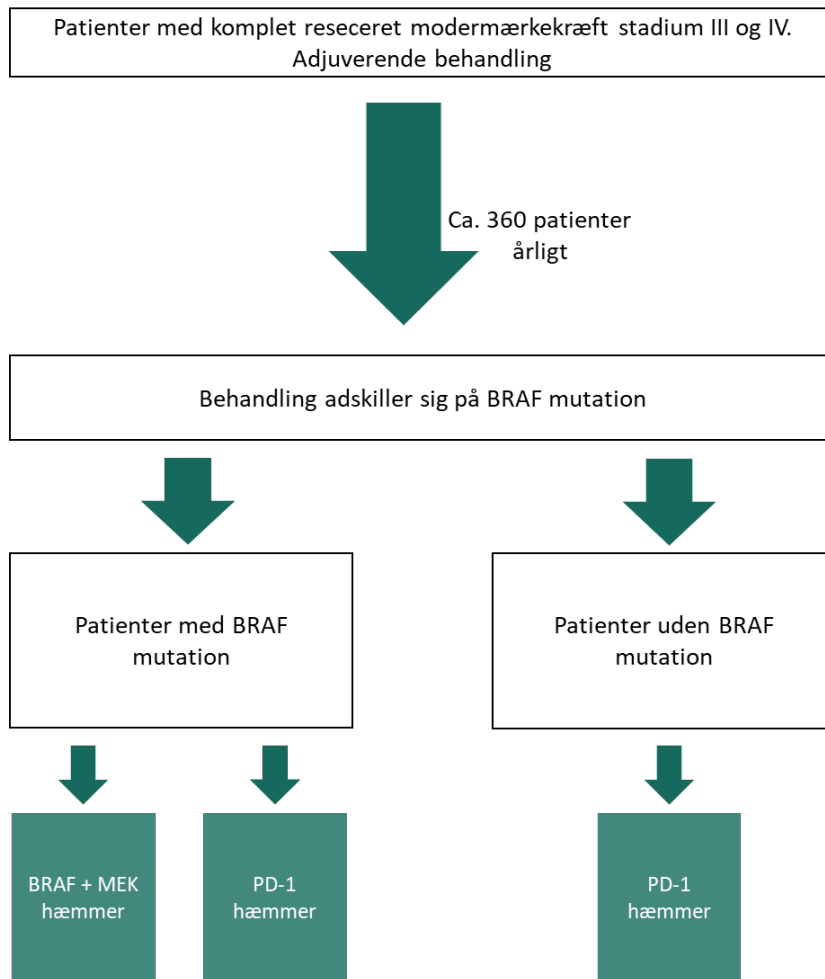
5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

De kliniske spørgsmål er fordelt på følgende populationer:

- Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III eller IV med eller uden BRAF-mutation (Figur 1).
- På baggrund af klinisk spørgsmål 3 og 4 vil Medicinrådet tage stilling til dosering af hhv. pembrolizumab og nivolumab til de relevante populationer.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for kandidater til adjuverende behandling af modermærkekræft



Den systematiske litteraturgennemgang belyser nedenstående kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV uden BRAF-mutation?
2. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV med BRAF-mutation?
3. Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft?
4. Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft?

5.1.1 Effektmål

De kliniske spørgsmål er besvaret på baggrund af en række effektmål, som fagudvalget har redegjort for i protokollen.

Tabel 5 beskriver fagudvalgets prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle for de effektmål, der indgår i behandlingsvejledningen.

Tabel 5. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	OS-rate ved 5 år	En forskel på ≥ 5 %-point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS-rate ved 3 år	En forskel på ≥ 7 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på ≥ 5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring over tid i livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS-rate ved 3 år	En forskel på ≥ 5 %-point

* Med mindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

Korrelation mellem recurrence free survival (RFS) og overall survival (OS)

En metaanalyse, udført på studier vedr. adjuverende behandling med interferon til modermærkekræft, har undersøgt korrelationen mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modermærkekræft. Studiet viste en høj korrelation ($R^2 = 0,91$) mellem hazard ratio'erne for RFS (hvis studierne havde en hazard ratio på 0,77 eller herunder) og OS [8]. Fagudvalget understreger dog, at der skal tages følgende forbehold for metaanalysens anvendelighed i forhold til vurderingen af de nye adjuverende behandlingstilbud:

- Korrelationen er belyst ved behandling med interferon, der ikke længere anvendes.
- Der er tale om en anden patientpopulation (stadie II og III).
- Korrelationen er belyst med 10 år gamle data, og derfor har den efterfølgende behandling ved tilbagefald ændret sig markant.

I forlængelse af metaanalysen bemærker fagudvalget EORTC 18071-studiet med ipilimumab versus placebo, som er det første studie med en checkpoint-hæmmer som adjuverende behandling. Dette studie viser, at RFS-, DMFS- og OS-data peger i retning af, at en observeret positiv effekt på RFS og DMFS kan forudsige en positiv effekt på OS. I studiet så man hazard ratio'er på henholdsvis 0,76 (RFS), 0,76 (DMFS) og 0,72 (OS).

5.2 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler indenfor samme terapiområde. Der er udført systematiske litteratursøgninger efter primærartikler og systematiske litteraturgennemgange. De anvendte søgestrengte fremgår af bilag 1. Alle virksomheder, der markedsfører et eller flere af de inkluderede lægemidler, har haft mulighed for at bidrage med litteratur. Søgningen var begrænset til sprogene: engelsk, dansk, svensk og norsk.

Systematiske litteraturgennemgange

Søgninger er foretaget i databaserne Cochrane DSR, MEDLINE og Embase. Søgningen er foretaget den 20. juni 2019.

Primærartikler

Søgningen er foretaget i databaserne MEDLINE, Embase og CENTRAL. Søgningen er foretaget den 20. juni 2019.

Retningslinjer

Jf. protokollen er der ikke blevet gennemført en systematisk søgning efter disse.

Udvælgelsen af litteratur kan ses i PRISMA-diagram, bilag 2. To personer fra sekretariatet screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel- og abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Herefter evaluerede to personer fra sekretariatet uafhængigt af hinanden artiklerne på fuldtekstniveau. Uenighed om inklusion samt evt. klassificering blev afklaret ved konsensus. De inkluderede artikler blev drøftet med fagudvalget. Alle inkluderede artikler blev gennemgået af to fagudvalgsmedlemmer med særligt fokus på, hvorvidt der var en acceptabel overensstemmelse imellem studierne patientpopulationer, samt hvordan patientpopulationerne i studierne svarer til danske patientpopulationer. De adspurgte virksomheder bidrog ikke med yderligere litteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2.

Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er gældende for de øvrige forhold.

Systematiske litteraturgennemgange

Alle systematiske litteraturgennemgange af interventioner og komparatorer er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller sikkerhedsmål.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier, som inkluderede mindst én relevant intervention, én relevant komparator og ét relevant effektmål.

Eksklusionskriterier:

- Metaanalyser med poolede analyser, som inkluderede mindst én ikkespecificeret patientpopulation eller en intervention, som ikke indgår i denne behandlingsvejledning.

- Litteraturgennemgange af narrativ karakter.
- Metaanalyser rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

Systematiske litteraturgennemgange, der udelukkende beskæftiger sig med et delelement af et givent effektmål, som ikke indeholdt de nødvendige informationer, eller som ikke levede op til kvalitetskravene for besvarelse af de kliniske spørgsmål, blev læst med henblik på at krydstjekke litteratursøgningen.

Primærartikler

Alle randomiserede, kontrollerede studier af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller sikkerhedsmål.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet med udgangspunkt i følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Randomiserede og kontrollerede studier
- Studier som anvendte mindst én af interventionerne og mindst én af komparatorerne
- Studier som rapporterede mindst ét relevant effektmål med en relevant måleenhed.

Eksklusionskriterier:

- Studier som rapporterede data fra en subgruppe eller en interimanalyse i tilfælde, hvor der forelå data for forholdsvis hele patientpopulationen og længere opfølgningstid
- Studier hvor interventionen indgik som en del af en indikation, der ikke var specificeret i protokollen.
- Studier, rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

Publikationer, som ikke blev identificeret i sekretariatets søgning, men som inddrages af fagudvalget:

Da nivolumab ikke er sammenlignet direkte med placebo, har fagudvalget inddraget studiet EORTC 18071/CA184029 [9], som sammenligner adjuverende behandling med ipilimumab overfor placebo. Studiet er ikke identificeret i litteratursøgningen, men fagudvalget har fundet det nødvendigt at inddrage studiet for at kunne lave en indirekte sammenligning mellem pembrolizumab, dabrafenib/trametinib og nivolumab overfor placebo. Det har altså været nødvendigt at benytte ipilimumab som bindeled i de indirekte sammenligninger. Se nærmere beskrivelse under afsnit 5.4 og under de enkelte resultat afsnit.

Litteratursøgning til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 og 4:

Der blev ikke foretaget en specifik systematisk litteratursøgning til klinisk spørgsmål 3 og 4 (vægtbaseret vs. fast dosis for henholdsvis nivolumab og pembrolizumab og dosisintervaller). De to kliniske spørgsmål er derfor belyst ved hjælp af fundne artikler i litteratursøgningen til klinisk spørgsmål 1 og 2, virksomhedernes bidrag og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler, som, fagudvalget vurderede, kunne indgå i den kvantitative analyse, blev ekstraheret af én person fra Medicinrådets sekretariat. Dataekstraktionen blev uafhængigt kontrolleret af en anden person i Medicinrådets sekretariat. Uenighed om dataekstraktion blev afklaret ved konsensus.

Der er indhentet yderligere data fra opdaterede European product assessment reports (EPAR) og produktresuméer for de relevante lægemidler.

Der er ikke ekstraheret data til en kvantitativ syntese af ”øvrige forhold” (afsnit 7). Her har fagudvalget i stedet foretaget en narrativ gennemgang af de identificerede artikler og inddraget evt. yderligere litteratur samt deres kliniske ekspertise og patientpræferencer. Dette gør sig også gældende ift. den narrative gennemgang af kendte bivirkninger samt klinisk spørgsmål 3 og 4.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

5.4.1 Analyser

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier. Hvis sådanne ikke er tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger, f.eks. med Buchers metode, såfremt der eksisterer en fælles komparator. Hvis ingen af disse analyser er mulige, kan man foretage naive sammenstillinger af resultaterne vedr. lægemidlerne. Endelig kan en narrativ, dvs. en mere kvalitativ, tilgang benyttes for enkelte effektmål, hvor en kvantitativ tilgang ikke er mulig.

I denne behandlingsvejledning er der anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler:

- 1) Indirekte sammenligning af lægemidler med fælles komparator vha. Buchers metode.
- 2) Narrativ vurdering af bivirkningsprofilerne og behandlingsophør for alle kliniske spørgsmål samt gennemgang af klinisk spørgsmål 3 og 4.

I forhold til effektmålet bivirkninger er de kvantitative analyser suppleret med en narrativ vurdering af de rapporterede hændelser, jf. behandlingsvejledningens protokol. Dette er nødvendigt for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet, som ikke fremgår af de kvantitative analyser.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, således at Buchers metode er benyttet hvor datagrundlaget tillader det, og narrative vurderinger af enkelte effektmål kun er benyttet, når analyse med Buchers metode ikke var muligt eller meningsfyldt.

Buchers metode

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationerne i de identificerede studier er tilstrækkeligt ens til at gennemføre analyser ved Buchers metode i forhold til recurrent free survival og bivirkninger for klinisk spørgsmål 1 og 2 [10].

Resultater for de enkelte effektmål er vurderet hierarkisk:

- De relative forskelle mellem to eller flere lægemidler vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR) fra Buchers analysen er vægtet tungest.
- Er der statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, er de absolutte forskelle, baseret på hændelsesrater og den relative forskel, vurderet. Hvis der ikke er påvist relative effektforskelle mellem lægemidlerne, er de absolutte effektforskelle ikke inddraget i vurderingen.

Ud fra dette er fagudvalget kommet frem til sin konklusion for det enkelte effektmål. Dernæst har fagudvalget perspektiveret denne konklusion i den samlede vurdering på tværs af alle effektmål.

Narrative vurderinger:

I narrative vurderinger er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser omkring populationernes forskellighed også inddraget.

Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene ”Fra evidens til anbefaling” har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge og ligestiller eventuelt to eller flere lægemidler.

Først opsummeres fagudvalgets konklusioner. Her opgøres de klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne for de enkelte effektmål.

Dernæst indgår perspektivering af de enkelte effektmål. I den opsummerende vurdering af lægemidler på tværs af effektmål kan kvalitative vurderinger så vel som fagudvalgets kliniske vurdering for et enkelt effektmål indgå. Dette kan være tilfældet, selvom der ikke var klinisk betydende forskelle mellem to lægemidler på det enkelte effektmål.

I den opsummerende vurdering kan klinisk betydende forskelle på enkelte effektmål også udligne hinanden, således at to lægemidler kan ligestilles, selvom der er forskelle mellem dem på enkelte effektmål.

Fagudvalget kan også inddrage yderligere perspektiver fra deres kliniske erfaring.

5.4.2 Øvrige forhold

Fagudvalget har forholdt sig til patienters værdier og præferencer samt praksis vedrørende start, skift, seponering og monitorering af behandling.

Der er ikke udført en litteratursøgning på patienters værdier og præferencer, jf. protokollen. Da protokollen blev udarbejdet, indgik fagudvalgets overvejelser om patienters værdier og præferencer i valget af effektmål og fastsættelse af de mindste klinisk relevante forskelle.

Disse forhold er beskrevet samlet i afsnit 7 og ikke separat for hvert enkelt klinisk spørgsmål.

5.4.3 Opsummering af interventioner der indgår i de kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål	Population	Interventioner som sammenlignes
1	Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV <u>uden</u> BRAF-mutation	Nivolumab Pembrolizumab
2	Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV <u>med</u> BRAF-mutation	Dabrafenib/trametinib Nivolumab Pembrolizumab
3	Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III	Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge Pembrolizumab 4 mg/kg hver 6. uge Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge Pembrolizumab 400 mg hver 6. uge
4	Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV	Nivolumab 240 mg hver 2. uge Nivolumab 480 mg hver 4. uge Nivolumab 3 mg/ kg hver 2. uge Nivolumab 6 mg/kg hver 4. uge

6 Resultater

I det følgende er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede konklusion for hvert af de kliniske spørgsmål beskrevet.

I protokollen omhandler klinisk spørgsmål 1 og 2 patienter hhv. uden og med BRAF-mutation. I immunterapistudierne er sammenligningen af lægemidlerne dog primært baseret på en pooled population af patienter uden BRAF-mutation (WT) og patienter med BRAF-mutation, hvilket betyder, at klinisk spørgsmål 1 og 2 kan besvares ud fra samme datasæt. Dette skyldes, at patienterne ikke var opdelt på baggrund af deres mutationsstatus i EORTC-18071-studiet (ipilimumab vs. placebo), der blev anvendt i den indirekte sammenligning med nivolumab.

6.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV uden BRAF-mutation?

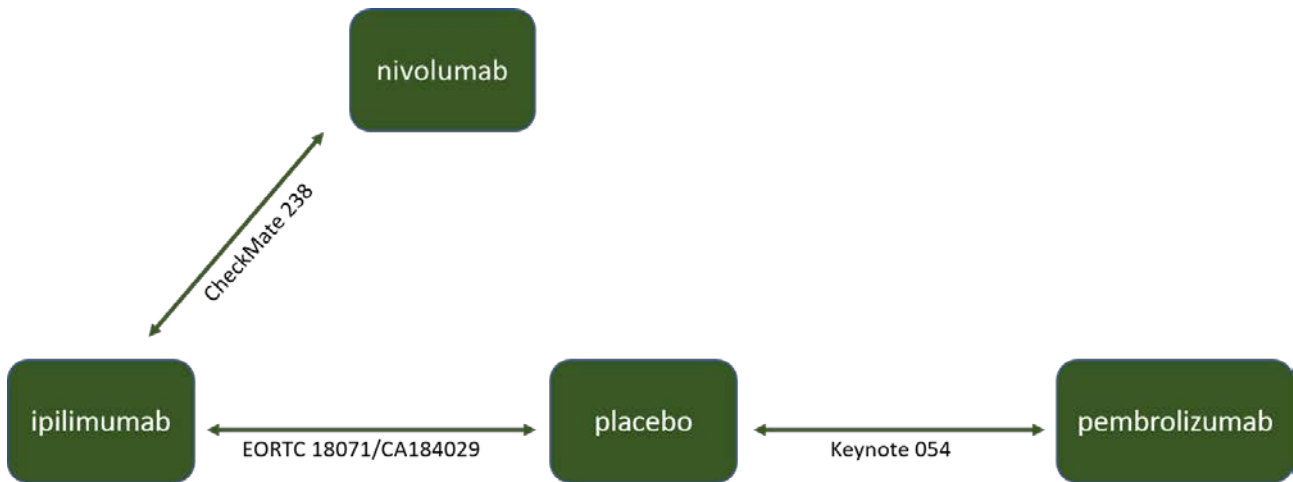
6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkeligvis kan besvare klinisk spørgsmål 1. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der er identificeret tre randomiserede, kontrollerede fase 3-studier: CheckMate 238, Keynote 054 og EORTC 18071/CA184029 afrapporteret i tre separate artikler, se tabel 6.

EORTC 18071/CA184029-studiet indgår for at belyse nivolumab sammenlignet med placebo i en indirekte analyse som beskrevet i afsnit 5.2 og figur 3.

Figur 3: Oversigt over de parvise sammenligninger der er lavet til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1



CheckMate 238 og Keynote 054 har endnu ikke OS-data. OS-data fremgår kun i EORTC 18071/CA184029-studiet (ipilimumab vs. placebo), som indgår i den indirekte analyse til vurdering af nivolumab overfor placebo. Alle studier rapporterer data for RFS, uønskede hændelser grad 3-4 og DMFS. Studierne har ikke publiceret livskvalitet, hvorfor EPAR'erne for de respektive lægemidler anvendes. Der er stor forskel på studierne opfølgningstid, hvilket kan vanskeliggøre sammenligningen af studierne resultater for uønskede hændelser, da det måles som andel af patienter, der oplever uønskede hændelser. Det bør ikke have betydning for effekt mål, der måles med hazard ratio, hvis proportionalitetsantagelsen i overlevelsesanalysen er overholdt.

Tabel 6: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

Studie-ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median)*	Af rapporterede effektmål	Kilder
CheckMate 238	nivolumab, n = 453	ipilimumab, n = 453	19,5 mdr. (ITT)	RFS, AE's grad 3-4, DMFS	[6,11]
EORTC 18071/CA184029	ipilimumab, n = 475	placebo, n = 476	5,3 år (ITT)	OS, RFS, AE's grad 3-4	[9,12]
Keynote 054	pembrolizumab, n = 514	placebo, n = 505	15 mdr. (ITT)	RFS, AE's grad 3-4 og DMFS	[13,14]

ITT: *Intention to treat.*

* Medianopfølgning ved seneste anvendte af rapportering.

Detaljerede karakteristika for patientpopulationerne i de tre studier er præsenteret i tabel 30-31 i bilag 4. Fagudvalget vurderer, at de tre studier er sammenlignelige, og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog følgende:

- Forskel på sygdomsstadium: patienter i Keynote 054-studiet har en bedre prognose end patienterne i CheckMate 238-studiet.

Tabel 7 – studiers sammenlignelighed til klinisk spørgsmål 1

Studie-ID	CheckMate 238	Keynote 054	EORTC 18071/ CA184029 (til indirekte sammenligning ipilimumab vs. placebo)
Baseline-karakteristika*	IIIA: Ingen IIIB: 36 % IIIC: 45 % IV: 18 % Makroskopisk lymfeknude: 59 % BRAF-mutation: 41,3 % BRAF WT: 43,5 % BRAF ukendt: 15,2 %	IIIA**: 15,6 % IIIB: 46 % IIIC: 38,3 % IV: Ingen Makroskopisk lymfeknude: 63 % BRAF-mutation: 40,9 % BRAF WT: 45,3 % BRAF ukendt: 7,0 % Anden mutation: 6,8 %	IIIA**: 21 % IIIB: 38 % IIIC: 41 % IV: Ingen Makroskopisk lymfeknude: 56 % BRAF-mutationsstatus ukendt
Studiets opfølgningstid	19,5 mdr OS: Ingen data	15 mdr OS: Ingen data	6,9 år
Efterfølgende behandling	28,5 % al behandling 19,9 % systemisk	Ukendt	Ukendt

* Alle studier har brugt AJCC 7th edition

**Lymfeknudemetastase >1 mm

Pooled patientpopulation med og uden BRAF-mutation jf. afsnit 6.

Klinisk spørgsmål 1 er rettet mod behandling af patienter uden BRAF-mutation (BRAF WT). CheckMate 238 og Keynote 054 viser data for effektmålet RFS stratificeret for patienter uden og med BRAF-mutation. Fagudvalget bemærker, at der i begge studier ikke var klinisk betydende forskelle i RFS for patienter uden BRAF-mutation (WT) og patienter med BRAF-mutation. I EORTC-18071-studiet, der anvendes i den indirekte sammenligning med nivolumab, er der ikke stratificeret for BRAF-mutationsstatus. Det betyder, at der derfor kun kan vises resultater for patienter uden BRAF-mutation (WT) fra Keynote 054-studiet, se tabel 5. I immunterapistudierne i klinisk spørgsmål 1 er sammenligningen af lægemidlerne derfor primært baseret på en pooled population af patienter uden BRAF-mutation (WT) og med BRAF-mutation.

Tabel 8: Tilgængelige data for patienter uden BRAF-mutation (wild type (WT) i klinisk spørgsmål 1

	BRAF WT	Pooled – BRAF pos & BRAF WT
OS	-	EORTC-18071
RFS	CheckMate 238, Keynote 054	CheckMate 238, Keynote 054, EORTC-18071
Bivirkninger	-	CheckMate 238, Keynote 054, EORTC-18071
DMFS	-	CheckMate 238, Keynote 054, EORTC-18071
Livskvalitet	-	-

6.1.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Præsentation af resultater for OS (kritisk)

Der er endnu ikke OS-data tilgængelige fra CheckMate 238- eller Keynote 054-studierne (hhv. nivolumab vs. ipilimumab og pembrolizumab vs. placebo). CheckMate 238 har planlagt en interimanalyse for OS tre år efter, den sidste patient blev randomiseret (november 2018); denne er endnu ikke publiceret. Den endelige OS-analyse i CheckMate 238-studiet er planlagt til at finde sted fire år efter, den sidste patient blev randomiseret og forventes at blive publiceret 2020. I Keynote 054-studiet er der planlagt en endelig overlevelsesanalyse, når 380 events er registreret, hvilket pga. cross-over-designet estimeres til syv år efter studiets begyndelse. EMA forventer endelige OS-data i 2022.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

Opfølgningstiden er for kort til, at fagudvalget kan udtale sig om, hvorvidt der er forskel på overlevelse mellem nivolumab og pembrolizumab.

Præsentation af resultater for RFS (kritisk)

Der er foretaget en indirekte sammenligning med Buchers metode med beregning af hazard ratio for RFS mellem de to interventioner (se Tabel 9). Hazard ratio for RFS for de direkte sammenligninger ses i tabel 30 i bilag 5.

Tabel 9: resultater for RFS ved sammenligning ved Bucher's metode

		HR	95 % CI
Nivolumab*	Pembrolizumab*	0,90	0,63;1,28

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller.

*pooled population med både BRAF pos og WT

I en sensitivitetsanalyse sammenlignes hazard ratio'en for pembrolizumab vs. placebo for den poolede population (HR på 0,56 (0,44;0,72)) med en hazard ratio for udelukkende BRAF-WT-patienter (HR 0,61 (0,41;0,92)).

Ifølge protokollen for behandlingsvejledningen ønskede fagudvalget at se på RFS ved 3 år. Opfølgningstiden er endnu for kort og resultaterne, der indgår i denne analyse, kommer fra seneste opdateringer i EPAR'erne med en opfølgningstid på hhv. minimum 24 måneder for CheckMate 238-studiet [11] og 21,6 måneder for Keynote 054 [14].

Fagudvalgets konklusion på effektmålet RFS

Den indirekte sammenligning mellem nivolumab og pembrolizumab viser ingen statistisk signifikant forskel mellem de to lægemidler for effektmålet RFS.

Perspektivering af effektmålet RFS

Resultatet for RFS er, som fagudvalget havde forventet det, baseret på kliniske studier og klinisk erfaring med behandling med immunterapi ved metastatisk modermærkekræft. I Danmark har den adjuverende

behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data for de patienter, der er behandlet med adjuverende nivolumab eller pembrolizumab.

I mangel af OS-data henviser fagudvalget til et korrelationsstudie mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modermærkekræft [8]. I studiet så man, at en positiv effekt på RFS og DMFS peger i retning af en positiv effekt på OS (se afsnit 5.1.1 for beskrivelse af korrelationsstudiet for RFS og OS). Fagudvalget har en forventning om en positiv effekt på overlevelse for både nivolumab og pembrolizumab baseret på foreliggende resultater for RFS.

Fagudvalget vurderer, at alle tilgængelige data peger på, at der ingen forskel er mellem nivolumab og pembrolizumab, hvad angår dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk)

Uønskede hændelser grad 3-4.

Fagudvalget har valgt at lave en narrativ sammenligning af pembrolizumab og nivolumab for effektmålet bivirkninger grad 3-4. Dette gøres, da fagudvalget mener, at det er problematisk at lave en indirekte sammenligning for dette effektmål. Den indirekte sammenligning mellem nivolumab vs. placebo kan kun laves ved at inddrage EORCT 18071-studiet (ipilimumab vs. placebo). Dette er problematisk, da resultaterne for bivirkninger fra EORTC 18071/CA184029-studiet adskiller sig fra de to øvrige studier, og en analyse, der inddrager dette studie, kan derfor introducere fejlbehæftede resultater for frekvens af bivirkninger.

I CheckMate 238-studiet oplevede 96,9 % af patienterne i nivolumab-armen en uønsket hændelse (alle grader), og 25,4 % oplevede en uønsket hændelse af grad 3-4. Blandt de uønskede hændelser grad 3-4 blev de uønskede hændelser vurderet at være lægemiddelrelateret hos 14,4 % af patienterne i nivolumab-armen. Der blev ikke registeret behandlingsrelaterede dødsfald i nivolumab-armen.

I Keynote-054 oplevede 93,3 % i pembrolizumab-armen en uønsket hændelse (alle grader), og 31,6 % oplevede en uønsket hændelse af grad 3-4. Blandt de uønskede hændelser blev der rapporteret uønskede hændelser grad 3-5, som blev vurderet at være lægemiddelrelateret hos 14,7 % af patienterne i pembrolizumab-armen. Der blev registeret ét behandlingsrelateret dødsfald i pembrolizumab-armen (myositis).

Fagudvalgets perspektivering af de kvantitative resultater for uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget henviser til opmærksomheden beskrevet ovenfor i relation til studierne forskellighed. Sammenholdt med klinisk erfaring kan fagudvalget genkende bivirkningsbilledet hos patienter behandlet med nivolumab og pembrolizumab.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget har opmærksomhed på bivirkningerne ved behandlingerne med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne.

Frekvensen af bivirkninger er beskrevet ovenfor for nivolumab og pembrolizumab. Der blev ikke registeret behandlingsrelaterede dødsfald i nivolumab-armen i Checkmate 238-studiet, der blev registeret ét behandlingsrelateret dødsfald i pembrolizumabarmen (myositis).

Tabel 10: Forekomsten af lægemiddelrelaterede bivirkninger i de inkluderede studier (Checkmate 238 og Keynote 054)

	CheckMate 238 Nivolumab*		Keynote 054 Pembrolizumab	
	Alle grader	Grad 3-4	Grad 1-2 (%)	Grad 3-5 (%)
<i>Total *</i>	85,2 %	14,4 %	77,8 %	14,7 %
<i>Endokrinologiske</i>			**	**
Binyresygdom (adrenal disorders)	1,3 %	0,4 %	1,0 %	0,2 %
Diabetes	0,4 %	0,2 %	1,0 %	1,0 %
Hypophysitis	1,5 %	0,4 %	2,2 %	0,6 %
Hypothyroidism	10,8 %	0,2 %	14,3 %	0
Hyperthyroidism	8,0 %	0,2 %	10,2 %	0
<i>Hud</i>			*	*
Kløe	23,2 %	0 %	17,7 %	0 %
Udslæt	19,9 %	1,1 %	16,1 %	0,2 %
Maculopapulær udslæt	5,3 %	0 %	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>
<i>Gastrointestinale</i>			*/**	*/**
Diarré	24,3 %	1,5 %	19,1 % *	0,8 % *
Colitis	2,0 %	0,7 %	3,7 % **	2,0 % **
Pankreatitis	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>	0,4 % **	0,2 % **
<i>Lever</i>				
Forhøjet ALAT	6,2 %	1,1 %	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>
Forhøjet ASAT	5,5 %	0,4 %	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>
Lunge/hjerte	1,3 %	0 %	4,7 % **	0,8 % **
Nyre	1,3 %	0 %	0,4 % **	0,4 % **
Overfølsomhed/infusionsreaktion	2,4 %	0,2 %	Ikke opgivet	Ikke opgivet

*Lægemiddelrelaterede uønskede hændelser

**Uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at type og forekomst af bivirkninger ved behandling med henholdsvis nivolumab eller pembrolizumab er sammenlignelige. Baseret på erfaring fra behandling med immunterapi til metastatisk modernærkekraft kan der være bivirkninger, specielt endokrine bivirkninger, som er permanente (irreversible). Der findes på nuværende tidspunkt ingen data, der belyser størrelsesordenen af endokrine bivirkninger, der kræver livsvarig substitutionsbehandling. Dette er en vigtig parameter, der mangler data på ved vurdering af et adjuverende behandlingsregime. Fagudvalget er bekendt med 2 dødsfald i Danmark, som kan have relation til den modtagne adjuverende behandling med immunterapi.

Vurdering af effektmål bivirkninger

Fagudvalget lægger vægt på, at hovedparten af bivirkningerne, inklusive de endokrine bivirkninger, er klinisk håndterbare, så længe behandlingen gives af personale med stor erfaring i moderne immunterapi. Fagudvalget vurderer, at alle tilgængelige data peger på, at nivolumab og pembrolizumab er lige sikre lægemidler, hvad angår dette effektmål.

I Danmark har den adjuverende behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data for de patienter, der er behandlet med adjuverende nivolumab eller pembrolizumab.

Fagudvalget er bekendt med 2 dødsfald i Danmark under adjuverende behandling med immunterapi til

modermærkekræft. Disse tilfælde er indrapporterede som mulig bivirkning til Lægemiddelstyrelsen. Fagudvalget vurderer, at dette er i overensstemmelse med et studie, der har belyst toksicitetsrelaterede dødsfald ved immunterapi. Her så man en toksicitetsrelateret dødsrate ved behandling med en PD-1-hæmmer på 0,36 % [15]. I Danmark er der tale om for få events til, at det påvirker fagudvalgets konklusion for bivirkninger, men fagudvalget vil opfordre de kliniske afdelinger til at registrere såvel effekt som toxicitet for de patienter der modtager adjuverende immunterapi.

Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtig)

Der foreligger ikke data for livskvalitet, som kan bidrage til en kvantitativ analyse. I stedet vurderes effektmålet narrativt.

På nuværende tidspunkt er eneste tilgængelige data for livskvalitet for pembrolizumab på abstractform og fremgår ikke i opdaterede EMA-dokumenter. For nivolumab fremgår det af SPC'et, at livskvalitet hos patienter behandlet med adjuverende nivolumab lå stabilt og tæt på baseline livskvalitet under behandlingsperioden (målt ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D utility index og visuel analog skala (VAS)). Det er ikke dokumenteret, at der har været dokumenteret forbedret eller forværret livskvalitet svarende til en "lille ændring" på de respektive spørgeskemaer.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet livskvalitet

Fagudvalget finder, at der grundet manglende data, ikke kan foretages en rangering af lægemidlerne. Med de foreliggende data og klinisk erfaring med brug af begge lægemidler, vurderer fagudvalget, at der ikke er dokumentation for, at der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet livskvalitet.

Præsentation af resultater for DMFS (vigtig)

Ifølge protokollen for behandlingsvejledningen ønskede fagudvalget at se på DMFS ved 3 år. Opfølgningstiden er endnu for kort og resultaterne, der indgår i denne analyse, kommer fra seneste opdateringer i EPAR'erne. Der er en opfølgningstid på hhv. minimum 24 måneder for CheckMate 238 (nivolumab vs. ipilimumab) [11] og 15 måneder for Keynote 054 (pembrolizumab vs. placebo) [14]. På baggrund af den korte opfølgningstid har fagudvalget ikke vurderet dette effektmål kvantitativt. HR for DMFS for de direkte sammenligninger findes i Tabel 33, bilag 5.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet DMFS

Fagudvalget kan ikke udtale sig om, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet DMFS.

Perspektivering af effektmålet DMFS

Fagudvalget finder, at opfølgningstiden endnu er for kort. I Danmark har den adjuverende behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data for de patienter, der er behandlet med adjuverende nivolumab eller pembrolizumab.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensgrundlaget er de tre studier, og fagudvalget har foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (bilag 6). Evidensens kvalitet er vurderet for de tre studier separat (nivolumab i Checkmate 238, ipilimumab i EORTC 18071 og pembrolizumab i Keynote 054).

Evidensens kvalitet på tværs af studier og effektmål rangerer fra *lav* til *meget lav* (bilag 6). Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens (der indgår kun et studie pr. lægemiddel) og for indirekthed. Her er der nedgraderet ét eller to niveauer, eftersom studiepopulationer og opfølgningstid ikke svarede direkte på, hvad der var specificeret i protokollen, se afsnit 6.1.1.

Den laveste evidenskvalitet identificeret for et af lægemidlerne for hvert effektmål er yderligere nedgraderet for indirekthed, da der er tale om en indirekte sammenligning mellem nivolumab og pembrolizumab overfor to komparatorer (placebo og ipilimumab, se figur 3).

Evidensens kvalitet er således meget lav for de to effektmål, hvor datagrundlaget tillod en vurdering i klinisk spørgsmål 1.

Evidensens kvalitet er ikke vurderet for effektmålene OS, livskvalitet og DMFS. For disse effektmål tillod det eksisterende datagrundlag ikke en vurdering af, om der var klinisk betydende forskelle mellem de to lægemidler.

Tablet 11: Vurdering af evidenskvalitet for studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

	CheckMate 238	EORTC 18071	Keynote 054	Samlet evidenskvalitet (Klinisk spørgsmål 1)
<i>OS</i>				Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>RFS</i>	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW
<i>Uønskede hændelser grad 3-4 eller 3-5</i>	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
<i>Livskvalitet</i>				Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>DMFS</i>				Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes

6.1.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående behandlingens længde, dosisjustering samt doseringsregime er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejlednings afsnit 7.

6.1.5 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål vurderet samlet. Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål (var der klinisk betydende forskelle på disse) og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

Den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i Tabel 12.

Tabel 12: Oversigt over kliniske betydende forskelle pr. effektmål

Effektmål Kritisk/vigtigt	Klinisk betydende forskelle	Baseret på	Evidensens kvalitet
<i>OS</i> Kritisk	Kan ikke vurderes	For kort opfølgningstid til en kvantitativ sammenligning	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>RFS</i> Kritisk	Ingen klinisk betydende forskelle	Indirekte sammenligning	Meget lav
<i>Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i> Kritisk	Ingen klinisk betydende forskelle	Indirekte sammenligning og narrativ gennemgang af grad 3-4 hændelsestyper	Meget lav
<i>Livskvalitet</i> Vigtig	Kan ikke vurderes	Narrativ gennemgang af livskvalitetsdata	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>DMFS</i> Vigtig	Kan ikke vurderes	Indirekte sammenligning med for kort opfølgningstid til en kvantitativ sammenligning	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
Samlet vurdering	Nivolumab eller pembrolizumab Hos patienter med stadium IV sygdom kan alene nivolumab anvendes jf. EMA indikation		Meget lav

Baseret på det tilgængelige datagrundlag finder fagudvalget, at nivolumab og pembrolizumab er ligeværdige behandlingsmuligheder for patienter med stadie III- og IV-sygdom. For patienter med stadium IV-sygdom kan alene nivolumab anvendes, jf. EMA-indikation. I behandlingsvejledningen er konklusionen derfor delt op i to anbefalingstabeller.

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem nivolumab og pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadie III og IV uden BRAF-mutation. For patienter med stadium IV-sygdom anvendes nivolumab alene, jf. EMA-indikation.</p> <p>Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For de øvrige kritiske effektmål (recurrence free survival (RFS) og uønskede hændelser grad 3-4 (AE's grad 3-4) var der ingen klinisk betydende forskel mellem nivolumab og pembrolizumab. Bivirkninger for begge lægemidler vurderes at være håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne.</p>
Andre overvejelser	<p>Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger, se afsnit 7</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Det kliniske sammenligningsgrundlag beskrives i afsnit 9.</p>

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV med BRAF-mutation?

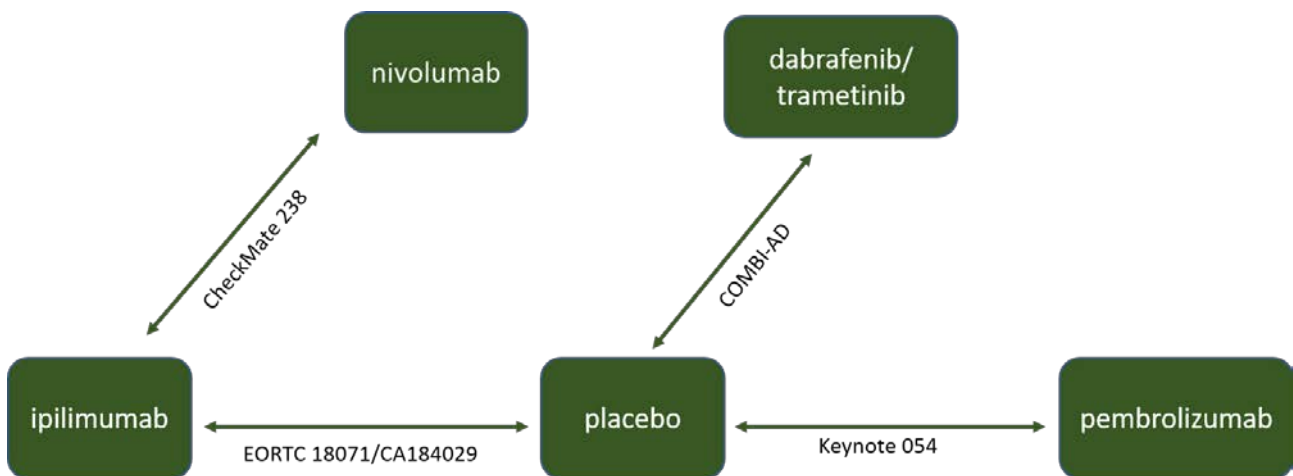
6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan besvare klinisk spørgsmål 2. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der er identificeret fire randomiserede, kontrollerede fase 3-studier: CheckMate 238, Keynote 054, COMBI-AD og EORTC 18071/CA184029 (ipilimumab vs. placebo) afrapporteret i seks separate artikler, se tabel 13.

EORTC 18071/CA184029-studiet indgår for at belyse nivolumab sammenlignet med placebo i en indirekte analyse som beskrevet i klinisk spørgsmål 1 og figur 4.

Figur 4: Oversigt over de parvise sammenligninger, der er lavet til besvarelse af klinisk spørgsmål 2



CheckMate 238 og Keynote 054 har endnu ikke OS-data. OS-data fremgår kun i COMBI-AD-studiet og EORTC 18071/CA184029-studiet (ipilimumab vs. placebo), som indgår i den indirekte analyse til vurdering af nivolumab mod placebo. Alle studier rapporterer data for RFS, uønskede hændelser grad 3-4 og DMFS. Studierne for immunterapi har ikke publiceret data for livskvalitet, hvorfor EPAR’erne for de respektive lægemidler anvendes. COMBI-AD-studiet for dabrafenib/trametinib har publiceret et studie på livskvalitet. Der er stor forskel på studiernes opfølgningstid, hvilket kan vanskeliggøre sammenligningen af studierne resultater for uønskede hændelser, da det måles som andel af patienter, der oplever uønskede hændelser. Det bør ikke have betydning for effektmål, der måles med hazard ratio, såfremt proportionalitetsantagelsen i overlevelsesanalysen er overholdt.

Tabel 13: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Studie-ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median)*	Afrapporterede effektmål	Kilder
Checkmate 238	nivolumab, n = 453	ipilimumab, n = 453	19,5 mdr. (ITT)	RFS, AE’s grad 3-4, DMFS	[6,11]
EORTC 18071/CA184029	ipilimumab, n = 475	placebo, n = 476	5,3 år (ITT)	OS, RFS, AE’s grad 3-4	[9,12]
Keynote 054	pembrolizumab, n = 514	placebo, n = 505	15 mdr. (ITT)	RFS, AE’s grad 3-4 og DMFS	[13,14]
COMBI-AD	dabrafenib/trametinib, n = 438	placebo, n = 432	44 mdr. (ITT)	OS, RFS, AE’s grad 3-4, DMFS og livskvalitet	[16–19]

ITT: Intention to treat.

*Medianopfølgning ved seneste anvendte afrapportering.

Detaljerede karakteristika for patientpopulationerne i de fire studier er præsenteret i tabel 27-29 i bilag 4. Fagudvalget vurderer, at de fire studier er sammenlignelige, og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog følgende:

- Forskel på sygdomsstadium: Patienter i Keynote 054- og Combi-AD-studiet har en bedre prognose end patienterne i CheckMate 238-studiet, der har inkluderet patienter i stadium IV.
- BRAF-mutation: Det er vanskeligt at sammenligne immunterapi overfor en BRAF-MEK-hæmmer, da alle (100 %) er BRAF-muteret i COMBI-AD og godt 41 % i immunterapistudierne (CheckMate 238 og Keynote 054).
- Makroskopisk sygdom: Der ses væsentligt færre patienter med studiernes protokoldefinerede makroskopisk sygdom (f.eks. palpabel lymfeknude eller lymfeknude med metastatisk gennemvækst af kapslen) i BRAF-MEK-hæmmerstudiet (COMBI-AD) sammenlignet med immunterapistudierne. Makroskopisk sygdom er forbundet med ringere prognose end mikroskopisk sygdom [3].

Tabel 14 – studiers sammenlignelighed til klinisk spørgsmål 2

Studier	CheckMate 238 (nivolumab vs. ipilimumab)	Keynote 054 (pembrolizumab vs. placebo)	COMBI-AD (dabrafenib/trametinib vs. placebo)	EORTC 18071/ CA184029 (til indirekte sammenligning) (ipilimumab vs. placebo)
Baseline-karakteristika*	IIIA: Ingen IIIB: 36 % IIIC: 45 % IV: 18 % Makroskopiske lymfeknude: 59 % BRAF-mutation: 41,3 % BRAF WT: 43,5 % BRAF ukendt: 15,2 %	IIIA**: 15,6 % IIIB: 46 % IIIC: 38,3 % IV: Ingen Makroskopiske lymfeknude: 63 % BRAF-mutation: 40,9 % BRAF WT: 45,3 % BRAF ukendt: 7,0 % Anden mutation: 6,8 %	IIIA**: 19 % IIIB: 39 % IIIC: 41 % IV: Ingen Makroskopiske lymfeknude: 36 % BRAF-mutation: 100 %	IIIA**: 21 % IIIB: 38 % IIIC: 41 % IV: Ingen Makroskopiske lymfeknude: 56 % BRAF-mutationsstatus: Ukendt
Studiets opfølgningstid	19,5 måneder OS: Ingen data	15 måneder OS: Ingen data	44 måneder OS: Data	OS follow up: 6,9 år
Efterfølgende behandling	28,5 % al behandling 19,9 % systemisk	Ukendt	Ukendt	Ukendt

* Alle studierne har brugt AJCC 7th edition.

** Lymfeknudemetastase > 1 mm.

Patienter med BRAF-mutation og pooled patientpopulation med og uden BRAF-mutation, jf. afsnit 5.4.4

Klinisk spørgsmål 2 er rettet mod behandling af patienter med BRAF-mutation. CheckMate 238 og Keynote 054 viser data for effektmålet RFS stratificeret for patienter uden og med BRAF-mutation. Fagudvalget bemærker, at der i begge studier ikke var klinisk betydende forskelle i RFS for patienter uden BRAF-mutation (WT) og for patienter med BRAF-mutation. I EORTC-18071-studiet, der anvendes i den indirekte sammenligning med nivolumab, er der ikke stratificeret for BRAF-mutationsstatus. Det betyder, at der derfor kun kan vises resultater for patienter med BRAF-mutation fra Keynote 054-studiet, se tabel 5. I immunterapistudierne i klinisk spørgsmål 2 er sammenligningen af lægemidlerne derfor primært baseret på en pooled population af patienter uden BRAF-mutation (WT) og med BRAF-mutation.

Tabel 15: Tilgængelige data for patienter med BRAF-mutation i klinisk spørgsmål 2

	<u>Med BRAF-mutation</u>	Pooled – BRAF-mutation & BRAF wild type
OS	COMBI-AD	EORCT-18071
RFS	COMBI -AD, CheckMate 238, Keynote 054	CheckMate 238, Keynote 054, EORCT-18071
Bivirkninger	COMBI-AD	CheckMate 238, Keynote 054, EORCT-18071
DMFS	COMBI-AD	CheckMate 238, Keynote 054, EORCT-18071
livskvalitet	COMBI-AD	-

6.2.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Præsentation af resultater for OS (kritisk)

COMBI-AD (dabrafenib/trametinib vs. placebo) er det eneste studie, der præsenterer OS-data. Der er en medianopfølgning på 2,8 år og en OS-rate på 57 % (95 % CI: 0,42;0,79) [16]. CheckMate 238 (nivolumab vs. ipilimumab) har planlagt en interimanalyse for OS tre år efter, den sidste patient blev randomiseret (november 2018), men denne er endnu ikke publiceret. Den endelige OS-analyse i CheckMate 238-studiet er planlagt til at finde sted fire år efter, den sidste patient blev randomiseret og forventes at blive publiceret i 2020. I Keynote 054-studiet (pembrolizumab vs. placebo) er der planlagt en endelig overlevelsesanalyse, når 380 events er registreret, hvilket pga. cross-over-designet estimeres til syv år efter studiets begyndelse. EMA forventer endelige OS-data i 2022.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

Opfølgningstiden er for kort for immunterapistudierne til, at fagudvalget kan udtale sig om OS for de tre studier.

Præsentation af resultater for RFS (kritisk)

Der er foretaget en indirekte sammenligning med Buchers metode til beregning af hazard ratio for RFS mellem de tre interventioner (se Tabel 16). HR for RFS for de direkte sammenligninger (Tabel 31 i bilag 5).

Tabel 16: resultater for RFS ved sammenligning ved Buchers metode

		HR	95 % CI
Pembrolizumab**	Dabrafenib/trametinib**	1,20	0,74;1,95
Pembrolizumab*	Dabrafenib/trametinib**	1,14	0,84;1,56
Nivolumab*	Dabrafenib/trametinib**	1,02	0,74;1,42
Nivolumab*	Pembrolizumab*	0,90	0,63;1,28

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller.

*Pooled population med både BRAF pos og WT.

**BRAF-mutation.

Ifølge protokollen for behandlingsvejledningen ønskede fagudvalget at se på RFS ved 3 år. Opfølgningstiden er endnu for kort på tværs af studierne. Resultaterne, der indgår i denne analyse, kommer fra de seneste publikationer og seneste opdateringer i EPAR'erne med en opfølgningstid på hhv. minimum 24 måneder for CheckMate 238-studiet [11], 21,6 måneder for Keynote 054 [14] og 44 måneder for COMBI-AD-studiet [17].

Fagudvalgets konklusion på effektmålet RFS

Den indirekte sammenligning mellem dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab viser ingen signifikant forskel, og fagudvalget vurderer, at alle tilgængelige data peger på, at der ingen forskel er mellem nivolumab og pembrolizumab, hvad angår dette effektmål.

Perspektivering af effektmålet RFS

I perspektiveringen af effektmålet RFS inddrager fagudvalget erfaring fra behandling af metastatisk modermærkekræft med hhv. BRAF-MEK-hæmmerne dabrafenib/trametinib og PD-1-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab, da der er længere tids opfølgning af modermærkekræftpatienter behandlet for metastatisk sygdom. Den kvantitative sammenligning af data for adjuverende behandling viser ingen klinisk betydende forskel. Fagudvalget udtrykker dog bekymring for langtidseffekten for dabrafenib/trametinib, da effektforskellen på RFS sammenlignet med placebo aftager over tid. Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom [20]. Samme aftagende effekt over tid ses ikke ved behandling med immunterapi ved metastatisk sygdom, hvor der ses et plateau med stabil overlevelse efter cirka to år [21,22].

I mangel af OS-data henviser fagudvalget til et korrelationsstudie mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modermærkekræft [8]. I studiet så man, at en observeret positiv effekt på RFS og DMFS peger i retning af en positiv effekt på OS (se afsnit 5.1.1 for en beskrivelse af korrelationsstudiet for RFS og OS). Fagudvalget har en forventning om en positiv effekt på overlevelse for dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab baseret på foreliggende resultater for RFS.

I Danmark har den adjuverende behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data for de patienter, der er behandlet med adjuverende dabrafenib/trametinib, nivolumab eller pembrolizumab.

Præsentation af resultater bivirkninger (kritisk)

Jf. protokollen finder fagudvalget det relevant at se på bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AE's)) grad 3-4. Dette effektmål belyser, hvorvidt adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resecerede modermærkekræftpatienter. De uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang af bivirkninger.

Uønskede hændelser grad 3-4

I COMBI-AD oplevede 97 % af patienterne i dabrafenib-/trametinibarmen mindst én uønsket hændelse (alle grader), og 41 % oplevede en ønsket hændelse af grad 3-4. Blandt de uønskede hændelser blev der rapporteret lægemiddelrelaterede uønskede hændelser grad 3-4 hos 32 % [16]. Der blev registreret et dødsfald, som var relateret til en alvorlig uønsket hændelse (lungebetændelse), men som ikke blev vurderet at have sammenhæng med behandlingen.

Fagudvalget henviser til den narrative gennemgang af uønskede hændelser for nivolumab og pembrolizumab i klinisk spørgsmål 1, afsnit 6.1.2, hvor fagudvalget ikke fandt nogen klinisk relevant forskel for uønskede hændelser mellem nivolumab og pembrolizumab. På baggrund af denne vurdering forholder fagudvalget sig

kun til den indirekte sammenligning for pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib, hvor begge lægemidler er sammenlignet direkte med placebo. Den indirekte sammenligning er foretaget ved Buchers metode med beregning af RR for andel af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4, mellem de to interventioner (se Tabel 17). RR for de direkte sammenligninger fremgår af tabel 31 i bilag 5.

Tabel 17: Resultater indirekte sammenligninger for andel af patienter, som oplever uønskede hændelser grad 3-4.

Intervention	Komparator	Relativ risiko (RR)	95 % CI
Pembrolizumab*	Dabrafenib/trametinib**	0,65	0,46;0,92

*Pooled population med BRAF-mutation og wildtype.

**BRAF-mutation.

Af den indirekte analyse fremgår det, at behandling med en PD-1-hæmmer signifikant medfører, at færre patienter oplever uønskede hændelser af grad 3-4 ift. behandling med en BRAF-MEK-hæmmer. Den narrative sammenligning mellem de to PD-1-hæmmere, nivolumab og pembrolizumab, fremgår af klinisk spørgsmål 1, og viser, at der ikke var forskel mellem de to lægemidler. Resultaterne stemmer overens med fagudvalgets erfaring fra behandling ved metastatisk sygdom.

Kendte bivirkninger

På samme måde som i klinisk spørgsmål 1 er fagudvalget opmærksom på bivirkningerne ved behandlingerne og vil vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne.

Tabel 18: Lægemiddelrelaterede bivirkninger ved behandling med henholdsvis nivolumab, pembrolizumab eller dabrafenib/trametinib.

	Nivolumab* (%)		Pembrolizumab		Dabrafenib/trametinib*	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
<i>Total*</i>	85,2 %	14,4 %	77,8 %	14,7 %		
<i>Endokrine</i>			**	**		
Adrenal disorder	1,3 %	0,4 %	1,0 %	0,2 %		
Diabetes	0,4 %	0,2 %	1,0 %	1,0 %		
Hypophysitis	1,5 %	0,4 %	2,2 %	0,6 %		
Hypothyroidism	10,8 %	0,2 %	14,3 %	0		
Hyperthyroidism	8,0 %	0,2 %	10,2 %	0		
<i>Hud</i>			*	*		
Pruritus	23,2 %	0 %	17,7 %	0 %	11 %	< 1 %
Rash	19,9 %	1,1 %	16,1 %	0,2 %	37 %	< 1 %
Rash maculopapular	5,3 %	0 %	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>		
<i>Gastrointestinale</i>			*/**	*/**		
Diarré	24,3 %	1,5 %	19,1 %*	0,8 %*	33 %	< 1 %
Colitis	2,0 %	0,7 %	3,7 %**	2,0 %**		
Pancreatitis	<i>Ej opgivet</i>	<i>Ej opgivet</i>	0,4 %**	0,2 %**		
<i>Lever</i>						
Forhøjet ALAT	6,2 %	1,1 %			17 %	4 %
Forhøjet ASAT	5,5 %	0,4 %			16 %	4 %
Pyreksi (feber)					63 %	5 %

Lunge	1,3 %	0 %	4,7 %**	0,8 %**		
Nyre	1,3 %	0 %	0,4 %**	0,4 %**	< 1 %	0
<i>Hjerte/vaskulær</i>						
Pumpefunktion					5 %	0
Hypertension					11 %	6 %
Overfølsomhedsreaktion	2,4 %	0,2 %				

* Lægemiddelrelaterede uønskede hændelser.

** Uønskede hændelser.

Af tabel 18 fremgår det, at bivirkningsprofilerne ved behandling med enten en PD1-hæmmer eller en BRAF-MEK-hæmmer er meget forskellige, hvilket vanskeliggør en direkte sammenligning. Ved behandling med en PD1-hæmmer ses primært endokrine bivirkninger, mens behandling med en BRAF-MEK-hæmmer medfører større påvirkning af leverenzymerne, hjertet og øget frekvens af feber (pyreksi).

Nyeste sikkerhedsdata for dabrafenib/trametininib med eksponeringsjusterede rater for AE's viser overordnet, at hændelserne svinder over tid, når man ser på tremåneders intervaller [23]. Det er dog sandsynligt, at der er foretaget dosisjusteringer, som vil medføre en mindre toksicitet.

Fagudvalget er bekendt med 2 dødsfald i Danmark, som kan have relation til den modtagne adjuverende behandling med immunterapi.

Vurdering af effektmål bivirkninger

Det er fagudvalgets vurdering, at både frekvens af bivirkninger og bivirkningsprofiler mellem PD1-hæmmere og BRAF-MEK-hæmmere er forskellige. Bivirkningerne er for begge stofgrupper håndterbare i den kliniske hverdag.

Trods forskelle i bivirkningsprofiler anser fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de tre behandlingsmuligheder for effektmålet bivirkninger.

De enkelte typer af bivirkninger og risici forbundet hermed både på kort og lang sigt bør derfor inddrages i overvejelserne hos både behandlende læge og patient i beslutningen vedrørende opstart af adjuverende behandling.

I Danmark har den adjuverende behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data på bivirkninger for de patienter, der er behandlet med adjuverende dabrafenib/trametininib, nivolumab eller pembrolizumab. Fagudvalget er bekendt med 2 dødsfald i Danmark under adjuverende behandling med immunterapi til modermærkekræft. Disse tilfælde er indrapporterede som mulig bivirkning til Lægemiddelstyrelsen. Fagudvalget vurderer, at dette er i overensstemmelse med et studie, der har belyst toksicitetsrelaterede dødsfald ved immunterapi. Her så man en toksicitetsrelateret dødsrate ved behandling med en PD-1-hæmmer på 0,36 % [15]. I Danmark er der tale om for få events til, at det påvirker fagudvalgets konklusion for bivirkninger, men fagudvalget vil opfordre de kliniske afdelinger til at registrere såvel effekt som toxicitet for de patienter der modtager adjuverende immunterapi.

Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtig)

Der foreligger ikke data for livskvalitet, som kan bidrage til en kvantitativ analyse på tværs af dabrafenib/trametininib, nivolumab og pembrolizumab. I stedet vurderes effektmålet narrativt.

På nuværende tidspunkt foreligger der kun én publiceret peer reviewed artikel med data for livskvalitet. I COMBI-AD-studiet (dabrafenib/trametininib vs. placebo) blev spørgeskemaet EQ-5D anvendt til at belyse

patienternes livskvalitet. Der var ingen forskel mellem intervention og placebo, hverken ved baseline, under adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib eller efter endt behandling vurderet ved langtidsopfølgning. Ændring fra baseline var minimal for alle mål igennem opfølgningstiden i begge arme. Der blev ikke påvist forværring i VAS-skalaen blandt patienter, der fik feber ved behandling med dabrafenib/trametinib [19].

For immunterapi er de eneste tilgængelige data på livskvalitet for pembrolizumab på abstract-form og fremgår ikke i opdaterede EMA-dokumenter. For nivolumab fremgår det af SPC'et, at livskvalitet hos patienter under adjuverende behandling med nivolumab lå stabilt og tæt på baseline målt ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D utility index og visuel analog skala (VAS). Der har ikke været dokumenteret forbedret eller forværret livskvalitet svarende til en "lille ændring" på de respektive spørgeskemaer [11].

Fagudvalgets konklusion på effektmålet livskvalitet

Fagudvalget finder, at der grundet manglende data ikke kan foretages en rangering af lægemidlerne. Med de foreliggende data og klinisk erfaring med brug af alle tre lægemidler vurderer fagudvalget, at der ikke er dokumentation for, at der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet livskvalitet.

Præsentation af resultater for DMFS (vigtig)

Ifølge protokollen for behandlingsvejledningen ønskede fagudvalget at se på DMFS ved 3 år. Opfølgningstiden er endnu for kort, og resultaterne, der indgår i denne analyse, kommer fra COMBI-AD-studiet for dabrafenib/trametinib med medianopfølgning på 44 måneder [17] og de seneste opdateringer i EPAR'erne for nivolumab og pembrolizumab med en opfølgningstid på hhv. minimum 24 måneder for CheckMate 238 [11] og 15 måneder for Keynote 054 [14]. På baggrund af den korte opfølgningstid har fagudvalget ikke vurderet dette effektmål kvantitativt. HR for DMFS for de direkte sammenligninger findes i Tabel 34, bilag 5.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet DMFS

Fagudvalget kan ikke udtale sig om, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet DMFS.

Perspektivering af effektmålet DMFS

Fagudvalget finder, at opfølgningstiden endnu er for kort. I Danmark har den adjuverende behandling endnu ikke kørt et år, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er opsamlet data på bivirkninger for de patienter, der er behandlet med adjuverende dabrafenib/trametinib, nivolumab eller pembrolizumab. Grundet den korte opfølgningstid kan fagudvalget ikke udtale sig om, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet DMFS.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensgrundlaget er fire studier, og fagudvalget har foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (bilag 6). Evidensens kvalitet er vurderet for de fire lægemidler (nivolumab i Checkmate 238, ipilimumab i EORTC 18071, pembrolizumab i Keynote 054 og dabrafenib/trametinib i COMBI-AD) separat.

Evidensens kvalitet på tværs af studier og effektmål rangerer fra *lav* til *moderat* (bilag 6). Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens (der indgår kun et studie pr. lægemiddel) og for indirekthed, undtagen i COMBI-AD-studiet. For de øvrige studier er der nedgraderet ét eller to niveauer, eftersom studiepopulationer og opfølgningstid ikke svarede direkte på, hvad der var specificeret i protokollen, se afsnit 6.1.1. COMBI-AD-studiet indeholdt kun patienter med BRAF-mutation og havde en opfølgningstid længere end tre år.

Den laveste evidenskvalitet identificeret for et af lægemidlerne for hvert effektmål er yderligere nedgraderet for indirekthed, da der er tale om en indirekte sammenligning mellem dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab, over to komparatorer (placebo og ipilimumab, se figur 3). Der er blandt andet forskelle i andel af patienter med makroskopisk sygdom mellem studierne, hvilket medfører nedgradering for indirekthed.

Evidensens kvalitet er ikke vurderet for effektmålene OS, Livskvalitet og DMFS. For disse effektmål tillod det eksisterende datagrundlag ikke en vurdering af, om der var klinisk betydende forskelle mellem de to lægemidler.

Tabel 19: Vurdering af evidenskvalitet for studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

	COMBI-AD	CheckMate 238	EORTC 18071	Keynote 054	Samlet evidenskvalitet (Klinisk spørgsmål 1)
OS					Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
RFS	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW
Uønskede hændelser grad 3-4 eller 3-5	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Livskvalitet					Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
DMFS					Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes

6.2.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidensen og fagudvalgets kliniske erfaring angående behandlingens længde, dosisjustering samt doseringsregime er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i afsnit 7 ”Øvrige forhold”.

6.2.5 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiveringer for de enkelte effektmål vurderet samlet.

Den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i Tabel 20.

Tabel 20: Oversigt over kliniske betydende forskelle pr. effektmål.

Effektmål Kritisk/vigtigt	Klinisk betydende forskelle	Baseret på	Evidensens kvalitet
<i>OS</i> Kritisk	Kan ikke vurderes	Indirekte sammenligning	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>RFS</i> Kritisk	Ingen klinisk betydende forskelle ved studierne opfølgningstid, men usikkerhed ift. langtidseffekt	Indirekte sammenligning	Meget lav
<i>Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i> Kritisk	Ingen klinisk betydende forskelle	Indirekte sammenligning og narrativ gennemgang af grad 3-4 hændelsestyper	Meget lav
<i>Livskvalitet</i> Vigtig	Kan ikke vurderes	Narrativ gennemgang af livskvalitetsdata	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
<i>DMFS</i> Vigtig	Kan ikke vurderes	Indirekte sammenligning	Ikke relevant, da effektmålet ikke kan vurderes
Samlet vurdering	<ol style="list-style-type: none"> nivolumab eller pembrolizumab. <p>Hos patienter med stadium IV sygdom kan alene nivolumab anvendes jf. EMA-indikation</p> <ol style="list-style-type: none"> dabrafenib/trametinib 		Meget lav

Samlet set finder fagudvalget derfor (baseret på det tilgængelige datagrundlag), at nivolumab og pembrolizumab er ligeværdige for patienter med stadie III- og IV-sygdom. For patienter med stadium IV-sygdom kan nivolumab anvendes alene, jf. EMA-indikation. I behandlingsvejledningen er konklusionen derfor delt op i to anbefalingstabeller på baggrund af EMA indikationer. BRAF-MEK-hæmmerne dabrafenib/trametinib kan overvejes til patienter med stadie III-sygdom med relative kontraindikationer til immunterapi.

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget ønsker at fremhæve en bekymring for langtidseffekten ved behandling med BRAF-MEK-hæmmerne dabrafenib/trametinib ift. immunterapi med pembrolizumab og nivolumab. Bekymringen er så væsentlig, at fagudvalget finder det nødvendigt, at behandling med nivolumab og pembrolizumab prioriteres som førstevalg fremfor dabrafenib/trametinib. Denne prioritering er i overensstemmelse med Medicinrådets vurdering af dabrafenib/trametinib fra 2018, hvor bekymring om langtidseffekt også blev inddraget i vurderingen af den nye kombinationsbehandling.</p> <p>Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For recurrence free survival (RFS) var der ikke klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de inddragne studiers opfølgningstid, men fagudvalget inddrager usikkerheden omkring langtidseffekt ved behandling med dabrafenib/trametinib. Trods forskelle i bivirkningsprofiler fandt fagudvalget ikke, at der var klinisk betydende forskelle mellem de tre behandlingsmuligheder (dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab) for effektmålet bivirkninger. Bivirkningerne for begge stofgrupper (PD-1-hæmmere og BRAF-MEK-hæmmer) er håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne.</p> <p>Baseret på foreliggende data og erfaring fra behandling af metastatisk modermærkekræft vurderer fagudvalget, at nivolumab og pembrolizumab er de mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på en bekymring for langtidseffekten for dabrafenib/trametinib, da effektforskellen på RFS sammenlignet med placebo aftager over tid. Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Samme aftagende effekt over tid ses ikke ved behandling med immunterapi ved metastatisk sygdom, hvor der ses et plateau med stabil overlevelse efter cirka to år.</p>
Andre overvejelser	<p>Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger, se afsnit 7</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Det kliniske sammenligningsgrundlag beskrives i afsnit 9.</p>

6.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft?

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Der blev ikke foretaget en specifik, systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for de øvrige kliniske spørgsmål, tidligere studier vedr. behandling af malignt melanom og EMAs godkendelser. Gennem de fundne artikler og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur, blev følgende artikler, som sammenligner forskellige doseringer af pembrolizumab, identificeret (Tabel 21):

Tabel 21: Karakteristika for studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Studie	Population	Behandlingslinje	Intervention	Komparator	Effekt mål
KEYNOTE-054 [24]	1019 voksne patienter (se længere oppe)	Adjuverende behandling modermærkekræft	200 mg hver 3. uge (op til ét år)	Placebo	<i>RFS, OS</i>
KEYNOTE-002 [25]	540 melanompatienter, som tidligere har været behandlet med ipilimumab	Ipilimumab-refraktær modermærkekræft	Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge eller pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uge	Kemoterapi	<i>PFS, OS</i>
KEYNOTE-001 [26]	Ipilimumabnaive og ipilimumaberfarne melanompatienter	Avanceret eller metastatisk modermærkekræft	Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge	Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uge eller hver 3. uge	<i>ORR</i>
KEYNOTE-006 [27]	834 ipilimumabnaive melanompatienter	Avanceret modermærkekræft	Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uge Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uge	Ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge	<i>PFS, OS</i>
Sammensat analyse med fokus på farmakokinetik fra studierne KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 og KEYNOTE-006 [28]	Patienter med malignt melanom eller NSCLC		Pembrolizumab		<i>Lægemedel-eksponering</i>

* KEYNOTE-001-studiet havde et kompliceret design og inkluderede patienter med både malignt melanom og NSCLC.

Jf. tabel 21 er pembrolizumabdoser på 2 mg/kg hver 3. uge, 10 mg/kg hver 3. uge og 10 mg/kg hver 2. uge blevet vurderet i kliniske studier med behandlingserfarne patienter med modermærkekræft og patienter med lungekræft. Doseringen af pembrolizumab er af EMA godkendt på baggrund af studier udført hos patienter med lungekræft og modermærkekræft.

Effekt og sikkerhed af pembrolizumab i fast dosering (200 mg hver tredje uge) er undersøgt for populationen i KEYNOTE-054 som adjuverende behandling, mens de vægtbaserede doseringer er anvendt i studierne, som inkluderer patienter med avanceret/metastatisk modermærkekræft. Der eksisterer derfor ikke studier, som muliggør direkte eller indirekte sammenligninger mellem faste og vægtbaserede doseringer af pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med modermærkekræft for effektmålene overlevelse og sikkerhed.

På baggrund af data præsenteret i tabel 21 har EMA godkendt pembrolizumab i fast dosis (200 mg eller 400 mg) henholdsvis hver 3. eller 6. uge i maks. ét år ved adjuverende behandling [14]. Godkendelsen er foretaget på baggrund af en modellering og simulering af forholdet mellem dosis og samlet eksponering i plasma (se nedenfor) med hensyn til pembrolizumabs virkning og sikkerhed. Der var ingen klinisk signifikant forskel i virkning eller sikkerhed mellem doseringerne på 200 mg hver 3. uge, 2 mg/kg hver 3. uge og 400 mg hver 6. uge som monoterapi. Fagudvalget ønsker i det nedenstående afsnit at gennemgå dokumentationen for dette samt vurdere, om vægtbaseret behandling (4 mg/kg) hver 6. uge også kan ligestilles med de tre øvrige doseringsmuligheder.

Gennemgang af simulering og modellering ift. det kliniske spørgsmål

I protokollen blev det fastlagt, at hvis data ikke kunne findes på de ønskede effektmål, kan fagudvalget benytte relevante surrogatmål for dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget betragter det farmakokinetiske mål ”lægemiddeleksponering” som et relevant effektmål til besvarelse af klinisk spørgsmål 3. Dette angives som arealet under koncentration-tidskurven (AUC) ved steady state over 6 uger [28]. For dette effektmål vurderer fagudvalget, at der ikke er forskelle mellem patienter i forskellige behandlingslinjer eller mellem patienter med modermærkekræft og andre sygdomme, f.eks. lungekræft. I modsætning til effektmål angående overlevelse og sikkerhed bliver farmakokinetikken for pembrolizumab ikke påvirket af, om patienterne evt. har modtaget flere tidligere behandlinger eller har varierende prognoser. Farmakokinetikken af pembrolizumab ændres heller ikke ved let eller moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. Farmakokinetikken blandt patienter med svært nedsat nyrefunktion hhv. moderat eller svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt.

Tilgangen til at besvare klinisk spørgsmål 3 er hierarkisk:

- Da den gennemsnitlige lægemiddeleksponering for pembrolizumab i en fast dosering på 200 mg hver 3. uge ligger mellem værdien for den laveste og den højeste vægtbaserede dosis (hhv. 2 mg/kg og 10 mg/kg), belyser fagudvalget først to vægtbaserede doseringer, som er sammenlignet direkte i de kliniske studier. De har ikke vist nogen forskel i effekt og bivirkninger. Formålet med at sammenligne disse to doseringer er at undersøge, om der er et stabilt forhold mellem dosering og effekt for disse to doser og give et rationale for sammenligneligheden med faste doseringer, hvis de ligger inden for intervallet af 2 mg/kg og 10 mg/kg. Sammenligningen vil så vidt muligt blive vurderet på de effektmål, som er defineret i protokollen.
- Til at belyse lægemiddeleksponeringen inddrager fagudvalget farmakokinetiske data for både vægtbaseret dosering og fast dosering. Formålet med dette er at undersøge, om resultaterne for effekt og bivirkninger for den faste dosering tilsvare det, man ser for hhv. 2 mg/kg og 10 mg/kg.

6.3.2 Resultater

Effekt på OS (kritisk)

I KEYNOTE-002 [25] var median OS 13,4 måneder [95 % CI: 11,0;16,4] for patienter behandlet med 2 mg/kg hver 3. uge og 14,7 måneder [95 % CI:11,3;19,5] for patienter behandlet med 10 mg/kg hver 3. uge. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel på overlevelse mellem de to doseringer: HR for OS var henholdsvis 0,86 [95 % CI: 0,67;1,10] og 0,74 [95 % CI: 0,57;0,96] ved sammenligning mellem de to pembrolizumabdoseringer og kemoterapi hos patienter med avanceret eller metastatisk modermærkekræft.

I KEYNOTE-006 [27] var median OS ikke nået for hverken 2 mg/kg hver 3. uge eller for 10 mg/kg hver 2. uge (median OS hhv. ikke nået [95 % CI: 24 måneder; NA] og [95 % CI: 22 måneder; NA]). Der blev ikke fundet signifikant forskel på overlevelse mellem de to doseringer sammenlignet med ipilimumab 3 mg/kg

hver 3. uge (HR for OS var henholdsvis 0,68 [95 % CI: 0,53;0,86] og 0,68 [95 % CI: 0,53;0,87]) blandt patienter med avanceret eller metastatisk modermærkekræft.

Fagudvalget konkluderer på baggrund af ovenstående resultater, at der tilsyneladende ikke er klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge og pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. eller 3. uge, hvad angår den kliniske effekt på OS.

EMA har lænet sig op ad denne ensartede effekt for begge doseringer ved godkendelsen af en fast dosering, da lægemiddeleksponeringen ved faste doseringer ligger i intervallet mellem de to vægtbaserede doseringer. Fagudvalget gør opmærksom på, at overlevelsesdata fra disse studier ikke umiddelbart kan sammenlignes med de resultater, der refereres i klinisk spørgsmål 1 og 2, da patienterne i studierne har avanceret og/eller metastatisk sygdom.

Effekt på sikkerhed

I KEYNOTE-002-studiet [25] optrådte der behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-4 hos 11 % af patienterne behandlet med pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge og hos 14 % behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uge hos patienter med avanceret eller metastatisk modermærkekræft.

I KEYNOTE-006-studiet [27] optrådte der behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-5 hos 13,3 % af patienterne behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uge og hos 10,1 % af patienterne behandlet med 10 mg/kg hver 3. uge hos patienter med avanceret eller metastatisk modermærkekræft.

En større metaanalyse af 20.128 patienter behandlet med PD-1- eller PD-L1-inhibitorer som monoterapi har ikke vist statistisk signifikant forskel på bivirkningsfrekvensen ved behandling med pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge, 10 mg/kg hver 2. uge og 200 mg hver 3. uge. Der er heller ikke statistisk signifikant forskel på forekomsten af grad 3-5 bivirkninger mellem ovenstående doseringer [29]. Det skal dog bemærkes, at data er flest for 10 mg/kg hver 2. uge vs. 200 mg hver 3. uge.

Fagudvalget konkluderer på baggrund af disse resultater, at der tilsyneladende ikke er klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge og pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uge, hvad angår sikkerhed. EMA har lænet sig op ad denne ensartede sikkerhedsprofil for begge doseringer ved godkendelsen af en fast dosering, da lægemiddeleksponeringen ved faste doseringer ligger i intervallet mellem de to vægtbaserede doseringer.

Farmakokinetik beskrevet med ”lægemiddeleksponering”

I en farmakokinetisk model baseret på KEYNOTE-001 blev lægemiddeleksponering for pembrolizumab vurderet ved arealet under koncentrationtidskurven ved steady state over 6 uger (AUC_{ss-6weeks}) [30]. Med steady state menes et tidspunkt, hvor der er dynamisk ligevægt mellem indgivelse og fjernelse (elimination) af lægemidlet. Studiets forfattere valgte at se på resultater, efter steady state var opnået, da pembrolizumab udviser lineær farmakokinetik. Studiets forfattere argumenterer for, at 6 uger er valgt, da dette tidsrum imødekommer, at pembrolizumab blev givet hver anden eller tredje uge [30].

Det primære effektmål i KEYNOTE-001, objektiv responsrate (ORR), viste ingen variation som funktion af AUC_{ss-6weeks}. Dette tyder på, at der er et plateau for plasmakoncentrationen og effekten fra 2 mg/kg hver 3. uge (laveste dosis) til 10 mg/kg hver 2. uge (højeste dosis). Tilsvarende var der ingen forskel i immunmedierede uønskede hændelser som funktion af AUC_{ss-6weeks}. Dette tyder på, at der er et stabilt forhold mellem dosis og henholdsvis effekt og bivirkninger fra 2 mg/kg til 10 mg/kg.

I et farmakokinetisk studie med pooled data fra patienter med forskellige indikationer for pembrolizumab-behandling (deriblandt malignt melanom og NSCLC) var den gennemsnitlige AUC_{0-6weeks} (varianskoefficient, n) for 200 mg, 2 mg/kg og 10 mg/kg (alle hver 3. uge) henholdsvis 1,87 (37 %, 830), 1,38 (38 %, 760) og 7,63 (35 %, 1405) mg*dag/mL [28]. Gennemsnitsværdierne tyder altså på, at lægemiddeleksponeringen hos patienter, som får fast dosering på 200 mg hver 3. uge, gennemsnitligt ligger mellem lægemiddeleksponering hos patienter, som får henholdsvis 2 mg/kg hver 3. uge og 10 mg/kg hver 2. uge.

Dosering 400 mg hver 6. uge og 4 mg/kg hver 6. uge:

Den EMA-godkendte dosering på 400 mg hver 6. uge [14] er ikke gennemgået i ovenstående modellering og simulering, da data udelukkende findes som conferenceabstract. Vægtbaseret dosis hver 6. uge er ikke angivet som anbefalet dosering af EMA i produktresuméet.

Konklusion

Fagudvalget vurderer, at resultaterne af de farmakokinetiske studier kan overføres til den patientpopulation, der indgår i denne behandlingsvejledning.

På baggrund af disse data vurderer fagudvalget, at den gennemsnitlige lægemiddeleksponering for pembrolizumab i fast dosering på 200 mg ligger mellem værdien for den laveste og den højeste vægtbaserede dosering, der er undersøgt i de kliniske studier. Der var ikke forskel i den kliniske effekt på OS eller alvorlige uønskede hændelser mellem de to vægtbaserede doseringer i KEYNOTE-002 og 006, og den kliniske effekt varierede ikke som funktion af lægemiddeleksponering for de to vægtbaserede doseringer i KEYNOTE-001. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab og mellem doseringsinterval på 3 uger og 6 uger.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er ikke vurderet vha. GRADE-kriterierne. Det skyldes, at der er tale om en narrativ beskrivelse af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af 'indirectness'. Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle ved de enkelte effektmål, som var defineret i protokollen, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

6.3.4 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Fagudvalget gør opmærksom på, at det eksisterende datagrundlag ikke omfatter direkte sammenligninger af de to interventioner. I stedet har fagudvalget foretaget en narrativ beskrivelse af forskellige studier.

Datagrundlaget omfatter heller ikke farmakokinetiske studier foretaget i den ønskede population (patienter i adjuverende behandling af malignt melanom). Imidlertid betragter fagudvalget det som rimeligt at antage, at resultaterne kan overføres til de relevante patienter i denne behandlingsvejledning.

Grundet virkningsmekanismen for pembrolizumab og lignende lægemidler finder fagudvalget det realistisk at antage, at der ikke er forskel på forholdet mellem dosis og effekt samt dosis og bivirkninger for patienter med forskellige kræfttyper eller forskellige behandlingslinjer. Derfor kan farmakokinetiske data for behandling i metastatisk setting af malignt melanom eller behandling af andre typer kræft, for eksempel lungekræft, godt overføres til målpopulationen i denne behandlingsvejledning.

Fagudvalget gør opmærksom på, at pembrolizumab til malignt melanom først blev undersøgt i vægtbaseret dosis i KEYNOTE-002, og at det dernæst senere blev sandsynliggjort, at fast dosis ikke er dårligere ift. vægtbaseret dosering [28]. Det kliniske studie for adjuverende behandling med pembrolizumab ved malignt melanom er foretaget med fast dosis. I kliniske spørgsmål 1 og 2 i denne behandlingsvejledning, hvor pembrolizumab indgår som intervention, blev der således anvendt fast dosis på 200 mg i det inkluderede kliniske studie.

6.3.5 Medicinrådets vurdering af konklusion

Medicinrådet vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til klinisk spørgsmål 1 og 2 i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder fast dosering hver 3. og 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

6.4 Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft?

6.4.1 Studie- og populationskarakteristika

Der blev ikke foretaget en specifik, systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for de øvrige kliniske spørgsmål, tidligere studier vedr. behandling af malignt melanom og EMAs godkendelser. Gennem de fundne artikler og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur blev følgende artikler, som sammenligner forskellige doseringer af nivolumab, identificeret (Tabel 22):

Tabel 22: Karakteristika for studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 4

Studie	Population	Behandlingslinje	Intervention	Komparator	Effekt mål
CheckMate 238 [31]	Patienter med reseceret stadie III- eller IV-melanom	Adjuverende	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	Ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uge	<i>RFS, OS</i>
Zhao et al., 2017 [32] (vurdering af risk-benefit ved fast dosering)	Patienter med avanceret tumorer (herunder melanom, lungekræft og nyrecellekræft)		Nivolumab 3 mg/kg vs. 240 mg – begge hver 2. uge		<i>Lægemedel-eksponering og sikkerhed</i>
Long et al., 2018 [33] (vurdering af risk-benefit ved fast dosering)	Patienter med avanceret tumorer (herunder melanom, lungekræft og nyrecellekræft)		Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge vs. 240 mg hver 2. uge vs. 480 mg hver 4. uge		<i>Lægemedel-eksponering og sikkerhed</i>
Robert C et al., 2015[34]	Melanompatienter uden BRAF-mutation	Behandlingsnaive			

Agrawal et al., 2016 [35] Nivolumab dose selection for monoterapi	Flere tumortyper		0,1 to 10 mg/kg administreret every 2 weeks		<i>D-R/E-R relationships for pharmacodynamic, safety, and efficacy endpoints</i>
Topalian et al., 2012 [36]	Flere tumortyper (melanom, ikke-småcellet lungekræft, nyrecellekræft)		0,1 to 10 mg/kg administreret every 2 weeks		<i>D-R/E-R relationships for pharmacodynamic, safety, and efficacy endpoints</i>

6.4.2 Resultater

Muligheder vedr. sammenligning mellem dosis og doseringsinterval:

Effekt og sikkerhed af nivolumab ved adjuverende behandling af modernærkekræft er udelukkende undersøgt i vægtbaseret dosering (3 mg/kg hver 2. uge) i Checkmate 238 [31]. Nivolumab i fast dosering (hver 2. eller 4. uge) er ikke undersøgt i kliniske studier med adjuverende behandling. Der eksisterer derfor ikke studier, som muliggør direkte eller indirekte sammenligninger mellem faste og vægtbaserede doseringer af nivolumab til adjuverende behandling af patienter med modernærkekræft, for effektmålene overlevelse og sikkerhed.

Valg af dosering på 3 mg/kg hver 2. uge ved monoterapibehandling:

Doseringsregimet på 3 mg/kg hver 2. uge, som senere blev anvendt i fase 3-studier, blev fastlagt på baggrund af et åbent fase 1-dosiseskaleringsstudie. I studiet blev der inkluderet patienter med avanceret eller tilbagevendende solide tumorer (herunder blandt andet patienter med malignt melanom, ikke-småcellet lungekræft og nyrecellekræft) [35,36]. I studiet modtog patienter behandling med nivolumab i doseringer fra 0,1 mg/kg til 10 mg/kg hver 2. uge. Dosis/eksponeringsrespons, sikkerhed og effekt blev løbende vurderet. Effekten blev vurderet ud fra objektive responsrate (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS). Der blev ikke fundet en maksimal tolereret dosis blandt de undersøgte doser (maks. 10 mg/kg hver 2. uge), og overordnet set var behandling med nivolumab sikker ved dosering op til 10 mg/kg hver 2. uge. Resultater for forholdet mellem dosis- og eksponeringsrespons for effekt viste, at nivolumab i en dosis på 1 mg/kg hver 2. uge var tilstrækkelig til behandling af højimmunogene tumortyper som melanom og nyrecellekræft, mens dosering på 3 mg/kg hver 2. uge kunne være nødvendig ved behandling af mindre immunogene tumortyper, f.eks. ikke-småcellet lungekræft. Baseret på disse fund blev det samlet vurderet, at nivolumab i fremtidig fase 3-forsøg med monoterapibehandling skulle foregå med doser på 3 mg/kg hver 2. uge uafhængigt af tumortype [36].

Valget af dosering blev for patienter med modernærkekræft bekræftet ift. effekt og sikkerhed i et fase 3-studie som sammenlignende behandling med nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge overfor dacarbazin 1.000 mg/m² hver 3. uge hos behandlingsnaive patienter med fremskreden modernærkekræft [37].

Valg af fast dosering (240 mg og 480 mg)

Baggrunden for anvendelse af nivolumab i fast dosering fremfor vægtbaseret dosering er primært en forventning om, at det vil nedbringe forberedelsestid og gøre administration af behandlingen lettere for det kliniske personale [32].

Jf. EMAs produktresumé [38] gives nivolumab i monoterapi i fast dosering (240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge) ved alle tumortyper. Som beskrevet ovenfor er de faste doseringer ikke anvendt i de kliniske

studier, hvorfor der er foretaget en modellering af forholdet mellem dosis/eksponering i relation til effekt og sikkerhed mellem en dosis på 240 mg nivolumab hver 2. uge eller 3 mg/kg nivolumab hver 2. uge hos patienter med avancerede tumorer, herunder melanompatienter [32]. Modelleringen viste ingen klinisk signifikante forskelle i effekt og sikkerhed. Baseret på disse forhold er der heller ikke fundet klinisk signifikante forskelle mellem en dosis på 480 mg nivolumab hver 4. uge eller 3 mg/kg nivolumab hver 2. uge ved adjuverende behandling af melanom, fremskredent melanom og fremskredent nyrecellekræft [33].

Modellering mellem 240 mg hver 2. uge og 3 mg/kg hver 2. uge [32]:

Formålet med modelleringstudiet var at vurdere effekt- og sikkerhedsprofil ved behandling med nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge og 240 mg hver 2. uge. Valget af 240 mg hver 2. uge blev foretaget på baggrund af en kropsvægtvurdering på tværs af baseline for kropsvægte fra 3.458 patienter med forskellige tumortyper (blandt andet melanom, ikke-småcellet lungekræft og nyrecellekræft), som havde deltaget i 18 kliniske nivolumabstudier. Doseringen blev valgt, så der var en høj grad af overlap i eksponeringen af nivolumab for dette kropsvægtsinterval (baselinemedianvægt omkring 80 kg).

Vurderingen af effekt- og sikkerhedsprofilen blev foretaget på følgende baggrund:

- 1) Sammenligning af eksponering ved dosering på 240 mg hver 2. uge og 3 mg/kg hver 2. uge på tværs af kropsvægt og tumortyper.
- 2) Evaluering af eksponeringsmargin ift. sikkerhed baseret på den veltolererede dosis på 10 mg/kg hver 2. uge [36].
- 3) Evaluering af klinisk sikkerhed for nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge for kropsvægtsgrupper og for eksponeringskvartiler hos patienter med melanom, ikke-småcellet lungekræft og nyrecellekræft.
- 4) Forudsigelse af risiko for alle grader af uønskede hændelser (AE-DC/C) ved dosis på 240 mg hver 2. uge relativt til 3 mg/kg hver 2. uge på tværs af melanom, ikke-småcellet lungekræft og nyrecellekræft.
- 5) Forudsigelse af risikoen for død ved dosis på 240 mg hver 2. uge relativt til 3 mg/kg hver 2. uge i tilsvarende patientgrupper.

Intervalleret for kropsvægt var 24 kg -110 kg, hvoraf 5 % af patienterne vejede under 50 kg, og 6 % af patienterne vejede over 110 kg. Medianvægten blandt alle patienterne var ca. 80 kg, hvilket er baggrunden for valget af en fast dosering på 240 mg hver 2. uge.

Der blev ikke fundet signifikante forskelle på effekt og sikkerhed mellem fast og vægtbaseret dosering.

En større metaanalyse af 20.128 patienter behandlet med PD-1- eller PD-L1-inhibitorer som monoterapi har ikke vist statistisk signifikant forskel på bivirkningsfrekvensen ved behandling med nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge, 10 mg/kg hver 2. uge og 240 mg hver 2. uge. Der er heller ikke statistisk signifikant forskel på forekomsten af grad 3-5 bivirkninger mellem ovenstående doseringer [29]. Metaanalysen er dog begrænset ved kun at have et studie med fast dosering på 240 mg hver 2. uge.

Modellering mellem 480 mg hver 4. uge og 3 mg/kg hver 2. uge [33]:

Nivolumab er godkendt som monoterapi i en dosering på 480 mg hver 4. uge. Godkendelsen er sket primært på baggrund af en modellering og simulering for at vise ens effekt- og sikkerhedsprofil mellem 480 mg hver 4. uge og 3 mg/kg hver 2. uge. Vurderingen foregik på samme måde som ved vurderingen af 240 mg hver 2. uge vs. 3 mg/kg hver 2. uge, se ovenfor [32]. Resultaterne er kun præsenteret som conferenceabstract.

I Long et al. [33] rapporteres resultaterne af en sammenligning af steady-state farmakokinetiske eksponeringer for behandling med 480 mg hver 4. uge og 240 mg hver 2. uge med dem for 3 mg/kg hver 2. uge i forskellige tumortyper. Der blev demonstreret sammenlignelighed i den samlede eksponering ved steady-state mellem 480 mg hver 4. uge og 3 mg/kg eller 240 mg hver 2. uge med ens eksponering mellem tumortyperne.

Sikkerhed blev vurderet på baggrund af en samlet kohorte på 61 patienter, som undervejs i fire fase 3-studier, skiftede fra dosering med 3 mg/kg hver 2. uge til dosering på 480 mg hver 4. uge [33]. Sikkerhedsprofilen hos de 61 patienter blev vurderet sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, som blev vurderet mellem 3 mg/kg hver 2. uge og 240 mg hver 2. uge (se ovenfor). Der blev ikke observeret en øget frekvens af uønskede hændelser hos patienter med lav kropsvægt (< 70 kg) sammenlignet med patienter med en kropsvægt på mellem ≥ 70 kg og ≥ 90 kg. Dette er også i overensstemmelse med dosis-eskaleringsstudiet [36], som viste en sammenlignelig sikkerhedsprofil mellem tumortyper og doseringer mellem 0,1-10 mg/kg. Samtidig viste skiftet fra 3 mg/kg hver 2. uge til dosering på 480 mg hver 4. uge, at steady-state for nivolumabkoncentrationen blev opnået omgående og var bibeholdt under resten af behandlingen [33].

Dosering af nivolumab i fast dosering 480 mg hver 4. uge evalueres i to igangværende fase 3-4-studier med patienter med ikke-småcellet lungekræft og modermærkekræft (NCT02713867 og NCT02714218) [33]. Hos patienterne med modermærkekræft undersøges to forskellige dosiskombinationer af nivolumab i kombination med ipilimumab hos tidligere ubehandlede patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft (NCT02714218).

Vægtbaseret dosering 6 mg/kg hver 4. uge og fast dosering 480 mg hver 4. uge:

En vægtbaseret dosering på 6 mg/kg hver 4. uge indgår ikke i modelleringsforsøg. Doseringen 6 mg/kg hver 4. uge sammenstilles dog med 480 mg hver 4. uge i det igangværende fase 3-studie med patienter med modermærkekræft (NCT02714218). Med denne antagelse i det igangværende studie sammenholdt med resultaterne fra modelleringen mellem vægtbaseret og fastdosering hver 2. uge er det dog fagudvalgets vurdering, at modelleringen også kan overføres til den tilsvarende dosering i intervallet hver 4. uge.

Konklusion

På baggrund af ovenstående gennemgang af de farmakokinetiske studier vurderer fagudvalget, at resultaterne kan overføres til den patientpopulation, der indgår i behandlingsvejledningen.

Fagudvalget vurderer, at den gennemsnitlige lægemiddeleksponering for nivolumab i fast dosering på 240 mg hver anden uge eller 480 mg hver fjerde uge ligger mellem værdien for den laveste og den højeste vægtbaserede dosering, der er undersøgt i de kliniske studier. Der er ikke rapporteret forskel i den kliniske effekt eller alvorlige uønskede hændelser mellem den vægtbaserede dosering på 3 mg/kg og de to faste doseringer. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab og mellem doseringsinterval på 2 uger og 4 uger.

6.4.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er ikke vurderet vha. GRADE-kriterierne. Det skyldes, at der er tale om en narrativ beskrivelse af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af 'indirectness'. Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle ved de enkelte effektmål, som var defineret i protokollen, kan den samlede evidens kvalitet ikke defineres.

6.4.4 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab. Fagudvalget gør opmærksom på, at det eksisterende datagrundlag ikke omfatter direkte sammenligninger af de to interventioner. I stedet har fagudvalget foretaget en narrativ beskrivelse af forskellige studier.

Datagrundlaget omfatter heller ikke farmakokinetiske studier foretaget i den ønskede population (patienter i adjuverende behandling af malignt melanom). Imidlertid betragter fagudvalget det som rimeligt at antage, at resultaterne kan overføres til de relevante patienter i behandlingsvejledningen.

Grundet virkningsmekanismen for nivolumab og lignende lægemidler finder fagudvalget det realistisk at antage, at der ikke er forskel på forholdet mellem dosis og effekt samt dosis og bivirkninger for patienter med forskellige kræfttyper eller forskellige behandlingslinjer. Derfor kan farmakokinetiske data for behandling i metastatisk setting af malignt melanom eller behandling af andre typer kræft, for eksempel lungekræft, overføres til den patientpopulation, der indgår i behandlingsvejledningen.

Fagudvalget gør opmærksom på, at det kliniske studie for adjuverende behandling med nivolumab ved modermærkekræft er foretaget med vægtbaseret dosis på 3 mg/kg hver 2. uge. Resultaterne i klinisk spørgsmål 1 og 2, hvor nivolumab indgår som intervention, er således fremkommet ved behandling med en vægtbaseret dosering.

6.4.5 Medicinrådets vurdering af konklusion

Medicinrådet vurderer, at ovenstående konklusion kan overføres til klinisk spørgsmål 1 og 2 i den del af behandlingsvejledning, der omhandler nivolumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder fast dosering hver 2. og 4. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

7 Øvrige forhold

7.1 Behandlingslængde, dosisjustering, doseringsregime

Kriterier for igangsætning af behandling

Fagudvalget mener, at alle stadium III- og IV-resecerede patienter omhyggeligt skal informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes, og at der ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger samt eventuelt dødelige bivirkninger.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Forventet behandlingslængde/antal doser af dabrafenib/trametinib (dagligt, maks. 12 måneder), nivolumab (maks. 13 serier hver 4. uge eller 26 serier hver 2. uge svarende til 12 måneders behandling) og pembrolizumab (maks. 18 serier hver 3. uge eller 9 serie hver 6. uge svarende til 12 måneders behandling). For alle tre lægemidler gælder, at den samlede behandlingsvarighed inkl. pauser (f.eks. på grund af bivirkninger) er ét år.

Fagudvalget har en bekymring omkring doseringsregimer med et langt tidsinterval, eksempelvis administration af nivolumab hver 4. uge eller pembrolizumab hver 6. uge. Bekymringen skyldes, at man risikerer ikke at fange bivirkninger tidligt nok. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon).

Mens den adjuverende behandling foregår, følges patienten rutinemæssigt med PET-CT hver 3. måned. Scanningerne foretages ved opstart af behandling samt i alt fire gange i behandlingsperioden. Derudover laves en objektiv undersøgelse hver 3. måned.

Kriterier for seponering af behandling

Adjuverende behandling med både immunterapi og BRAF-MEK-hæmmer ophører ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske.

8 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter i den relevante population.

Medicinrådet vurderer derimod, at lægemidler angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede med lægemidler angivet under ”anvend”. Medicinrådet finder, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de to kategorier.

Tabel 23: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde (hvis aktuelt)
Anvend til (95 % af populationen*)	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 24: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IV uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde (hvis aktuelt)
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Tabel 25: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde (hvis aktuelt)
Anvend til (95 % af populationen*)	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej**	Dabrafenib i kombination med trametinib	Højst 52 uger
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

** Dabrafenib i kombination med trametinib kan overvejes til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 26: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IV med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne (afsnit 7.1.1)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde (hvis aktuelt)
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab og pembrolizumab

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler nivolumab eller pembrolizumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation vedrørende adjuverende behandling af modermærkekræft alene gælder fast dosering hver 2. og 4. uge for nivolumab og fast dosering hver 3. og 6. uge for pembrolizumab, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

9 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler og den relevante tidsperiode. Desuden identificeres relevante behandlingsforløbsparametre.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne nivolumab og pembrolizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til 95 % af patienterne med komplet

reseceret modermærkekæft stadium III med og uden BRAF-mutation, som opfylder kriterierne for opstart som angivet i Medicinrådets anbefaling (se afsnit 7.1.1). For patienter med stadium IV-sygdom kan nivolumab anvendes alene, jf. EMA-indikation.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 52 uger (uden behandlingspause), da perioden kan sammenlignes på tværs af relevante doseringsintervaller. Indenfor denne periode vil alle behandlingsserier være gennemført. For nivolumab hver 2. uge: højst 26 serier eller hver 4. uge højst 13 serier og for pembrolizumab hver 3. uge højst 18 serier eller hver 6. uge højst 9 serier.
- En gennemsnitlig patient vejer omkring 73 kg.

Tabel 27: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 52 ugers behandling for en gennemsnitlig patient med komplet reseceret modermærkekæft stadium III med og uden BRAF-mutation (med en kropsvægt på 73 kg)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag*
Nivolumab	240 mg i.v. hver 2. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 26 serier. Dette svarer til 6.240 mg.
Nivolumab	3 mg/kg i.v. hver 2. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 26 serier. For en gennemsnitlig patient på 73 kg svarer det til 5.694 mg.
Nivolumab	480 mg i.v. hver 4. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 13 serier. Dette svarer til 6.240 mg.
Nivolumab	6 mg/kg i.v. hver 4. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 13 serier. For en gennemsnitlig patient på 73 kg svarer det til 5.694 mg.
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 18 serier. Dette svarer til 3.600 mg.
Pembrolizumab	2 mg/kg i.v. hver 3. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske.

			Behandlingsvarighed højst 18 serier. For en gennemsnitlig patient på 73 kg svarer det til 2.628 mg.
Pembrolizumab	400 mg i.v. Hver 6. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 9 serier. Dette svarer til 3.600 mg.
Pembrolizumab	4 mg/kg i.v. hver 6. uge	52 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 9 serier. For en gennemsnitlig patient på 73 kg svarer det til 2.628 mg.

* Omregningsvægt for evt. vægtjusteret dosis.

Antal nye patienter, der opstartes i behandling med adjuverende behandling pr. år i Danmark, er omkring 360 patienter. Fagudvalget vurderer, at 15-25 % af disse patienter enten vil frasige sig behandling eller ikke opstartes i adjuverende behandling.

Antal patienter, der stopper med adjuverende behandling pr. år i Danmark, skønnes for immunterapi at være ca. 30 % med en median behandlingsvarighed inden seponering på 3 måneder (range: 1-6 måneder).

Ved dosering af nivolumab hver 4. uge og pembrolizumab hver 6. uge vil der være behov for blodprøvekontrol og en opfølgende telefonisk kontakt med en kliniker mhp. at opdage eventuelle bivirkninger. I starten skal dette ske hver 2. uge for nivolumab og hver 3. uge for pembrolizumab. Derefter vil kontrolblodprøver og klinisk kontakt formentlig kunne neddroesles.

Lægemiddelrekommandationen vil være baseret på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er beskrevet herunder.

For både nivolumab og pembrolizumab er der ikke nogen fast præmedicinering, og der er ingen forskel i bivirkningshåndtering. Frekvens af blodprøver, behovet for klinisk kontakt (mhp. opfølgning af bivirkninger) og kontrolblodprøver er forskellig pga. intervallerne mellem doseringerne. Denne opfølgning skal ske hver 4. uge for nivolumab og hver 6. uge for pembrolizumab. Antallet af kontrolscanninger vil være det samme for både nivolumab og pembrolizumab med en scanning ved baseline og fire scanninger i det adjuverende behandlingsforløb.

I tabel 28 beskrives fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb for lægemidler, der indgår i første valg.

Table 28: Treatment course descriptions

Lægemiddel	Vurdering af forskelle i behandlingsforløb
Nivolumab, 240 mg i.v. hver 2. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 2. uge Objektiv undersøgelse hver 2. uge
Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 2. uge Objektiv undersøgelse hver 2. uge
Nivolumab 480 mg i.v. hver 4. uge	Infusionstid 60 minutter Blodprøvekontrol hver 2. uge, efter en periode kan det formentlig neddroes til hver 4. uge Objektiv undersøgelse hver 4. uge Klinisk kontakt (telefon) mellem behandlinger, efter en periode kan det formentlig neddroes
Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 4. uge	Infusionstid 60 minutter Blodprøvekontrol hver 2. uge, efter en periode kan det formentlig neddroes til hver 4. uge Objektiv undersøgelse hver 4. uge Klinisk kontakt (telefon) mellem behandlinger, efter en periode kan det formentlig neddroes
Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 3. uge Objektiv undersøgelse hver 3. uge
Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 3. uge Objektiv undersøgelse hver 3. uge
Pembrolizumab 400 mg i.v. hver 6. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 3. uge, efter en periode kan det formentlig neddroes til hver 6. uge Objektiv undersøgelse hver 6. uge Klinisk kontakt (telefon) mellem behandlinger, efter en periode kan det formentlig neddroes
Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 6. uge	Infusionstid 30 minutter Blodprøvekontrol hver 3. uge, efter en periode kan det formentlig neddroes til hver 6. uge Objektiv undersøgelse hver 6. uge Klinisk kontakt (telefon) mellem behandlinger, efter en periode kan det formentlig neddroes

In connection with the development of the extended comparison basis it will be investigated, among other things, the costs for the time the doctor uses, the time the secretary uses, the investigations and analyses that are carried out in connection with the start of treatment (including X-rays, various types of blood tests and other diagnostic tests), and the transport costs the patient has, are the same for the two treatments.

The extended comparison basis will be published after approval by the Medical Board.

10 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016 [internet]. Annual report. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kraeft/dansk-melanom-database/>
2. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [internet]. 2017 [citeret 9. maj 2018];67(6):472–92. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018 [citeret 28. maj 2018];378(19):1789–801. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, Protocol. *N Engl J Med* [internet]. 2017;NEJMoa1709030. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
7. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: Version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–23.
8. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 2018;110(1):1–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922786>
9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* [internet]. 2016 [citeret 20. marts 2018];375(19):1845–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
11. European Medicines Agency E. Opdivo Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
12. European Medicines Agency E. Yervoy Epar Product information. Amsterdam; 2019.
13. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789–801.
14. European Medicines Agency E. Keytruda Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
15. Wang DY, Salem J, Cohen J V, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. 2018;4(12):1721–8.
16. European Medicines Agency E. Tafinlar Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
17. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandal M, et al. Longer

Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600 – Mutant Stage III Melanoma. 2018;36(35).

18. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1708539.
19. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected , high-risk melanoma with BRAF V600E or BRAF V600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. 2019;20(May):3–5.
20. Robert, C Grob, D Stroyakovskiy B, Karaszewska A, Hauschild E Levchenko E, Sileni VC, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. 2019;
21. Ugurel S, Ro J, Ascierto PA, Flaherty KT, Jacques J, Hauschild A, et al. ScienceDirect Survival of patients with advanced metastatic melanoma : the impact of novel therapies update 2017. 2019;83(2017):247–57.
22. Larkin, JV. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.-J. Grob, P. Rutkowski, C.D. Lao, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. 2019;
23. Atkinson V. Adverse events (AEs) over time in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (D + T) or placebo (Pbo) in the COMBI-AD trial. I: ESMO 2018.
24. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;NEJMoa1802357. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
25. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–18.
26. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama* [internet]. 2016;315(15):1600–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092830>
27. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32.
28. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.
29. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–19.
30. Chatterjee M, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, Turner D, Sostelly A, Freshwater T, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Size Dynamics in Pembrolizumab-Treated Advanced Melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(1):29–39.
31. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 20. marts 2018];377(19):1824–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>
32. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-

risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;28(8):2002–8.

33. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208–13.
34. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* [internet]. 2015;372(4):320–30. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25399552>
35. Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother cancer*. 2016;4(1) (no pagination).
36. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2012;366(26):2443–54. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
37. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. Boyle F Eastgate M, Guminski A, Kefford R, Millward M, Parente P, Wu M, Atkinson V, Hersey P, Couture F, McWhirter E, Miller W, Petrella T, Smylie M, Wong R, Cupissol D, Grob JJ, Joly P, Mortier L, Ortonne JP, Thomas L, Berking C, Enk A, Gesierich A, Gut BB, red. *N Engl J Med* [internet]. 2011;364(26):2507–16. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639808>
38. European Medicines Agency E. Opdivo Produktinformation bilag 1. European Environment. Amsterdam; 2019.
39. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017;NEJMoa1708539. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539>

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Pernille Lassen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkolog (DSKO)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

**har ikke deltaget i udarbejdelsen af behandlingsvejledningen*

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig)
Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager)
Jane Skov (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator)
Jan Odgaard (biostatistiker)
Bettina Fabricius (informationsspecialist)
Tenna Bekker (teamleder)
Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet:
Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

13 Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

Søgningerne er kørt den 20. juni 2019

Database: Embase <1974 to 2019 June 19>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 18, 2019>

(multifile search)

Search Strategy:

Set	Search terms	Results
1	exp melanoma/	237641
2	Melanoma, Cutaneous Malignant.rs.	1369
3	melanoma*.ti,ab.	257438
4	or/1-3	307669
5	(adjuvant or adjuvants).hw.	299258
6	(adjuvant* or resected or ((after or following) adj8 resection) or ((postoperative or post operative or postsurgical or post surgical or after surgery or following surgery) adj5 (therap* or treatment* or management))).ti,ab.	720250
7	5 or 6	849864
8	4 and 7	17618
9	(checkpoint adj4 (antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka#e)).ti,ab.	25841
10	Programmed Cell Death 1 Receptor/ai [Antagonists & Inhibitors]	1663
11	programmed death 1 receptor/ae, ct, ad, an, cb, cm, cr, do, it, dt, to, im, ip, tu, iv, pr, pe, pk, pd [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Administration, Drug Analysis, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Concentration, Drug Dose, Drug Interaction, Drug Therapy, Drug Toxicity, Intramuscular Drug Administration, Intraperitoneal Drug Administration, Intratumoral Drug Administration, Intravenous Drug Administration, Pharmaceutics, Pharmacoeconomics, Pharmacokinetics, Pharmacology]	118
12	((PD-1 or PD1) adj4 (anti- or antibod* or antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka#e)).ti,ab.	19970
13	((antiprogrammed or anti-programmed or programmed) adj2 (cell death 1 or death 1) adj4 (anti- or antibod* or antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka#e)).ti,ab.	3667
14	Proto-Oncogene Proteins B-raf/ai [Antagonists & Inhibitors]	1553
15	B Raf kinase inhibitor/	1661
16	((BRAF or B-RAF) adj4 (inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka#e)).ti,ab.	8790
17	BRAF*.ti,ab.	709
18	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases/ai [Antagonists & Inhibitors]	1618
19	mitogen activated protein kinase kinase inhibitor/	1658
20	(MEK adj4 (inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka#e)).ti,ab.	19416

21	MEKi.ti,ab.	580
22	(or/14-17) and (or/18-21)	3376
23	(or/10-13) or 22	25011
24	Nivolumab/	13153
25	(nivolumab or Opdivo* or BMS 936558 or BMS936558 or MDX1106 or MDX 1106 or ONO4538 or ONO-4538).ti,ab.	9720
26	Pembrolizumab/	9635
27	pembrolizumab.nm.	996
28	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or mk 3475 or mk3475).ti,ab.	7253
29	dabrafenib/	3442
30	dabrafenib.nm.	433
31	(dabrafenib or tafinlar* or GSK 2118436? or GSK2118436?).ti,ab.	2398
32	trametinib/	3980
33	trametinib.nm.	429
34	(trametinib or Mekinist* or GSK1120212 or GSK 1120212 or JTP 74057 or JTP74057).ti,ab.	2767
35	(or/29-31) and (or/32-34)	2759
36	(or/24-28) or 35	23240
37	8 and 23	586
38	8 and 36	821
39	exp animals/ not humans/	17548016
40	exp animal/ not human/	9191185
41	((Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.) use oomezd	5963887
42	case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/	4504449
43	(Comment or Editorial or News).pt.	1924165
44	or/39-43	25162569
45	37 not 44	163
46	38 not 44	156
47	limit 45 to (english or danish or swedish or norwegian)	150
48	limit 46 to (english or danish or swedish or norwegian)	148
49	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	359483
50	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	124612
51	systematic review.pt.	108392
52	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/	495177
53	Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt.	147123
54	(data adj2 extract*).ab.	122448
55	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	90520
56	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	29931

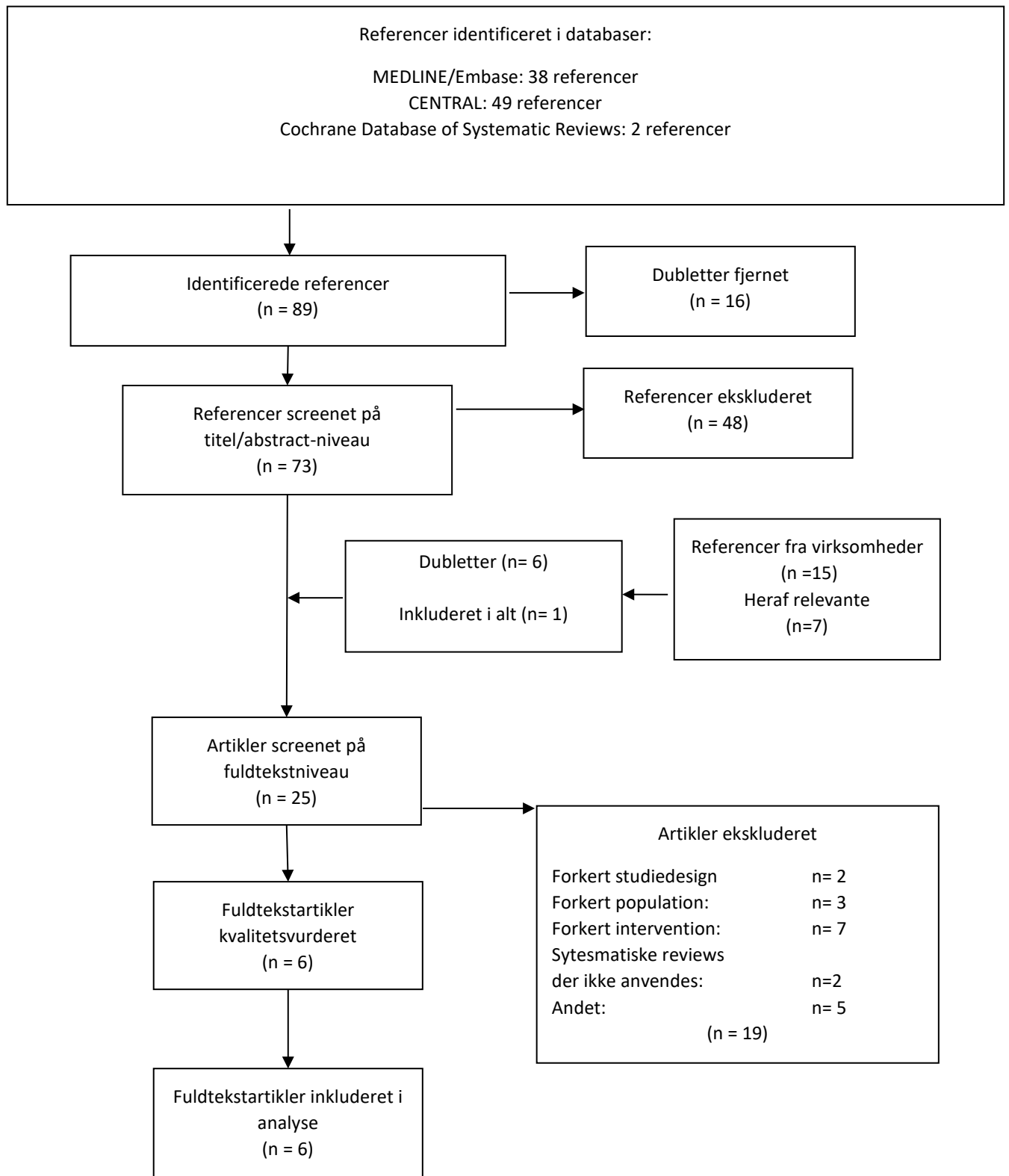
57	or/49-56	686578
58	(47 or 48) and 57	10
59	remove duplicates from 58	9
60	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1256046
61	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oemezd	2176286
62	60 or 61	3432332
63	48 and 62	41
64	remove duplicates from 63	32
65	59 or 64	38

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews & CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform (multifile search)

Set	Search terms	Results
1	melanoma*:ti,ab,kw	5152
2	adjuvant*:ti,ab,kw	31258
3	(resected or ((after or following) near/7 resection) or ((postoperative or post operative or postsurgical or post surgical or after surgery or following surgery) near/4 (therap* or treatment* or management))):ti,ab	185100
4	#1 AND (#2 OR #3)	1541
5	(checkpoint near/3 (antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka*e)):ti,ab	875
6	((antiprogrammed or anti-programmed or programmed) near/1 (cell death 1 or death 1) near/3 (anti or antibod* or antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka*e)):ti,ab,kw	270
7	((PD-1 or PD1) near/3 (anti or antibod* or antagonist* or inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka*e)):ti,ab	940
8	MeSH descriptor: [Proto-Oncogene Proteins B-raf] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	21
9	((BRAF or B-RAF) near/3 (inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka*e)):ti,ab,kw	238
10	BRAFi:ti,ab	37
11	MeSH descriptor: [Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	24
12	mitogen activated protein kinase kinase inhibitor:kw	32
13	(MEK near/3 (inhibitor* or inhibition or blocker* or blocka*e)):ti,ab	276
14	MEKi:ti,ab	24
15	{ or #5-#14 }	1962
16	(nivolumab or Opdivo* or "BMS 936558" or BMS936558 or MDX1106 or "MDX 1106" or ONO4538 or "ONO 4538"):ti,ab,kw	1224
17	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or "mk 3475" or mk3475):ti,ab,kw	975
18	(dabrafenib or tafinlar* or "GSK 2118436*" or GSK2118436*):ti,ab,kw	175

19	(trametinib or Mekinist* or "GSK1120212" or "GSK 1120212" or "JTP 74057" or JTP74057):ti,ab,kw	216
20	#16 or #17 or (#18 and #19)	2138
21	#4 and (#15 or #20) in Cochrane Reviews	2
22	#4 and #20	195
23	"conference abstract":pt	145297
24	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	255369
25	NCT*:au	137943
26	{or #23-#25}	400730
27	#22 not #26 in Trials	49
28	#21 or #27	51

14 Bilag 2: PRISMA-flowdiagram for litteratursøgning og -screening



15 Bilag 3: Studiekarakteristika

Tabel 29: Studiekarakteristika for anvendte studier (spørgsmål 1-2)

År	Studienavn	ID	Studiearme (intervention vs. komparator)		Opfølgningstid	Dobbeltblindet	Overkrydsning tilladt	Referencer	Effekt mål (pr. Medicinrådets protokol)
Klinisk spørgsmål 1 nivolumab vs. pembrolizumab (uden BRAF-mutation (WT))									
2017	CheckMate 238	NCT02388906	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	Ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uge	24 måneder	ja	nej	[6]	OS, RFS, AE's 3-4, livskvalitet og DMFS
2018	Keynote 054	NCT02362594	pembrolizumab	placebo	21,6 måneder (RFS) ¹ 15 måneder for øvrige effekt mål	ja	Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen	[13]	OS, RFS, AE's 3-5, livskvalitet og DMFS
2016	EORTC 18071	NCT00636168	10 mg/kg - 4 doser hver 3. uger, herefter hver 3. måned i op til 3 år	placebo	5,3 år	ja	Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen	[9]	OS, RFS, AE's 3-4, livskvalitet og DMFS
Klinisk spørgsmål 2 nivolumab vs. pembrolizumab vs. dabrafenib/trametinib (med BRAF-mutation)									
2017	CheckMate 238	NCT02388906	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	Ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uge	24 måneder	ja	nej	[6]	OS, RFS, AE's 3-4, livskvalitet og DMFS
2018	Keynote 054	NCT02362594	pembrolizumab	placebo	21,6 måneder (RFS) ¹ 15 måneder for øvrige effekt mål	ja	Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen	[13]	OS, RFS, AE's 3-5, livskvalitet og DMFS
2016	EORTC 18071	NCT00636168	10 mg/kg - 4 doser hver 3. uger, herefter hver 3. måned i op til 3 år	placebo	5,3 år	ja	Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen	[9]	OS, RFS, AE's 3-4, livskvalitet og DMFS
2018	COMBI-AD	NCT01682083	Dabrafenib 150 mg x 2 daglig og trametinib 2 mg x 1 daglig	placebo	44 måneder	ja	nej	[17]	OS, RFS, AE's 3-4, livskvalitet og DMFS

¹Median opfølgning ved seneste anvendte afrapportering. AE's: 'Adverse events' (uønskede hændelser).

16 Bilag 4: Baselinekarakteristika

Tabel 30. Baselinekarakteristika for nivolumab interventionsarm i CheckMate 238-studiet og placeboarmen i EORTC 18071/CA184029-studiet (ipilimumab vs. placebo) [9,31]

		Nivolumab (n = 453) CheckMate 238	Placebo (n = 476) EORTC 18071/CA184029
Modermærkekræft baselinekarakteristika	Median alder (år)	56 (19-83)	52 (18-78)
	Antal pt. < 65 (%)	333 (73,5)	389 (81,7)
	Antal pt. ≥ 65 (%)	120 (26,5)	87 (18,3)
	Køn, mænd	258 (57,0)	293 (61,6)
	Tumorulceration, stadie III – no. (%)		
	Ja	153/369 (41,5)	203 (42,6)
	Nej	201/369 (54,5)	244 (51,3)
	Ikke rapporteret	15/369 (4,1)	29 (6,1)
	Type lymfeknude, stadie III – no. (%)		
	Mikroskopisk	125/369 (33,9)	193 (40,5)
Makroskopisk	219/369 (59,3)	283 (59,5)	
Ikke rapporteret	25/369 (6,8)		
BRAF-status – no. (%)			
Mutation	187 (41,3)	194 (42,8)	
Ingen mutation	197 (43,5)	214 (47,2)	
Ikke rapporteret	69 (15,2)	45 (9,9)	
Stratifikation, faktorer for randomisering	Sygdomsstadie – no. (%)		
	IIIA	0	98 (20,6)
	IIIB	163 (36,0)	182 (38,2)
	IIIC	204 (45,0)	196 (41,2)
	IV	82 (18,1)	0
	Kan ikke evalueres/ukendt	4 (1,0)	0
	Metastasesstatus, stadie IV – no. (%)		
	M1a	50/82 (61,0)	51/87 (58,6)
	M1b	12/82 (14,6)	15/87 (17,2)
	M1c	20/82 (24,4)	21/87 (24,1)
	PD-L1-ekspression, tumorceller – no. (%)		
	< 5 %	275 (60,7)	286 (63,1)
	≥ 5 %	152 (33,6)	154 (34,0)
Ikke bestemt/ikke rapporteret	26 (5,7)	13 (2,9)	
Region		Oplyst for begge arme i studiet	
Nordamerika	126 (27,8)	57,7 %	
Europa	267 (58,9)	28,4 %	
Øvrige lande	60 (13,3)	13,9 %	

Table 31: Baseline characteristics for pembrolizumab- and placebo arms in Keynote 054 study [24]

		Pembrolizumab (n = 514)	Placebo (n = 505)
Baseline characteristics	Median age	54 (19-88)	54 (19-83)
	Number of patients < 50 years (%)	193 (37,5)	186 (36,8)
	Number of patients 50 - < 65 years (%)	196 (38,1)	193 (38,2)
	Number of patients ≥ 65 years (%)	125 (24,3)	126 (25,0)
	Sex, men	324 (63,0)	304 (60,2)
	Tumor ulceration, stage III – no. (%)		
	Yes	208 (40,5)	197 (39,0)
	No	230 (44,7)	251 (49,7)
	Not reported	76 (14,8)	57 (11,3)
	Type lymph node, stage III – no. (%)		
Microscopic	187 (36,4)	161 (31,9)	
Macroscopic	327 (63,6)	344 (68,1)	
Stratification factors for randomization	BRAF status – no. (%)		
	Mutation	210 (40,9)	214 (42,4)
	No mutation	233 (45,3)	231 (45,7)
	Other mutation	35 (6,8)	31 (6,1)
	Not reported	36 (7,0)	29 (5,7)
	PD-L1 expression, tumor cells – no. (%)		
	< 1 %	59 (11,5)	57 (11,3)
≥ 1 %	428 (83,3)	425 (84,2)	
Not determined/not reported	27 (5,3)	23 (4,6)	
Stratification factors for randomization	Disease stage – no. (%)		
	IIIA	80 (15,6)	80 (15,8)
	IIIB	237 (46,1)	230 (45,5)
	IIIC with 1-3 positive lymph nodes	95 (18,5)	93 (18,4)
	IIIC with ≥ 4 positive lymph nodes	102 (19,8)	102 (20,2)
	Region		
	North America	38 (7,4)	37 (7,3)
	Europe	341 (66,3)	336 (66,5)
Australia/New Zealand	111 (21,6)	112 (22,2)	
Other countries	24 (4,7)	20 (4,0)	

Tabel 32: Baselinekarakteristika for dabrafenib/trametinib- og placeboarmene for COMBI-AD-studiet [39]

		dabrafenib/trametinib (n = 438)	Placebo (n = 432)
Modermærkeræft baselinekarakteristika	Median alder (år)	50 (18-89)	51 (20-85)
	Køn, mænd	195 (45,0)	193 (45,0)
	Tumor ulceration – no. (%)		
	Ja	179 (41)	177 (41)
	Nej	253 (58)	249 (58)
	Ikke rapporteret	6 (1)	6 (1)
	Antal af positive lymfeknuder – no. (%)		
	1	177 (40)	183 (42)
2 el. 3	158 (36)	150 (35)	
≥ 4	73 (17)	72 (17)	
Ukendt	30 (7)	27 (6)	
Type lymfeknude – no. (%)			
Mikroskopisk	152 (35)	157 (36)	
Makroskopisk	158 (36)	161 (37)	
Ikke rapporteret	128 (29)	114 (26)	
In transit metastase – no. (%)			
Ja	51 (12)	36 (8)	
Nej	387 (88)	395 (91)	
Ikke rapporteret	0	1 (<1)	
Performance status – no. (%)			
0	402 (92)	390 (90)	
1	33 (8)	41 (9)	
Ukendt	3 (1)	1 (<1)	
Stratifikationsfaktorer for randomisering	Sygdomsstadie – no. (%)		
	IIIA	83 (19)	71 (16)
	IIIB	169 (39)	187 (43)
	IIIC	181 (41)	166 (38)
	III uspecificeret	5 (1)	8 (2)
BRAF-status – no. (%)			
V600E	397 (91)	395 (91)	
V600K	41 (9)	37 (9)	

17 Bilag 5: Relative forskelle i de anvendte studier og relative forskelle mellem interventioner ved indirekte sammenligninger

Tabel 33: Klinisk spørgsmål 1 (relative forskelle benyttet i indirekte sammenligninger ved Buchers metode)

Studienavn	Intervention	Komparator	Effekt mål	HR/RR	CI	
CheckMate 238	Nivolumab	ipilimumab	RFS (HR)	0,66	0,54	0,81
			Bivirkninger (RR)	0,5703	0,4711	0,6905
			DMFS (HR)	0,76	0,59	0,98
EORTC 18071	Ipilimumab	Placebo	RFS (HR)	0,76	0,64	0,89
			Bivirkninger (RR)	1,6881	1,4036	2,0301
			DMFS (HR)	0,76	0,64	0,92
Keynote 054	pembrolizumab	Placebo	RFS (HR)	0,56	0,44	0,72
			Bivirkninger (RR)	1,5374	1,2213	1,9353
			DMFS (HR)	0,53	0,37	0,76

Tabel 34: Klinisk spørgsmål 2 (relative forskelle benyttet i indirekte sammenligninger ved Buchers metode)

Studienavn	Intervention	Komparator	Effekt mål	HR/RR	CI	
CheckMate 238	Nivolumab	ipilimumab	RFS (HR)	0,66	0,54	0,81
			Bivirkninger (RR)	0,5703	0,4711	0,6905
			DMFS (HR)	0,76	0,59	0,98
EORTC 18071	Ipilimumab	Placebo	RFS (HR)	0,76	0,64	0,89
			Bivirkninger (RR)	1,6881	1,4036	2,0301
			DMFS (HR)	0,76	0,64	0,92
Keynote 054	Pembrolizumab	Placebo	RFS (HR)	0,56	0,44	0,72
			Bivirkninger (RR)	1,5374	1,2213	1,9353
			DMFS (HR)	0,53	0,37	0,76
COMBI-AD	Dabrafenib/ trametinib	Placebo	RFS (HR)	0,49	0,4	0,59
			Bivirkninger (RR)	2,3655	1,8146	3,0835
			DMFS (HR)	0,51	0,40	0,65

18 Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE

GRADE CheckMate 238-studiet - nivolumab vs. ipilimumab

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Ipilimumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Kritisk
Recurrence Free Survival (1 års rate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Very serious ^c	not serious	none	Se bilag 5				⊕○○○ VERY LOW	Kritisk
Bivirkninger - andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^d	not serious	none	Se bilag 5				⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Helbredsrelateret livskvalitet												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Vigtig
Distant Metastasis Free Survival												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Vigtig

Forkortelser: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

A: data kommer kun fra et studie.

b: antal events blev bedømt af en uafhængig komité, mens HR henviser til investigator assessed events.

c: studiepopulationen indeholder patienter med og uden BRAF-mutation, og opfølgningstiden var kortere end specificeret i protokollen (19,5 måneder hvor protokollen ønskede 3 år).

d: studiepopulationen indeholder patienter med og uden BRAF-mutation.

GRADE Keynote 054-studiet [13] pembrolizumab vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					CRITICAL
Recurrence free survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Very serious ^b	not serious	none	Se bilag 5		⊕○○○		VERYLOW	CRITICAL
Uønskede hændelser grad 3-5												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^c	not serious	none	Se bilag 5		⊕⊕○○		LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					
Distant metastasis free survival												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer:

a. data for pembrolizumab kommer kun fra ét studie.

b. studiepopulationen indeholder patienter med og uden BRAF-mutation, og opfølgningstiden var kortere end specificeret i protokollen (19,5 måneder hvor protokollen ønskede 3 år).

c. studiepopulationen indeholder patienter med og uden BRAF-mutation. Ansøger har indsendt data på grad 3-5 uønskede hændelser modsat protokollen med grad 3-4 uønskede hændelser.

GRADE EORTC-18071-studiet [9] ipilimumab vs. placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Kritisk
Recurrence Free Survival (3-årsrate) ^b												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious	not serious	none	Se bilag 5				⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Bivirkninger - andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^c	not serious	none	Se bilag 5				⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Helbredsrelateret livskvalitet												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Vigtig
Distant Metastasis Free Survival												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					Vigtig

Forkortelser: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

A: der indgår kun et studie

B: studiepopulationen indeholder patienter med og uden BRAF-mutation

GRADE COMBI-AD-studiet [18] dabrafenib/trametinib vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	dabrafenib in combination with trametinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
OS-rate 3 år												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					CRITICAL
RFS 3-årsrate (assessed with: RFS)												
1	randomised trials	Serious ^a	serious ^a	serious	not serious	none	Se bilag 5		⊕⊕⊕○ MODERATE			CRITICAL
Uønskede hændelser grad 3-4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	Se bilag 5		⊕⊕⊕○ MODERATE			CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					IMPORTANT
DMFS-rate ved 3 år												
1	randomised trials	not serious					Evidensens kvalitet vurderes ikke for dette effektmål, da det eksisterende datagrundlag ikke tillader en kvantitativ vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne i det kliniske spørgsmål					IMPORTANT

Forklaringer for nedgradering:
a. data kommer kun fra ét studie

Cochrane Risk of Bias CheckMate 238-studiet

Risk of bias – CheckMate 238	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IV), metastasestatus, PD-L1-ekspression samt region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention to treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Cochrane Risk of Bias Keynote 054-studiet

Risk of bias – Keynote 054	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC \geq 4 lymfeknuder) og region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system) hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention to treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Cochrane Risk of Bias EORCT 18071-studiet

Risk of bias – EORTC 18071/CA184029	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC \geq 4 lymfeknuder) og efter region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system) hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Det lokale sygehusapotek, der håndterede medicinen, var ikke blindet for randomisering.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blinde.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blinde.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i "intention to treat-population" og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Cochrane Risk of Bias COMBI-AD-studiet

Risk of bias – COMBI-AD	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC), og BRAF-mutationsstatus (V600E eller V600K).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention to treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Forskellen i OS er vurderet i en defineret interimanalyse, hvor kravet til signifikans i henhold til protokollen var en tosidet p-værdi på 0,000019. Interimanalysen af OS viste en p-værdi på 0,0006.