

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling til modermærkekræft giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Tafinlar og Mekinist i kombination
Generisk navn	dabrafenib og trametinib
Firma	Novartis Healthcare A/S
ATC-kode	Dabrafenib: L01XE23 Trametinib: L01XE25
Virkningsmekanisme	Dabrafenib: en reversibel RAF-kinasehæmmer Trametinib: en selektiv MEK1- og MEK2-hæmmer
Administration/dosis	Dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt, administreret som tabletbehandling. Trametinib 2 mg 1 gang dagligt, administreret som tabletbehandling. Behandlingsvarighed er frem til recidiv eller ophør grundet bivirkninger med en maksimal behandlingsvarighed på 12 måneder.
EMA-indikation	Dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III-melanom med BRAF V600-mutation efter komplet resektion.
Godkendelsesdato	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	29182
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 12

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsesetid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsesetid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AR:	<i>Adverse reaction</i>
CI:	<i>Confidence interval (konfidensinterval)</i>
CLND:	<i>Complete lymph node dissections</i>
DMFS:	<i>Distant metastasis free survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQOL:	<i>Health-related quality of life</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MSLT-2:	<i>Melanoma sentinel lymph node trial-2</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PET-scanning:	<i>Positron emission tomography-computed tomography</i>
PRO:	<i>Patient reported outcomes</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	<i>Randomized clinical trials</i>
RFS:	<i>Recurrence free survival</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
SN:	<i>Sentinel node (skildvagtlymfeknude)</i>

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning.....	6
5	Databehandling.....	7
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	14
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	14
7	Andre overvejelser.....	15
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	16
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	16
11	Referencer.....	17
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	20
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	20
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib	21

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende melanom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om dabrafenib i kombination med trametinib anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd i Danmark. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1].

Stadieinddeling

Stadieinddeling af modermærkekræft baseres på TNM-klassifikationen: Tumor, Node (lymfeknude) og Metastase. Parametrene siger noget om, hvor fremskreden den primære tumor er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og fjernmetastaser (M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlig spredning til indre organer) [2,3].

Den primære kirurgiske behandling af modermærkekræft er under forandring i forhold til rømning af alle lymfeknuder (Complete Lymph Node Dissections, CLND). Studier har vist, at lymfeknuderømning ikke bidrager til forlænget overlevelse, men til gengæld er der vist en negativ sammenhæng mellem patienternes livskvalitet og lymfeknuderømning [4–6]. I Danmark foretager man derfor ikke længere rutinemæssig lymfeknuderømning ved spredning til drænerende lymfeknude/r (skildvagtslymfeknuder/sentinel nodes (SN)) fra 2018 [7]. SN-biopsi udføres rutinemæssigt hos patienter med en højrisiko primærtumor.

De kliniske studier, som dokumenterer effekten af adjuverende behandling, baserer sig på patientmaterialer, hvor der er foretaget lymfeknuderømning efter fund af spredning til SN. Der er således aktuelt en diskrepans mellem klinisk praksis og den stadieinddeling, patienter er inkluderet ud fra.

Prognose

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [7]. Internationale tal for 5-års- og 10-årsoverlevelsen er for hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 % [3]. Prognosen er bedre, hvis der kun er spredning til huden eller til lymfeknuder fjernt fra tumorstedet (M1a) sammenlignet med spredning til indre organer (M1b, M1c eller M1d) [1].

Patienter, der er opereret for stadium III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger af, hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknuder (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse og ulceration (sårdannelse) i modermærket også prognostisk betydning [1].

Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud i Danmark om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi). I USA er ipilimumab godkendt som adjuverende behandling til modermærkekræft.

Ved komplet resektion menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN-biopsi og/eller ved excision af klinisk erkendelige metastaser.

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016 blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III modermærkekræft [1,8]. Fagudvalget estimerer, at 200-230 patienter årligt vil være kandidater til adjuverende behandling af resektabel stadie III modermærkekræft.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Dabrafenib er en reversibel selektiv inhibitor af RAF-kinase. Prækliniske data viser, at dabrafenib hæmmer mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK) pathway hos BRAF V600E-muterede melanomceller.

BRAF-genet koder for B-Raf-proteinet, som er en serin/threonin proteinkinase, der aktiverer mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen. Omkring 50 % af alle modermærkekræftpatienter har aktiverende BRAF-mutationer, som resulterer i konstitutiv aktivering af MAPK-signalvejen. Mutationen er forbundet med øget celleproliferation og dermed tumorvækst. Mutationsundersøgelsen foretages på nuværende tidspunkt rutinemæssigt hos patienter med metastaser (regionalt eller fjernmetastaser) [9].

Trametinib er en reversibel selektiv inhibitor af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogenaktiveret protein (MAP).

Dabrafenib i kombination med trametinib (herefter dabrafenib/trametinib) er allerede indiceret til BRAF V600-mutationspositiv ikkeoperabelt eller metastatisk melanom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt en udvidelse af indikationen af dabrafenib/trametinib, så den også omfatter adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III-melanom med BRAF V600-mutation efter komplet resektion.

Dabrafenib i kombination med trametinib gives som tabletbehandling i en dosis a 150 mg 2 gange dagligt og 2 mg én gang dagligt.

Behandlingsvarighed er frem til recidiv eller ophør grundet bivirkninger med en maksimal behandlingsvarighed på 12 måneder.

Fagudvalget vurderer, at omkring 100-115 patienter med BRAF-mutation årligt vil være kandidater til dabrafenib/trametinib som adjuverende behandling.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 3. juli 2018. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende modermærkekræft efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev godkendt den 20. september 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning af dabrafenib/trametinib og placebo, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikation af en publikation fra et randomiseret dobbeltblindet fase III klinisk studie (RCT), kaldet COMBI-AD [10], som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studiet kunne således bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen. Studiet sammenligner dabrafenib i kombination med trametinib med placebo i et head-to-head-studie. I tillæg til hovedpublikationen er der identificeret tre abstracts i forlængelse af COMBI-AD på henholdsvis livskvalitet, bivirkninger og resultater set i lyset af ny AJCC-klassifikation [11–13]. Desuden refererer ansøger til EPAR'en [14].

Dabrafenib/trametinib

COMBI-AD-studiet: Long GV et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823 [10].

COMBI-AD-studiet, abstract: Schadendorf D. et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. *JCO* 2018 [12].

COMBI-AD-studiet, abstract: Atkinson VG et al. Adverse events (AEs) over time in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (D + T) or placebo (pbo) in the COMBI-AD trial, ESMO 2018, *Annals of Oncology* 2018 [11].

COMBI-AD-studiet, abstract: Larkin JMG et al. Dabrafenib plus trametinib (D + T) as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on AJCC 8 classification, *ASCO* 2018 [13].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Direkte sammenligning

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en direkte sammenligning mellem dabrafenib/trametinib og placebo med udgangspunkt i de relative værdier fra primærstudiet. De relative forskelle er derefter brugt til at estimere de absolutte forskelle.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Tidshorisont

Den ønskede tidshorisont blev defineret som henholdsvis 5 år for samlet overlevelse (overall survival (OS)) og tre år for recurrence free survival (RFS) i protokollen. COMBI-AD-studiet og EPAR'en for dabrafenib/trametinib [10,14] viser en median opfølgningstid på 44 måneder for dabrafenib/trametinib-armen og 42 måneder for placeboarmen.

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke indsendt 5-årsdata på overlevelse, da de endnu ikke er tilgængelige. Ansøger har indsendt 3-årsdata. Interimanalysen af samlet overlevelse (OS) er udført med data cut-off den 30. juni 2017. Ved interimanalysen havde 26 % af det prædefinerede antal events fundet sted. Fagudvalget vælger at vurdere den kliniske merværdi for overlevelse på 3-årsdata.
- Den estimerede absolutte effektforskel med konfidensintervaller er for RFS, OS og DMFS beregnet på baggrund af hændelsesraten i placeboarmen og en estimeret relativ risiko ved tre år. Dette er i overensstemmelse med protokollen.
- På baggrund af ansøgers metode for beregning af den estimerede absolutte effektforskel på livskvalitet anbefaler sekretariatet, at sammenligningen foretages narrativt. Fagudvalget udelader derfor den estimerede absolutte effektforskel på livskvalitet i vurderingen af klinisk merværdi.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadie III?

Fagudvalget vurderer, at dabrafenib/trametinib til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadie III giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

COMBI-AD (dabrafenib/trametinib versus placebo) [10]

Studiet er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie. Det er et multicenterstudie (169 onkologiske centre) med patientinklusion fra 26 lande. I alt blev 870 patienter i performance status (PS) 0-1 randomiseret i en 1:1 ratio til dabrafenib/trametinib eller placebo. Patienterne havde inden randomisering fået foretaget komplet kirurgisk resektion af deres modermærkekræft. Resektionen skulle være foretaget indenfor 12 uger før randomisering. Patienterne blev inkluderet fra januar 2013 til december 2014, og opfølgning er fortsat i gang. Behandlingsvarigheden er 1 år. Interventionen er dabrafenib i tablettform, 150 mg to gange dagligt i kombination med tablet trametinib, 2 mg 1 gang dagligt. Patienterne er stratificeret efter BRAF-mutationsstatus (V660E eller V660K) og sygdomsstadie (IIIA, IIIB eller IIIC, jf. AJCC-v. 7). Prædefinerede subgruppeanalyser for RFS omfatter udover BRAF-mutationsstatus og stadie: køn, alder, lymfeknudeinvolvering, ulceration sammenholdt med lymfeknudeinvolvering samt antal af lymfeknudemetastaser.

Studiets primære endepunkt er RFS, defineret som tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjerne metastase) eller død uanset årsag.

Sekundære endepunkter er OS, bivirkninger, distant metastasis free survival (DMFS), freedom from relapse og livskvalitet (health-related quality of life (HRQOL)) [15].

Median opfølgningstid ved data cut-off (april 2018) var på 44 måneder for dabrafenib-/trametinib-armen og 42 måneder for placeboarmen. Alle effektanalyser er udført på intention to treat (ITT)-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (safety population). Relevante baselinekarakteristika ses i tabel 1.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for COMBI-AD-studiet [10]

		dabrafenib/trametinib (n = 438)	Placebo (n = 432)
Modermærkekræft 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)	

Population

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika mellem de to arme er sammenlignelige, samt at patientkarakteristika er i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af dabrafenib/trametinib sammenlignet med placebo baseres på længst mulig opfølgningstid.

Recurrence free survival (RFS) (kritisk)

Tilbagefald måles med effektmålet RFS og defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokal, regional eller fjermetastase) eller død af enhver årsag. Effektmålet blev opgjort som ønsket med en treårs RFS-rate.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: RFS ved tre år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		18,9 %-point [12,9;24,1]*
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse $\leq 0,75$ og risiko $\geq 5\%$ ^a	HR = 0,49 [0,40;0,59]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

^aRisikoen skal være $\geq 5\%$ i mindst én af de sammenlignede grupper.

*Den estimerede absolutte effektforskel er jf. afsnit 5 beregnet på baggrund af eventraten fra placeboarmen og en estimeret relativ risiko ved tre år og ikke ved subtraktion af hændelsesraterne i de to arme.

Den estimerede RFS-rate ved tre år for dabrafenib/trametinib var 59 % sammenlignet med 40 % for placebo. Den estimerede absolutte effektforskel på 18,9 %-point til fordel for dabrafenib/trametinib overstiger dermed den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative forskel indikerer, at dabrafenib/trametinib har en stor klinisk merværdi sammenlignet med placebo vedrørende RFS, idet den øvre konfidensgrænse er $\leq 0,75$.

Fagudvalget vurderer samlet, at dabrafenib/trametinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet RFS-rate ved tre år (moderat evidens kvalitet).

Overall survival (OS) (kritisk)

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. OS ønskes opgjort som OS-rate ved 5 år. Den tilgængelige OS-analyse på dabrafenib/trametinib er gennemført efter tre år. Fagudvalget fastholder, at den mindste klinisk relevante forskel er 5% point selvom data er rapporteret ved tre år.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Ved 5 år: 5 %-point		Ved tre år: 9,0 %-point [4,3;12,5]*
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse $\leq 0,85$	HR = 0,57 [0,42;0,79]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

*Den estimerede absolutte effektforskel er jf. afsnit 5 beregnet på baggrund af eventraten fra placeboarmen og en estimeret relativ risiko ved tre år og ikke ved subtraktion af hændelsesraterne i de to arme.

Efter tre år var 13,7 % (60/438) af patienterne i behandlingsarmen døde sammenlignet med 21,5 % (93/432) i placeboarmen. Den estimerede absolutte effektforskel på 9,0 %-point til fordel for dabrafenib/trametinib overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den relative forskel indikerer, at dabrafenib/trametinib har en stor klinisk merværdi sammenlignet med placebo vedrørende OS, idet den øvre konfidensgrænse er $\leq 0,85$.

Fagudvalget vurderer samlet, at dabrafenib/trametinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet OS-rate ved tre år (meget lav evidens kvalitet).

Bivirkninger (kritisk)

Ud over en kvalitativ vurdering af bivirkninger ved dabrafenib/trametinib ønskes bivirkninger også opgjort som andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, samt andel af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser. Data opgøres først separat for de to måleenheder, og til sidst foretages en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Uønskede hændelser grad 3-4

Dataanalysen er foretaget på safety-populationerne (435 patienter i dabrafenib-/trametinib-armen og 432 patienter i placeboarmen). Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser.

Table 4. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		27,3 %-point [17,8;39,4]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse $\geq 1,0$	RR = 2,93 [2,26;3,79]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

41 % af patienterne, der modtog dabrafenib/trametinib, oplevede grad 3-4 uønskede hændelser sammenlignet med 14 % af patienterne, der modtog placebo. Den absolutte forskel på 27,3 %-point til fordel for placebo ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point. Der er stor usikkerhed forbundet med den absolutte effektforskel, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval. Konfidensintervallet krydser den mindste klinisk relevante forskel i en negativ retning. Den relative effektforskel indikerer, at dabrafenib/trametinib har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo, da både øvre og nedre grænse af konfidensintervallet $\geq 1,0$.

Samlet vurderer fagudvalget, at dabrafenib/trametinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår grad 3- uønskede hændelser (moderat evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte effektforskel indikerer ingen klinisk merværdi.

Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

Dataanalysen er foretaget på safety-populationen. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser.

Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 %-point		23,4 %-point [11,9;44,0]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse $\geq 1,0$	RR = 9,43 [5,28;16,85]
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser var på 26 % hos patienter, der modtog dabrafenib/trametinib sammenlignet med 3 % af patienterne, der modtog placebo. Den absolutte forskel på 23,4 %-point til fordel for placebo ligger over den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point (fagudvalgets prædefinerede accept af bivirkninger) og indikerer negativ klinisk merværdi. Den relative effektforskelle indikerer, at dabrafenib/trametinib har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo, idet både den øvre og nedre konfidensgrænse for RR er $> 1,0$.

Samlet vurderer fagudvalget, at dabrafenib/trametinib har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (lav evidenskvalitet).

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger med fokus på lægemiddelrelaterede bivirkninger

Generelt var bivirkningsprofilen fra COMBI-AD-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Ingen nye og uventede bivirkninger blev registreret. Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald i dabrafenib-/trametinib-armen.

Der refereres til EPAR'en for dabrafenib/trametinib for detaljeret beskrivelse af bivirkninger [14].

Fagudvalget har med udgangspunkt i EPAR'en for dabrafenib/trametinib vurderet bivirkningsprofilen for dabrafenib/trametinib kvalitativt som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger [14].

Udspecificerede lægemiddelrelaterede hændelser af grad 3-4 for dabrafenib/trametinib med en frekvens hos ≥ 1 % af patienterne:

- Neutropeni, inklusive febril neutropeni, blev rapporteret hos 5 % af patienterne.
- Feber, inklusive hyperpyreksi, blev rapporteret hos 5 % af patienterne.
- Træthed, inklusive asteni (muskelsvaghed), blev rapporteret hos 5 % af patienterne.
- Forhøjelse af de biokemiske leverparametre ALAT og ASAT blev rapporteret hos hhv. 4 % og 4 % af patienterne.

De nyeste safety-data med eksponeringsjusterede rater for AE's viser overordnet, at hændelserne svinder over tid, når man ser på tremånedersintervaller [11]. Det er dog uvist, om der er foretaget dosisjusteringer.

En serious adverse event (SAE), der blev rapporteret, var en nedsat LVEF (left ventricle ejection fraction) hos 5 patienter (≥ 1 %). Dette er en kendt SAE fra metastatisk behandling, hvor man ved, at de fleste patienter med nedsat hjertepumpefunktion restituerer ved behandlingsophør. Fagudvalget bemærker, at man ikke kender risikoen for langtidsfølgerne af en påvirkning af hjertets pumpefunktion.

Desuden bør det nævnes, at behandling med dabrafenib medfører en øget risiko for udvikling af sekundære maligne sygdomme. Det drejer sig primært om kutane planocellulære karcinomer, men også en øget risiko for at udvikle et nyt melanom. Risikoen er mindsket markant ved at kombinere en BRAF-hæmmer med en MEK-hæmmer [14].

Ved den kvalitative gennemgang lægger fagudvalget vægt på, at hovedparten af bivirkningerne er klinisk håndterbare. Fagudvalget bemærker, at man generelt ikke kender omfanget og reversibiliteten af bivirkninger på langt sigt.

Samlet konklusion, bivirkninger

Fagudvalget anerkender, at dabrafenib/trametinib har flere lægemiddelrelaterede bivirkninger end placebo, men fremhæver at bivirkningerne er acceptable, kendte og håndterbare i klinisk praksis.

Frekvensen af behandlingsophør i COMBI-AD-studiet (26 %) er højere end tidligere set ved studier til metastaserende sygdom (12 %) (tabel 43 i EPAR + COMBI-AD ref). 62 % af de patienter, der ophørte med behandling i interventionsarmen i COMBI-AD-studiet skyldtes grad 1-2 AE's og 38 % grad 3-4 bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at denne større forekomst af behandlingsophør i COMBI-AD-studiet, særligt ved grad 1-2 AE's, er et udtryk for større forsigtighed hos behandlere og lavere tolerance for at fortsætte behandling hos patienter i adjuverende behandling sammenlignet med patienter med metastaserende sygdom. Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt vægt på, at behandlingsophør pga. uønskede hændelser vil forventes at forekomme sjældnere i klinisk praksis, sammenlignet med det placebokontrollerede kliniske studie, når man nu ved, at der er effekt af behandlingen.

På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at samlet for effektmålet bivirkninger har dabrafenib/trametinib **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet), se tabel 6.

Tabel 6. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Moderat
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Negativ	Lav
Samlet vurdering		Ingen	Lav

Livskvalitet (vigtig)

Som nævnt i afsnit 5, har ansøger valgt at beregne den absolutte effektforskel vedr. livskvalitet på en uhensigtsmæssig måde. Derfor foretages sammenligningen narrativt.

Spørgeskemaet EQ-5D er anvendt i COMBI-AD til at belyse patienternes livskvalitet. Der var ingen forskel mellem intervention og placebo, hverken ved baseline eller efter endt behandling. 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 dabrafenib/trametinib [12,14].

På baggrund af den narrative gennemgang vurderer fagudvalget, at dabrafenib/trametinib tilbyder **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo målt med EQ-5D VAS-skala for effektmålet livskvalitet (lav evidenskvalitet).

Distance Metastasis Free Survival (DMFS) (vigtig)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Effektmålet blev opgjort som ønsket med en treårs DMFS-rate.

Table 7. Vurdering af klinisk merværdi: DMFS ved tre år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	7 %-point		14,0 %-point [8,3;18,9]*
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse $\leq 0,75$ og risiko $\geq 5\%$ ^a	HR = 0,53 [0,42; 0,67]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

^aRisikoen skal være $\geq 5\%$ i mindst én af de sammenlignede grupper.

*Den estimerede absolutte effektforskel er jf. afsnit 5 beregnet på baggrund af eventraten fra placeboarmen og en estimeret relativ risiko ved tre år og ikke ved subtraktion af hændelsesraterne i de to arme.

Den estimerede DMFS-rate ved tre år for dabrafenib/trametinib var 71 % sammenlignet med 53 % for placebo. Den estimerede absolutte effektforskel på 14,0 %-point til fordel for dabrafenib/trametinib overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 7 %-point. Den relative effektforskel indikerer, at dabrafenib/trametinib har en stor klinisk merværdi vedrørende DMFS sammenlignet med placebo, idet den øvre konfidensgrænse er $\leq 0,75$.

Fagudvalget vurderer samlet, at dabrafenib/trametinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet DMFS-rate ved tre år (moderat evidens kvalitet).

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for datagrundlaget, der anvendes i denne vurdering af den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib sammenlignet med placebo til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III, er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens (der foreligger kun ét studie), manglende femårsoverlevelsesdata, brede konfidensintervaller samt manglende datagrundlag for livskvalitet.

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III sammenlignet med placebo (meget lav evidens kvalitet).

Nedenstående tabel viser delkonklusioner pr. effektmål til brug for den samlede vurdering af klinisk merværdi af dabrafenib/trametinib sammenlignet med placebo.

Table 8. Oversigt over merværdi og evidens kvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
RFS	Kritisk	Stor	Moderat
OS ved tre år	Kritisk	Stor	Meget lav
Bivirkninger: - AE's grad 3-4 - Behandlingsophør som følge af bivirkning	Kritisk	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
DMFS	Vigtig	Stor	Moderat
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib/trametinib har fagudvalget lagt vægt på:

- Der ses forbedret OS (tre år), RFS og DMFS, bekræftet i en opgørelse publiceret 2018 med uændrede HR [16]. Evalueringen af OS er baseret på data med en kort opfølgningstid og er således forbundet med usikkerhed på nuværende tidspunkt. Fagudvalget foreslår, at vurderingen af den kliniske merværdi af dabrafenib/trametinib til adjuverende behandling revurderes, når der foreligger 5-årsdata (forventet i 2022).
- Fagudvalget udtrykker bekymring for langtidseffekten, da effektforskellen på RFS ser ud til at aftage over tid (fra 32% år et, over 23% år to, til 19% år tre). Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Man ser ikke samme aftagende effekt over tid ved immunterapi.
- Der ses håndterbare uønskede hændelser og behandlingsrelaterede bivirkninger med frekvens og sværhedsgrad som ved behandling af metastatisk sygdom. Man kender dog ikke omfanget og reversibiliteten af bivirkninger på langt sigt.
- Der ses ingen behandlingsrelaterede dødsfald.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at ved adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib vil klinisk praksis skulle ændres, da BRAF V600-mutationsundersøgelsen skal indføres i denne patientpopulation.

Såfremt Medicinrådet anbefaler dabrafenib/trametinib til mulig standardbehandling, vil alle patienter, der er opereret efter den 27. august 2018 (dato for positive opinion ved EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) være potentielle kandidater til adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib. Fagudvalget foreslår, at det videnskabelige selskab (Dansk Melanom Gruppe, DMG) følger op på de praktiske implikationer af dette.

I EMAs vurdering er dabrafenib/trametinib godkendt til alle stadium III-resecerede patienter, til trods for at en subgruppe af stadie IIIA-patienter (ifølge tidligere klassificering AJCC 7th edition) uden lymfeknudemetastaser ≥ 1 mm ikke er en del af datagrundlaget. Såfremt Medicinrådet anbefaler dabrafenib/trametinib som mulig standardbehandling, foreslår fagudvalget, at alle stadium III-resecerede patienter omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, og at der lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger, før behandling igangsættes.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling til modermærkekræft giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling til modermærkekræft giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
RFS	Kritisk	Stor	Moderat
OS ved tre år	Kritisk	Stor	Meget lav
Bivirkninger: - AE's grad 3-4 - Behandlingsophør som følge af bivirkning	Kritisk	Negativ	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
DMFS	Vigtig	Stor	Moderat
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

Medicinrådet fastholder fagudvalgets samlede kategorisering.

Rådet ønsker at fremhæve:

- vurderingen af bivirkninger bør kategoriseres som negativ på baggrund af data på behandlingsophør
- bekymring for at langtidseffekten på RFS ser ud til at aftage over tid
- OS data er baseret på en interimanalyse og er forbundet med usikkerhed på nuværende tidspunkt. 5-årsdata forventes i 2022
- der er planlagt en behandlingsvejledning, som vil sammenligne lægemidler indenfor immunterapi og targeteret behandling til adjuverende behandling af modermærkekræft .

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen behandlingsvejledning for adjuverende behandling af resektabel modermærkekræft. Fagudvalget er bekendt med, at Medicinrådet har besluttet, at der skal udarbejdes en behandlingsvejledning i 2019.

11 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. American Cancer Society. Melanoma of the Skin Staging. 2009.
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 26. marts 2018];67(6):472–92. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
4. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 9. maj 2018];376(23):2211–22. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613210>
5. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757–67.
6. Gjørup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer*. 2017;85(2017):122–32.
7. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
8. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol* [internet]. 2016;8:543–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822097>
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
10. 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. 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.
12. Schadendorf D. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. I: ASCO 2018.
13. Larkin J. Dabrafenib plus trametinib (D + T) as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on AJCC 8 classification. I: ASCO 2018.
14. European Medical Agency (EMA). Assessment report: trametinib plus dabrafenib. 2018;44(February).
15. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-l. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(13):1389–98.

Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433819>

16. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà 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. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;JCO.18.01219. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01219>

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernmærkekræft

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

Formand	Indstillet af
Marco Donia 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 da regionen ikke har specialet</i>	Region Sjælland
<i>Afventer udpeging</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpeging</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius (informationsspecialist) Jan Odgaard Jensen (biostatistik)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

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.

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	dabrafenib in combination with trametinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
RFS 3-årsrate (assessed with: RFS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	163/438 (37,2 %)	247/432 (57,2 %)	HR 0,49 (0,40 to 0,59)	18,9 %-point (12,9;24,1)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS-rate 3 år												
1	randomised trials	Serious ^a	serious ^a	serious ^b	not serious	none	60/438 (13,7 %)	93/432 (21,5 %)	HR 0,57 (0,42 to 0,79)	9,0 %-point (4,3;12,5)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Uønskede hændelser grad 3-4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	180/435 (41,4 %)	61/432 (14,1 %)	RR 2,93 (2,26 to 3,79)	27,3 %-point (17,8;39,4)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	114/435 (26,2 %)	12/432 (2,8 %)	RR 9,43 (5,28 to 16,85)	-23,4 %-point (11,9;44,0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	Narrativ syntese				⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
DMFS-rate ved 3 år												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	110/438 (25,1 %)	152/432 (35,2 %)	HR 0,53 (0,42 to 0,67)	14,0 %-point (8,3;18,9)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Forklaringer for nedgradering:

- a. data kommer kun fra ét studie
- b. nedgraderes pga. manglende femårs OS-data
- c. nedgraderes pga. et bredt konfidensinterval
- d. nedgraderes pga. manglende datagrundlag
- e. nedgraderes pga. en uklar risk of bias for OS