

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende dabrafenib i kombination med trametinib som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Tafinlar og Mekinist i kombination
Generisk navn	Dabrafenib og trametinib i kombination
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	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	33766
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

**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.

## Indhold

1	Medicinrådets anbefaling .....	4
2	Introduktion .....	4
2.1	Om indikationen .....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	7
8	Bilag .....	8

## 1 Medicinerådets anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** dabrafenib i kombination med trametinib som mulig standardbehandling til patienter med komplet reseceret modernærkekræft stadium III med BRAF V600-mutation. Medicinerådet vurderer dog, at dabrafenib i kombination med trametinib kan overvejes til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi.

Medicinerådet noterer sig, at der kommer 5-års overlevelsesdata i 2022, hvor Medicinerådet vil tage sagen op igen.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

*Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib til patienter med komplet reseceret modernærkekræft stadie III?*

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

Modernærkekræft opstår i melanocytter i modernærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Prognosen for modernærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. Internationale tal for 5-års- og 10-årsoverlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 %.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinerådets vurdering af klinisk merværdi for dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modernærkekræft”, bilag 4.

### 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinerådets vurdering

Den endelige ansøgning fra Novartis blev modtaget den 20. september 2018 (se bilag 5). Ansøgningen blev valideret af Medicinerådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 6).

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 12. december 2018 er 11 uger og 6 dage.

## 3 Medicinerådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

Vurderingen er truffet på baggrund af vægtningen af bivirkninger og en bekymring for langtidseffekten. Overlevelsesdata er baseret på en interimanalyse og er forbundet med usikkerhed på nuværende tidspunkt, hvorfor Rådet har noteret sig, at der kommer 5-årsdata, som forventes i 2022.

Da protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi af dabrafenib/trametinib blev udarbejdet, var der i Danmark ikke godkendt adjuverende behandling af modernærkekræft. Dette ændrede sig på Medicinerådets møde i november 2018, hvor nivolumab blev anbefalet. Selvom den kliniske merværdi af nivolumab er lille,

og den kliniske merværdi af dabrafenib/trametinib er vigtig, foretrækker fagudvalget nivolumab. Præferencen bunder i den forventede, men endnu ikke dokumenterede, bedre effekt på langt sigt ved brug af immunterapi. Ved behandling af metastatisk sygdom er der konstateret et plateau med stabil overlevelse efter cirka tre år. Det samme billede ses på RFS kurver i den adjuverende behandling, hvor adskillelsen mellem de to kurver øges med tiden. For den targeterede behandling ser kurverne ud til at have stabil eller aftagende afstand.

Fagudvalget estimerer derfor, at dabrafenib/trametinib reelt vil være et behandlingsalternativ til de ca. 5 patienter årligt, der har en relativ kontraindikation til immunterapi.

## 4 Høring

Novartis har den 20. november 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

## 5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med dabrafenib/trametinib er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation (placebo). Meromkostningerne drives primært af prisen for dabrafenib/trametinib.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på et forventet antal kandidater til adjuverende behandling med dabrafenib, som har som udgangspunkt, at der frem til Medicinrådets møde i november 2018 ikke var godkendt behandling til indikationen i Danmark.

Amgros' vurdering af meromkostninger og budgetkonsekvenser går alene på adjuverende behandling og tager derfor ikke stilling til de omkostninger eller afledte besparelser, der vil ses efterfølgende.

Amgros' analyse, baseret på AIP-priser, estimerer, at dabrafenib/trametinib er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. 785.000 kr. pr. patient pr. år og at budgetkonsekvenserne ved anbefaling til hele populationen er på ca. 40 millioner kr. årligt.

I modsætning til Amgros har ansøger i sin økonomiske analyse estimeret afledte besparelser ved efterfølgende behandling af de patienter, der oplever recidiv af sygdommen. Ansøgers vurderinger er ikke godkendt eller verificeret af Medicinrådet. Ansøgers analyse, baseret på AIP-priser, estimerer, at dabrafenib/trametinib er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. 510.000 kr. pr. patient pr. år og at budgetkonsekvenserne er på ca. 25 millioner kr. årligt.

Medicinrådet vurderer, at de to analyser repræsenterer hver sin ende af et spektrum, hvori de reelle omkostninger ligger, når man betragter hele populationen.

Der er indgået en pris aftale med ansøger. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriserne (SAIP) reduceres meromkostningerne, men de er stadig høje. Amgros' vurdering er, at meromkostningerne ikke er acceptable i forhold den kliniske merværdi (vigtig).

Medicinrådet vurderer, at meromkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som dabrafenib/trametinib tilbyder.

Beslutningsgrundlaget samt den sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernmærkekræft

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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
<i>Afventer udpegning</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Kan ikke udpege</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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulf Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

## 8 Bilag

### Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft, vers. 1
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft, vers. 1.1



## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' vurdering af dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist) (herefter TAF+MEK) som mulig standardbehandling til voksne patienter med adjuverende modermærkekræft. Vurderingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	12-12-2018
Firma	Novartis (ansøger)
Lægemiddel	Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist)
Indikation	Adjuverende behandling af komplet reseceret stadie III modermærkekræft

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for TAF+MEK ved adjuverende behandling af komplet reseceret stadie III modermærkekræft.

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at TAF+MEK giver **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet observation som adjuverende behandling til voksne patienter med modermærkekræft.

Behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation som adjuverende behandling til voksne patienter med modermærkekræft. Meromkostningerne drives primært af prisen på TAF+MEK.

Med den nuværende SAIP på TAF+MEK vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

TAF+MEK er allerede inkluderet i et udbud gennem Amgros til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for TAF+MEK.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Adjuverende behandling af voksne patienter med komplet reseceret stadie III modermærkekræft	Observation	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for TAF+MEK. Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig høje. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

I denne konkrete sag har Medicinrådet udelukkende vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke efterfølgende behandlingslinjer. Derfor kan Amgros også kun vurdere meromkostninger forbundet med adjuverende behandling, og ikke efterfølgende behandlingslinjer. Der pågår en generel dialog om vurdering af adjuverende behandlinger. Ansøger har i deres analyse inkluderet efterfølgende behandlingslinjer, der potentielt kan resultere i besparelser i efterfølgende behandling.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostninger ved behandling med TAF+MEK sammenlignet med observation for patienter med adjuverende modermærkekræft.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

	TAF+MEK	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	745.528	0	<b>745.528</b>
Hospitalsomkostninger	55.003	23.487	<b>31.516</b>
Patientomkostninger	14.655	7.298	<b>7.357</b>
<b>Totale omkostninger</b>	<b>815.187</b>	<b>30.785</b>	<b>784.402</b>

### *Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)*

Amgros vurderer, at anbefaling af TAF+MEK som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 40 mio. DKK per år.

### **Kontraktforhold**

Da der er tale om en indikationsudvidelse, indgår TAF+MEK i rekommandationen for metastatisk malignt melanom og Amgros har allerede en aftale på produkterne. Aftalerne udløber d. 31.03.2019. Der vil snarest blive publiceret et nyt udbud, som vil have kontraktstart d. 01.04.2019.

---

# DABRAFENIB (TAFINLAR) I KOMBINATION MED TRAMETINIB (MEKINIST)

---

ADJUVERENDE BEHANDLING AF MODERMÆRKEKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist) (TAF+MEK) er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. Cirka 75-100 patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med TAF+MEK til voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. I analysen sammenlignes behandling med TAF+MEK med observation.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af TAF+MEK sammenlignet med observation.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for TAF+MEK:

- Ca. 785.000 DKK per patient for patienter i adjuverende behandling for modermærkekræft

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling vil være ca. 40 mio. DKK per år, når budgetkonsekvenserne når et stabilt niveau. Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at TAF+MEK er forbundet med lavere budgetkonsekvenser grundet potentielle besparelser i efterfølgende behandling.

## Konklusion

Amgros vurderer, at behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Meromkostningerne drives primært af prisen på TAF+MEK.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
TAF+MEK	Tafinlar + Mekinist
DMG	Dansk Modermærke gruppe
BRAF	BRAF genet
AJCC	American Joint Committee on Cancer (AJCC)
RFS	Recurrence free survival
PFS	Progression free survival
MEK	Mitogen-activated protein kinase
TLV	Tandvårds- og lækemedelsförmånsverket

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med dabrafenib i kombination med trametinib	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>7</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	11

---

<b>3 Resultater</b>	<b>11</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>13</b>
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	13
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	14

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>14</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>15</b>
---------------------	-----------

## LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Tafinlar og Mekinist
Generisk navn:	Dabrafenib og trametinib
Indikation:	Dabrafenib i kombination med trametinib er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med en BRAF V600-mutation efter komplet resektion.
ATC-kode:	L01XE23 og L01XE25

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-09-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	20-09-2018
Endelig rapport færdig:	15-11-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	56 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Mark Friborg Lianna Christiansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>



# 1 BAGGRUND

Dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist), herefter TAF+MEK, er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion. Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) og har den 10.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med TAF+MEK med observation.

## 1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark. Ifølge Dansk Modermærkekræft 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)

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. Internationale tal for 5 års- og 10 års overlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 %. 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 stadie III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse, og ulceration (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning.

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadie III og stadie IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation. Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).(1)

## 1.3 Behandling med dabrafenib i kombination med trametinib

### Indikation

TAF+MEK er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion.

TAF+MEK har i forvejen følgende indikationer:

- BRAFV600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk melanom

### Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en reversibel selektiv inhibitor af RAF kinase. Prækliniske data viser, at dabrafenib hæmmer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) pathway hos BRAF V600E muterede melanom celler. Trametinib er en reversibel selektiv inhibitor af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogen aktiveret protein (MAP).

## Dosering

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- Dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt, administreret som oral tablet behandling
- Trametinib 2 mg 1 gang dagligt, administreret som oral tablet behandling

Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som ingen farmakologisk behandling: Observation.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med TAF+MEK sammenlignet med observation for følgende populationer(1):

- Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc eller IIId jf. AJCC version 8

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes adjuverende behandling med TAF+MEK med observation til voksne patienter med stadie III modermærkekræft med BRAF V600 mutation efter komplet resektion.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved adjuverende behandling med TAF+MEK sammenlignet med observation, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population samt efterfølgende behandling ved tilbagefald.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med TAF+MEK eller til observation, hvorefter de overgår til relapse-free survival (RFS). Ved sygdomstilbagefald opstartes efterfølgende behandling.

Ansøger har benyttet den gennemsnitlige kumulative behandlingsdosis fra COMBI-AD studiet(2) til at estimere behandlingsslængden af adjuverende behandling. Det er antaget, at den kumulative behandlingsdosis inkluderer adhærens, behandlingsstop og eventuelle dosisjusteringer.

En andel af resekerede patienter vil, uanset adjuverende behandling, opleve sygdomstilbagefald. Ansøger har benyttet RFS resultater fra COMBI-AD studiet til at estimere andelen af patienter, der oplever sygdomstilbagefald i begge grupper. Ansøger antager, at patienter, der oplever tilbagefald i deres sygdom vil blive behandlet med de behandlingsalternativer, der er blevet observeret i COMBI-AD studiet. Følgende efterfølgende behandlingsalternativer er inkluderet: TAF+MEK, dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, samt operation, stråleterapi og kemoterapi. Fordelingen af patienter på de forskellige efterfølgende behandlingsalternativer er estimeret på baggrund af fordelingen observeret i COMBI-AD studiet.(2)

Ansøger antager, at behandlingsslængden for efterfølgende behandling med TAF+MEK efter adjuverende behandling med TAF+MEK er kortere end for patienter, der har været under observation. Behandlingsslængden er

estimeret på baggrund af progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter, der reintroduces til targeteret behandling efter sygdomstilbagefald(3). Den mediane PFS i denne patientgruppe var 4,9 måneder. Ansøger udregner en ratio på baggrund af denne PFS med den mediane PFS på 12,1 måneder observeret i det pivotale fase III studie for TAF+MEK i stadie III metastatiske patienter. Denne ratio (4,9/12,1), samt den estimerede behandlingstid for TAF+MEK til behandling af metastatisk modermærkekræft (PFS = 14,6 måneder), blev derefter brugt til at udregne den estimerede behandlingstid for TAF+MEK til adjuverende behandling af modermærkekræft på 5,9 måneder ( $14,6 * 4,9/12,1 = 5,9$ ).

For de resterende behandlingsalternativer til efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald har ansøger benyttet estimater fra bl.a. finske forbrugsdata og svenske vurderinger fra TLV. Behandlingstidene for efterfølgende behandling er ens for både TAF+MEK og observation.

### **Amgros' vurdering**

Ansøger har estimeret behandlingstid for efterfølgende TAF+MEK og dabrafenib monoterapi behandling baseret på forbrugsopgørelser for tidligere indikationer fra Sverige og Finland. Det er tvivlsomt om disse følger dansk klinisk praksis, og kan anvendes som estimat for gennemsnitlig behandlingstid. Desuden benytter ansøger behandlingstidene for metastatisk modermærkekræft og antager, at disse kan benyttes ved sygdomstilbagefald, uanset om patienterne er blevet adjuverende behandlet med TAF+MEK eller har været under observation. Det er tvivlsomt, at prognoserne for efterfølgende behandlingstilvalg vil være ens for både TAF+MEK og observation.

Fordelingen af efterfølgende behandling er baseret på studiedata, og er ikke retvisende for dansk klinisk praksis og gældende behandlingstilvalg fra RADS(4). Behandlingen på terapiområdet har ændret sig væsentligt siden studiets start.

Eftersom Medicinrådet udelukkende vurderer den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke den kliniske merværdi af efterfølgende behandling ved sygdomstilbagefald, vurderer Amgros, at analysen bør ændres til at tilsvare afgrænsningen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Amgros udarbejder derfor en analyse, som kun inkluderer adjuverende behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

*Amgros vurderer, at ansøgers modeltilgang er forbundet med usikkerheder, da ansøger inkluderer efterfølgende behandlingstilvalg, der ikke vurderes i den kliniske merværdi. Amgros mener, at ansøgers antagelser omkring efterfølgende behandlingstid er forbundet med stor usikkerhed, men accepterer ansøgers tilgang for adjuverende behandling.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 3 år, svarende til længst mulig opfølgningstid i COMBI-AD studiet(2). Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

### **Amgros' vurdering**

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

*Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.*

### **2.1.3 Omkostninger**

#### **Indsendt dokumentation**

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

## Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for TAF+MEK anvendt de anbefalede doser fra SPC'et for henholdsvis dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist).

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (juni 2018)

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke	AIP per pakke (DKK)*	Pris per mg (DKK)
Dabrafenib (Tafinlar)	120 stk.	50 mg	34.196,63	5,7
Dabrafenib (Tafinlar)	120 stk.	75 mg	51.256,09	5,7
Trametinib (Mekinist)	30 stk.	0,5 mg	11.502,56	766,8
Trametinib (Mekinist)	30 stk.	2 mg	46.010,24	766,8

\*Reference: medicinpriser.dk

Ansøger antager, at patienter, der oplever tilbagefald i deres sygdom vil blive behandlet med de behandlingsalternativer, der er blevet observeret i COMBI-AD studiet(2). Tabel 2 viser distributionen af patienter i behandling ved tilbagefald.

Tabel 2 Fordeling af patienter på behandlingsalternativer ved sygdomstilbagefald

Behandlingsalternativ	Tafinlar + Mekinist	Observation
Alle behandlingsalternativer ved sygdomstilbagefald	87%	82%
Operation	43%	46%
Stråleterapi	36%	29%
Hvilken som helst BRAF inhibitor (antages: Tafinlar)	37%	54%
Helst som helst MEK inhibitor (antages: Mekinist)	28%	31%
Anti-PD-1/PD-L1	42%	27%
Anti-CTLA-4	33%	27%
Kemoterapi	12%	9%

Som tidligere beskrevet har behandlingen af modermærkekræft ændret sig væsentligt siden studiets opstart, hvorfor distributionen af efterfølgende behandlinger i tabel 2 ikke forventes at afspejle dansk klinisk praksis. Ansøger har i deres ansøgning ikke taget højde for forskellen på doseringen mellem kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab, og nivolumab og ipilimumab som monoterapi.

Tabel 3 Anvendte lægemiddelpriser ved tilbagefald, AIP (juni 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)*
Dabrafenib (Tafinlar)	75 mg	120 stk.	51.256,09
Trametinib (Mekinist)	2 mg	30 stk.	46.010,24
Nivolumab (Opdivo)	40 mg/ml	1 stk.	4.084,03
	100 mg/10 ml	1 stk.	10.145,34
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60
	50 mg	1 stk.	12.663,28
Ipilimumab (Yervoy)	5 mg/ml	10 ml	28.387,60
	5 mg/ml	40 ml	113.297,46

\*Reference: medicinpriser.dk

Ansøger antager, at der ikke er svind af lægemiddel.

#### Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne ved hjælp af en micro-costing tilgang. Ansøger inkluderer omkostning til test for BRAF mutation. Alle patienter bør testes og det antages at cirka 50% er BRAF positive. I mangel på en dansk omkostning for test af BRAF mutation, har ansøger benyttet en svensk omkostning, der er blevet omregnet til danske priser. Patienter i komparatorarmen (observation) vil først blive testet for BRAF mutation i tilfælde af fjerne metastase.

Monitoreringsomkostninger er inkluderet for begge behandlingsalternativer. Ansøger har estimeret ressource-trækket for monitorering i forbindelse med observation ud fra nationale anbefalinger for monitorering af patienter med stadie III modermærkekræft. Ressourcetræk for monitorering ved adjuverende behandling med TAF+MEK er estimeret baseret på feedback fra én klinisk ekspert.

#### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af grad  $\geq 3$ , som finder sted hos  $\geq 5\%$  af patienterne i COMBI-AD studiet(2). Ansøger har med hjælp fra én klinisk ekspert estimeret ressourceforbruget i forbindelse med de identificerede relevante bivirkninger. Enhedsomkostningerne for håndtering af bivirkningerne har ansøger baseret på relevante takster.

Tabel 4 Frekvens af bivirkninger

Bivirkning	TAF+ MEK	Observation
Hypertension grad 3	5,7%	1,8%
Hypertension grad 4	0%	0%
Pyrexia grad 3	5,1%	0,5%
Pyrexia grad 4	0,2%	0%

### Patientomkostninger

Patientomkostninger er ikke inkluderet i den primære analyse i modellen, men er tilføjet i en sensitivitetanalyse. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved adjuverende behandling med TAF+MEK er baseret på det nødvendige tidsforbrug til monitorering, der er forskelligt mellem de sammenlignende regimer for år 1, men er ens for alle patienter de efterfølgende år. Ansøger antager, at patienter benytter tre timer per besøg. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time. Patientomkostning til transport er værdisat til 100 DKK per besøg.

### **Amgros' vurdering**

#### Lægemiddelomkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers estimer for lægemiddelpriser og behandlingens længde for adjuverende behandling er tilstrækkeligt begrundet.

#### Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om øvrige omkostninger virker rimelige.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser. Ændringerne er følgende:

- Dosisantagelsen for TAF+MEK varierer med +/- 10%
- Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK i patienter, der oplever tilbagefald efter observation, er varieret svarende til øvre og nedre værdi i konfidensintervallet i den kliniske ansøgning
- Patientomkostninger inkluderes

### **Amgros' vurdering**

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men baseret på usikre estimer. Ingen af følsomhedsanalyserne ændrer den overordnede konklusion.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for TAF+MEK sammenlignet med observation på ca. 510.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	TAF+MEK	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	745.528	0	<b>745.528</b>
Efterfølgende behandling	259.432	524.956	<b>-265.525</b>
Hospitalsomkostninger*	55.003	23.487	<b>31.516</b>
<b>Totale omkostninger</b>	<b>1.059.963</b>	<b>548.444</b>	<b>511.519</b>

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring dosering af TAF+MEK og behandlingens længde for efterfølgende behandlingslinjer.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers følsomhedsanalyser, kr. diskonterede tal, AIP.

Følsomhedsanalyser	Meromkostninger
<b>Ansøgers hovedanalyse</b>	<b>511.519</b>
Dosisantagelsen for TAF+MEK varieres med + 10%	586.072
Dosisantagelsen for TAF+MEK varieres med - 10%	436.966
Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK = 10 måneder	594.823
Behandlingslængde for efterfølgende behandling med TAF+MEK = 20 måneder	413.728
Patientomkostninger inkluderes	518.877

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Patientomkostninger inkluderes

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for TAF+MEK sammenlignet med observation på ca. 785.000 DKK.

Meromkostninger skyldes primært prisen på dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	TAF+MEK	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	745.528	0	<b>745.528</b>
Hospitalsomkostninger*	55.003	23.487	<b>31.516</b>
Patientomkostninger	14.655	7.298	<b>7.357</b>
<b>Totale omkostninger</b>	<b>815.187</b>	<b>30.785</b>	<b>784.402</b>

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at TAF+MEK vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. TAF+MEK bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. TAF+MEK bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet har i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af TAF+MEK til adjuverende behandling af stadie III modermærkekræft efter komplet resektion estimeret, at ca. 150-200 patienter er kandidater til behandlingen per år, heraf vil ca. 50% af patienterne have BRAF V600E eller V600K mutation. Dette estimat inkluderer stadie IV modermærkekræft, som er udenfor indikationen for TAF+MEK. Ansøger anvender derfor 75 patienter i deres videre beregninger. Derudover har ansøger inkluderet en årlig vækst i incidensraten på 4% for patienter med komplet reseceret stadie III melanom. Denne vækstrate medregnes således, at kandidater til adjuverende behandling med TAF+MEK stiger med 4% per år.

Ansøger antager et markedsoptag på 100% ved anbefaling af TAF+MEK som standardbehandling, og 0% ved ikke anbefaling.

Tabel 8 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3
Antal patienter, der kandiderer til adjuverende behandling*	75	78	81

\*komplet reseceret stadie III melanom med BRAF V600E eller V600K mutation

#### Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt estimater som Medicinrådet har angivet i protokollen(1). Amgros vurderer, at estimaterne er rimelige.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af TAF+MEK vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 25 mio. DKK per år ved *steady-state*.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.



Tabel 9 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	51,4	63,9	70,3
Anbefales ikke	30,4	40,4	45,0
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>21,0</b>	<b>23,4</b>	<b>25,3</b>

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er forsimplet, og at ansøgers tidligere beskrevet antagelser omkring fordelingen af efterfølgende behandling medfører betydelig usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne. Amgros udarbejder en budgetkonsekvensanalyse tilsvarende protokollens kliniske spørgsmål(1) og Amgros' hovedanalyse.

## 4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af TAF+MEK vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 40 mio. DKK per år.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	36,2	38,6	41,2
Anbefales ikke	1,2	2,0	2,5
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>35,0</b>	<b>36,6</b>	<b>38,8</b>

## 5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med TAF+MEK er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på TAF+MEK. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandling, estimerer ansøger, at TAF+MEK er forbundet med reducerede meromkostninger sammenlignet med adjuverende behandling alene.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft. :1–14. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/9356/protokol-til-vurdering-af-den-kliniske-mervaerdi-af-dabrafenib-i-kombination-med-trametinib-til-adjuverende-behandling-af-modermaerkekraeft-v11.pdf>
2. 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. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1708539>
3. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 -mutant melanoma : an open-label , single arm , dual-centre , phase 2 clinical trial. Lancet Oncol [Internet]. 2017;2045(17):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7)
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9. Available from: <https://rads.dk/media/4245/behandlingsvejledning-for-metastaserende-malignt-melanom.pdf>



Medicinrådet  
Dampfærgevej 27 – 29, 3  
2100 København Ø  
Att. Jette Østergaard Rathe

København d. 20. november 2018

**Hørings svar til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Tafinlar® plus Mekinist® til adjuverende behandling af stadie III BRAF-muterede patienter med komplet reseceret malignt melanom.**

Novartis har modtaget høringsrapporten for Tafinlar plus Mekinist til adjuverende behandling og værdsætter muligheden for at kommentere.

Novartis anerkender, Medicinrådet har givet Tafinlar plus Mekinist "stor klinisk merværdi" på effektmålene RFS, OS og DMFS. Tafinlar plus Mekinist viste nær en fordobling af de definerede absolutte forskelle og havde relevant HR og konfidensintervaller for alle tre effektmål.

Novartis tager Medicinrådet samlede vurdering "vigtig klinisk merværdi" til efterretning, omend vi beklager, HRQoL-beregningen ikke blev adresseret i valideringsprocessen, eftersom den fandtes uhensigtsmæssig. Yderligere beklager vi, Medicinrådet nedgraderede fagudvalgets vurdering af bivirkninger - behandlingsophør som følge af bivirkninger. Novartis er enig med fagudvalget i, viden om medicinens effekt spiller en væsentlig rolle for patienternes adherence. En veletableret viden i dag på basis af de to store fase 3-studier (Combi-V og Combi-D), men endnu ikke under Combi-AD studiet.

Novartis imødeser med interesse, Medicinrådets endelige anbefaling af Tafinlar plus Mekinist som adjuverende behandling.

Med venlig hilsen  
Mie Yoon, MD  
Market Access Manager  
Novartis Oncology

# 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 fjermetastaser (M0 for ingen fjermetastaser 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 reseceret modermærkekræft stadie III?*

Fagudvalget vurderer, at dabrafenib/trametinib til patienter med komplet reseceret 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 tabletform, 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]

		<b>dabrafenib/trametinib (n = 438)</b>	<b>Placebo (n = 432)</b>
<b>Modermærkekræft baselinekarakteristika</b>	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)	
<b>Stratifikationsfaktorer for randomisering</b>	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 $\geq 5\%$ <sup>a</sup>	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 præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

<sup>a</sup>Risikoen 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 præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, 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 evidenskvalitet).

#### *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 evidenskvalitet). 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 evidens kvalitet).

#### *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  $\geq 1$  % 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 ( $\geq 1$  %). 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 evidens kvalitet), se tabel 6.

**Tabel 6. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger**

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Moderat
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Negativ	Lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen</b>	<b>Lav</b>

#### *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 evidens kvalitet).

#### *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 $\geq 5\%$ <sup>a</sup>	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 præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

<sup>a</sup>Risikoen 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 evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
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
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Meget lav</b>

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  $\geq 1$  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
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Meget lav</b>

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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<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

<b>Risk of bias – COMBI-AD</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC), og BRAF mutationsstatus (V600E eller V600K).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	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"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population" og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	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 <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	163/438 (37,2 %)	247/432 (57,2 %)	<b>HR 0,49</b> (0,40 to 0,59)	18,9 %-point (12,9;24,1)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS-rate 3 år												
1	randomised trials	Serious <sup>a</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	60/438 (13,7 %)	93/432 (21,5 %)	<b>HR 0,57</b> (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 <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	180/435 (41,4 %)	61/432 (14,1 %)	<b>RR 2,93</b> (2,26 to 3,79)	27,3 %-point (17,8;39,4)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	114/435 (26,2 %)	12/432 (2,8 %)	<b>RR 9,43</b> (5,28 to 16,85)	-23,4 %-point (11,9;44,0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	Narrativ syntese				⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
DMFS-rate ved 3 år												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	110/438 (25,1 %)	152/432 (35,2 %)	<b>HR 0,53</b> (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

# Application for the assessment of clinically added value of Tafinlar (dabrafenib) and Mekinist (trametinib) for adjuvant treatment of patients with a BRAF mutated malignant melanoma

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies .....	10
4.2	Main characteristics of included studies .....	11
5	Clinical questions.....	15
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III? .....	15
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	15
5.1.2	Results .....	15
5.1.3	Comparative analyses.....	15
6	References .....	21
7	Appendices .....	22

## General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

# 1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Mie-Ran Yoon
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access and Medical
Phone	+45 20 16 36 45
E-mail	Mie-ran.yoon@novartis.com
Name	Lars Oddershede
Title	Head of Market Access & External Affairs (a.i.)
Area of responsibility	Economic and Market Access
Phone	+45 21 26 72 53
E-mail	Lars.oddershede@novartis.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Tafinlar and Mekinist in combination
Generic name	Dabrafenib and trametinib in combination
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 Copenhagen S Denmark Company registration number (CVR) 20575786
ATC code	Dabrafenib: L01XE23 Trametinib: L01XE25
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor
Active substance(s)	Each hard capsule contains dabrafenib mesylate equivalent to 50 mg/75 mg of dabrafenib Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 0.5 mg/2 mg trametinib
Pharmaceutical form(s)	Dabrafenib: Hard capsule Trametinib: Film-coated tablet
Mechanism of action	Dabrafenib is a reversible ATP-competitive inhibitor that selectively inhibits RAF-kinases with a concentration required for 50% inhibition of the kinase activity (IC50) five times lower than the IC50 for wild-type BRAF or CRAF[1]. Preclinical data show that dabrafenib inhibits the MAPK pathway in BRAF V600E mutated melanoma cells leading to decreased proliferation and regression in xenograft mouse models[2]  Trametinib is a selective inhibitor of MEK1 and MEK2 which activate downstream MAP kinases. At doses that appeared to be nontoxic, trametinib inhibited the growth of human melanoma tumors with the V600E BRAF mutation that were transplanted into mice. In phase 1 and phase 2 trials, trametinib showed evidence of tumor regression and disease stabilization in patients who had melanoma with a V600E or V600K BRAF mutation[3].

	The combination of BRAF and MEK inhibition, as compared with single-agent BRAF inhibition, delayed the emergence of resistance and decreased the incidence of cutaneous hyperproliferative lesions in preclinical models[4]
Dosage regimen	<p>The recommended dose is 150 mg dabrafenib twice daily together with 2 mg of trametinib once daily.</p> <p>Dabrafenib and trametinib should be taken at least one hour before, or at least 2 hours after a meal.</p> <p>Treatment should continue for 12 months, until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity, whichever comes first.</p> <p>The management of adverse reactions may require treatment interruption, dose reduction or treatment discontinuation (see Table 1 and 2 in SmPC).</p> <p>Dose reduction can be made to 100 mg dabrafenib twice daily and 1.5 mg trametinib once daily (see Table 1 in SmPC)</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<i>“Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection</i>
Other approved therapeutic indications	<p>Metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation: Dabrafenib as monotherapy or trametinib as monotherapy or both in combination are indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.</p> <p>Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.</p> <p>NSCLC: Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes, BEGR
Combination therapy and/or co-medication	Dabrafenib and trametinib should be used in combination.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Dabrafenib: 150 mg and 75 mg</p> <p>Trametinib: 2 mg and 0.5 mg</p>
Orphan drug designation	No

## 2 Abbreviations

ALAT	Alanine transaminase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARR	Absolute risk reduction
ASAT	Aspartate transaminase
ASCO	American society of clinical oncology
ATP	Adenosine triphosphate
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence intervals
DMFS	Distant metastasis-free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQoL5 Dimensions of Health 3 Level
EQ VAS	EuroQoL Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
NA	Not applicable
NR	Not reached
OS	Overall survival
RFS	Recurrence-free survival
RR	Risk reduction
SmPC	Summary of product characteristics

### 3 Summary

Novartis kindly requests the Danish Medicines Council to consider Tafinlar and Mekinist in combination as standard treatment for patients with a stage III BRAF-mutated melanoma.

On July 27, 2018 EMA CHMP issued a positive opinion for Tafinlar (dabrafenib) and Mekinist (trametinib) in combination for adjuvant treatment and the marketing authorization was granted on August 27, 2018 by the European Commission.

This document contains information about dabrafenib and trametinib from the peer-reviewed publication of the pivotal trial, COMBI-AD, together with three abstracts presenting further data from the COMBI-AD trial about Health-related quality of life, adverse events and a re-analysis of efficacy based on the new staging guideline AJCC version 8.

Dabrafenib and trametinib inhibits the MAPK pathway which is constitutively active in patients harboring a BRAF-mutation. The approved indication is:

*Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection.*

The indication is based on the pivotal phase III double-blinded trial COMBI-AD which included 870 patients randomized in 1:1 ratio to either dabrafenib plus trametinib or placebo for 12 months treatment following complete surgery. The trial enrolled patients from January 31, 2013 through December 11, 2014 from 169 sites in 26 countries. Nineteen patients from Denmark were enrolled in the trial.

The first data cut was performed on June 30, 2017 with a follow up time of 2.8 years. An additional data cut was done on April 30, 2018 which gave 10 months additional follow-up for recurrence-free survival (RFS) and distant metastasis-free survival (DMFS).

Currently the standard treatment for patients with stage III melanoma in Denmark is watch and wait (placebo) which is also the control arm in the COMBI-AD trial.

Dabrafenib plus trametinib showed clinically meaningful efficacy in this patient population and should be in consideration as a new standard treatment.

## 4 Literature search

A search in accordance with the protocol was performed. The search was performed on August 20, 2018 in Medline and CENTRAL via OVID, simultaneously. Search strategy and results are listed in Table 3.

Table 3 – Search strategy and results

	Search terms	Number of records
1	exp melanoma/	88883
2	(melanoma\$ or melanotic).ti.ab.kf.	111166
3	lentigo maligna\$.ti.ab.kf	1061
4	malignant lentigo\$.ti.ab.kf.	28
5	or/1-4	126372
6	(Tafinlar\$2 or dabrafenib or 1995765-45-7 or QGP4HA4G1B or GSK 2118436 or GSK2118436 or GSK2118436A or GSK 2118436A).ti.ab.kf.nm.rn.	940
7	(Mekinist\$2 or trametinib or GSK 1120212 or GSK1120212 or JTP 74057 or JTP74057 or 871700-17-3 or 33E86K87QN).ti.ab.kf.nm.rn.	954
8	6 and 7	536
9	5 and 8	451
10	exp animals/not humans/	4488736
11	(new or letter or comment or editorial or case reports).pt. or case report.ti	3583585
12	9 not (10 or 11)	384
13	Adjuvant\$.mp	2125110
14	12 and 13	37

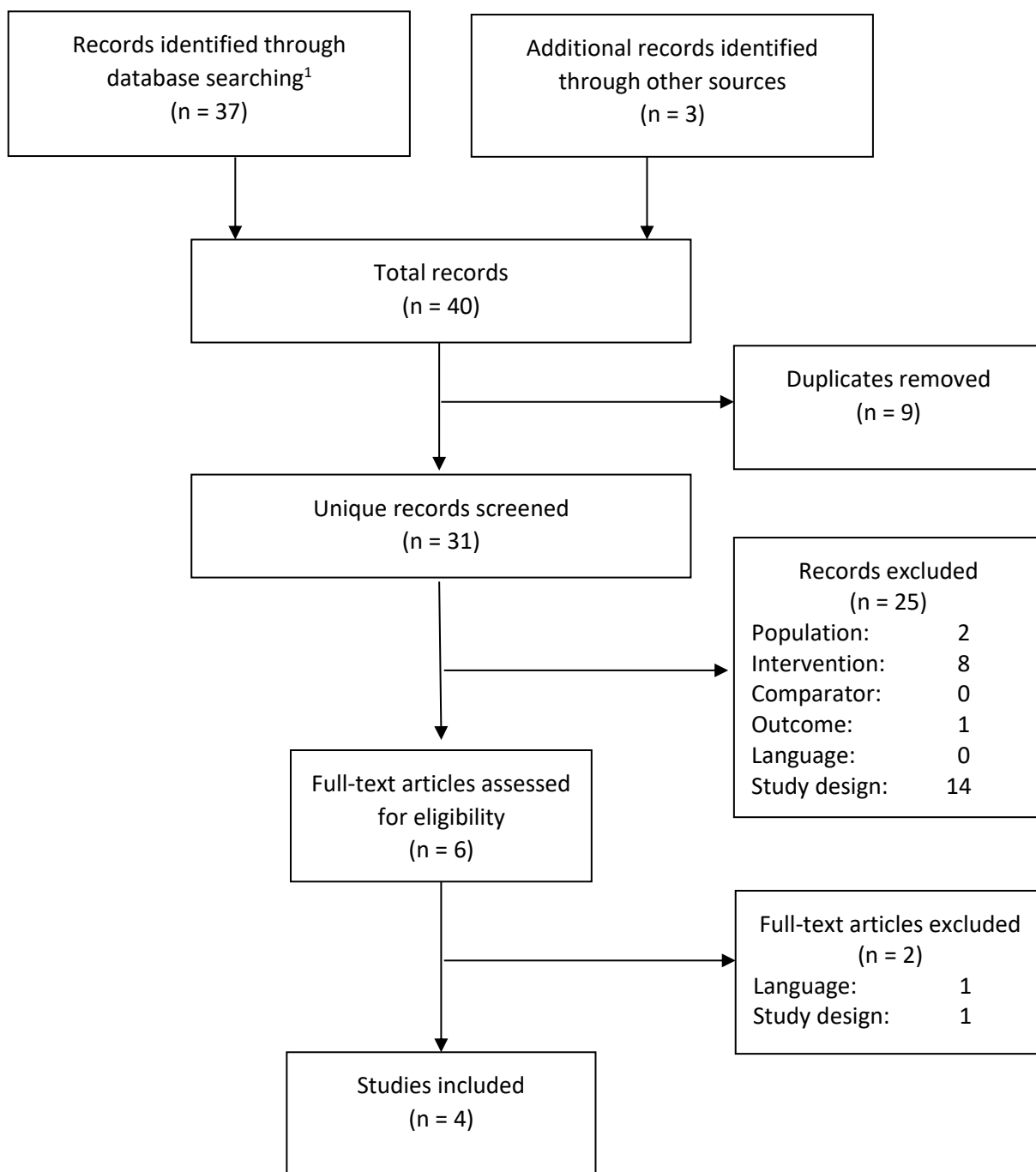
Also identified through other sources are two abstracts from ASCO 2018 on HRQoL by Schadendorf et al [5]. and re-staging by Larkin et al.[6]. As well as, an abstract by Atkinson et al. concerning the AEs in the COMBI-AD trial which will feature during ESMO 2018 [7].

Results of the systemic literature search is reported in Figure 1 below.

Six potentially relevant studies were identified and assessed for eligibility based on the criteria in Table 4. Results of the assessment is provided in Table 5. Four relevant studies were identified and further details on these studies are provided in Table 6



Figure 1 - PRISMA diagram of systematic literature search



<sup>1</sup>Records identified in Medline and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Ovid.

Table 4 - Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Adults with complete resected stage III melanoma with a BRAF V600 mutation and lymph node metastasis &gt; 1 mm</p> <p>Intervention(s): Dabrafenib plus trametinib</p> <p>Comparator(s): Watch and wait</p> <p>Outcomes: recurrence-free survival (RFS), overall survival (OS), distant metastasis-free survival (DMFS), health-related quality of life (HRQoL), adverse events (AEs), and AEs leading to treatment discontinuation</p> <p>Study design: Randomized clinical trial</p> <p>Language restrictions: English and Danish</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Not BRAF V600 mutated, not stage III</p> <p>Intervention(s): Not the combination of interest</p> <p>Comparator(s): Not watch and wait</p> <p>Outcomes: No outcomes of interest</p> <p>Study design: Single arm trials, case reports, editorials, opinion pieces, reviews</p> <p>Language restrictions: Any other language than English and Danish</p>

Table 5 – Full-texts assessed for inclusion

No.	Citation	Title	Study	Included/Excluded	Comment
1	Long 2017 8	Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma	COMBI-AD	Included	Reports on efficacy and safety
2	Morgado-Carrasco 2018 N/A	Good News on Adjuvant Therapy for Advanced Cutaneous Melanoma		Excluded	Language: Spanish
3	Eggermont 2017 N/A	The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients		Excluded	Review
4	Schadendorf 2018 5	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	COMBI-AD	Included	Reports on HRQoL
5	Atkinson 2018 7	Adverse Events (AEs) over time in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (D + T) or placebo (Pbo) in the COMBI-AD trial	COMBI-AD	Included	Reports on AEs
6	Larkin 2018 6	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	COMBI-AD	Included	Addresses challenge identified in protocol

## 4.1 Relevant studies

Table 6 - Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1 outcomes*
<i>Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma, G. Long et al. New England Journal of Medicine, 2017</i>	COMBI-AD	NCT01682083	31 January 2013 – 11 December 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS rate at 5, or 3, years</li> <li>• RFS rate at 3 years</li> <li>• AEs</li> <li>• AEs leading to treatment discontinuation</li> <li>• DMFS rate at 3 years</li> </ul>
<i>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-mutated melanoma, Schadendorf D, ASCO 2018</i>	COMBI-AD	NCT01682083	31 January 2013 – 11 December 2014	HRQoL question
<i>Adverse events over time in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (D plus T) or placebo (pbo) in the COMBI-AD trial, Atkinson VG, ESMO 2018</i>	COMBI-AD	NCT01682083	31 January 2013 – 11 December 2014	AEs
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

## 4.2 Main characteristics of included studies

### Study characteristics

Table 7 - Main study characteristics

<b>Trial name</b>	<i>COMBI-AD: A Phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the Adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection</i>
<b>NCT number</b>	<i>NCT01682083</i>
<b>Objective</b>	<i>To determine whether the combination of dabrafenib and trametinib would improve RFS, OS, DMFS, and freedom from relapse in patients with stage III melanoma with BRAF V600E or V600K mutations after complete surgical resection.</i>
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19);1813-1823: Efficacy and safety</i></li> <li>• <i>EPAR: efficacy update with data cut April 30, 2018</i></li> <li>• <i>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: HRQoL</i></li> <li>• <i>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</i></li> </ul>
<b>Study type and design</b>	<p><i>Efficacy and safety:</i></p> <p><i>Double blinded randomized placebo controlled phase III study.</i></p> <p><i>Eligible patients were registered into RAMOS (Registration and Medication Ordering System), the interactive voice response system (IVRS), by the investigator or authorized site staff.</i></p> <p><i>Patients were stratified according to:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mutation type (V600E or V600K)</i></li> <li>• <i>Disease stage (IIIa, IIIb, IIIc)</i></li> </ul> <p><i>Randomization was done centrally using a randomization schedule generated by the GSK Biostatistical Department, the sponsor at the time, assigned subjects in a 1:1 ratio to either:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dabrafenib and trametinib combination therapy, or</i></li> <li>• <i>Dabrafenib and trametinib placebos</i></li> </ul> <p><i>Subjects should start treatment as soon as possible after randomization and no later than 72 hours post-randomization.</i></p> <p><i>Novartis, site-personnel (including the investigator) and the subject did not know the treatment assignment.</i></p> <p><i>The study is completed as the treatment duration was 12 months. Follow up is ongoing.</i></p> <p><i>Crossover: No</i></p> <p><i>HRQoL:</i></p> <p><i>HRQoL was assessed using the EuroQoL5 Dimensions of Health 3 Level (EQ-5D-3L) questionnaire, valued using the UK time trade-off value set, and the EuroQoL visual analogue scale (EQ VAS).</i></p>
<b>Follow-up time</b>	<p><i>Median follow-up time Data Cut June 30, 2017: Dabrafenib plus trametinib 34 months, Placebo 33 months</i></p> <p><i>Data Cut April, 2018: Median follow-up time Dabrafenib plus trametinib 44 months, Placebo 42 months</i></p>

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients (18 years or older)</li> <li>• Undergone complete resection of histologically confirmed stage IIIA (limited to lymph-node metastasis of &gt;1mm), IIIB or IIIC cutaneous melanoma (according to the American Joint Committee on Cancer, seventh edition)</li> <li>• BRAF V600E or V600K positive confirmed in a primary-tumor or lymph-node tissue by a central reference laboratory using the bioMérieux BRAF THxID IUO assay</li> <li>• No previous systematic anticancer treatment or radiotherapy for melanoma</li> <li>• Must have undergone complete lymphadenectomy with no clinical or radiographic evidence of residual regional node disease within 12 weeks before randomization and have recovered from definitive surgery</li> <li>• ECOG Performance status score 0-1</li> <li>• Adequate organ function including hematologic function (absolute neutrophil count <math>\geq 1.2 \times 10^9/L</math>, hemoglobin <math>\geq 9</math> g/dL, platelet count <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, prothrombin time/international normalized ratio and partial thromboplastin time <math>\leq 1.5</math> mg/dL or creatinine clearance <math>\geq 50</math> mL/min) and cardiac function (left ventricular ejection fraction <math>\geq</math> lower limit of normal by echocardiography)</li> <li>• Women of childbearing potential must have had a negative serum <math>\beta</math>-HCG pregnancy test within 7 days of the first dose of the study treatment and agreed to use effective contraception from 14 days prior randomization throughout the treatment period and for 4 months after the last dose of study treatment</li> <li>• Written consent</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucosal or ocular melanoma</li> <li>• Unknown primary melanoma</li> <li>• Prior radiotherapy or systematic therapy (i.e., chemotherapy, immunotherapy, biologic therapy, vaccine therapy, targeted therapy, or investigational anticancer drug within 28 days or 5 half-lives, whichever is the longer, prior randomization)</li> <li>• Current or expected use of prohibited medication (other anticancer therapies, other investigational drugs, antiretroviral drugs, herbal remedies, and drugs that are strong inhibitors or inducers of CYP3A and CYP2C8)</li> <li>• Pregnant or nursing women</li> <li>• Known human immunodeficiency virus</li> <li>• History of another malignancy or concurrent malignancy (exceptions included patients who were disease free for <math>\geq 5</math> years following any other malignancy without a confirmed RAS mutation and those with a history of completely resected non-melanoma skin cancer, successfully treated in situ carcinoma, or presenting with multiple concurrent primary melanomas)</li> <li>• Patients with known immediate or delayed hypersensitivity or idiosyncratic reaction to drugs chemically related to the study treatments, their excipients and/or dimethyl sulfoxide</li> <li>• Patients with a history of cardiovascular risk</li> <li>• Patients with a history of clinically significant or active interstitial lung disease or pneumonitis</li> <li>• Patients with a history of current evidence/risk of retinal vein occlusion or central serous retinopathy</li> <li>• Patients with any serious or unstable preexisting medical condition</li> </ul>
<p>Intervention</p>	<p>Patients were randomly assigned 1:1 into each arm to receive either dabrafenib and trametinib or dabrafenib and trametinib placebo. Patients were treated for 12 months,</p>

	<i>disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal from the study, whichever occurred first.</i>		
Baseline characteristics	<i>Characteristics of the Patients at Baseline*</i>		
	<i>Characteristic</i>	<i>Dabrafenib plus Trametinib (N=438)</i>	<i>Placebo (N=432)</i>
	<i>Median age (range) - yr</i>	50 (18-89)	51 (20-85)
	<i>Sex - no. (%)</i>		
	<i>Male</i>	195 (45)	193 (45)
	<i>Female</i>	243 (55)	239 (55)
	<i>BRAF mutation status - no. (%)</i>		
	<i>V600E</i>	397 (91)	395 (91)
	<i>V600K†</i>	41 (9)	37 (9)
	<i>ECOG performance status - no. (%)</i>		
	<i>0</i>	402 (92)	390 (90)
	<i>1</i>	33 (8)	41 (9)
	<i>Unknown</i>	3 (1)	1 (<1)
	<i>Disease stage - no. (%)</i>		
	<i>IIIA</i>	83 (19)	71 (16)
	<i>IIIB</i>	169 (39)	187 (43)
<i>IIIC</i>	181 (41)	166 (38)	
<i>III unspecified</i>	5 (1)	8 (2)	
<i>No. Of positive lymph nodes - no. (%)</i>			
<i>1</i>	177 (40)	183 (42)	
<i>2 or 3</i>	158 (36)	150 (35)	
<i>≥4</i>	73 (17)	72 (17)	
<i>Unknown</i>	30 (7)	27 (6)	
<i>Type of lymph-node involvement - no. (%)</i>			
<i>Microscopic</i>	152 (35)	157 (36)	
<i>Macroscopic</i>	158 (36)	161 (37)	
<i>Unknown</i>	128 (29)	114 (26)	
<i>Primary-tumor ulceration - no. (%)</i>			
<i>Yes</i>	179 (41)	177 (41)	
<i>No</i>	253 (58)	249 (58)	
<i>Unknown</i>	128 (29)	114 (26)	
<i>In-transit metastases - no. (%)‡</i>			
<i>Yes</i>	51 (12)	36 (8)	
<i>No</i>	387 (88)	395 (91)	
<i>Unknown</i>	0	1 (<1)	
<i>*Percentages may not total 100 because of rounding. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group.</i>			
<i>† One patient who had both BRAF V600E mutation and a BRAF V600K mutation is included in the V600K subgroup</i>			
<i>‡ In-transit metastases are clinically evident cutaneous or subcutaneous metastases identified at a distance of more than 2 cm from the primary melanoma in the region between the primary melanoma and the first echelon of regional lymph nodes</i>			
<i>Source: Long et al[8]</i>			

<p><b>Primary and secondary endpoints</b></p>	<p><i>Primary endpoint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>RFS defined as the time from randomization to disease recurrence or death from any cause.</i></li> </ul> <p><i>Secondary endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>OS</i></li> <li>• <i>DMFS defined as the time from randomization to the date of the first distant metastasis or date of death, whichever occurred first</i></li> <li>• <i>Freedom from relapse defined as the time from randomization to recurrence with censoring of data for patients who had died from causes other than melanoma or treatment-related toxic effects</i></li> <li>• <i>Safety</i></li> </ul> <p><i>Exploratory endpoint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>HRQoL</i></li> </ul>
<p><b>Method of analysis</b></p>	<p><i>All disease-recurrence analyses were based on investigator assessment. Efficacy analyses included all the patients who had undergone randomization (intention-to-treat population), and safety analyses included all the patients who had received at least one dose of a trial drug (safety population).</i></p> <p><i>No interim analysis was performed for efficacy or futility for the primary endpoint. Overall survival, as the key secondary end point, was to be tested in a hierarchical manner only if the primary end point met the criteria for significance. The overall survival analysis used a preplanned three-look Lan-DeMets group sequential design with an O'Brien-Fleming-type boundary, which was used to determine the significance threshold for the first interim overall survival analysis (two-sided P=0.000019).</i></p> <p><i>We used the Kaplan-Meier method to estimate RFS, OS, DFMS, and freedom from relapse and a stratified log-rank test to compare the two trial groups. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for all time-to-event end points were calculated with the use of the Pike estimator. All P values are two-sided. The trial was not powered to detect differences in outcomes on the basis of the type of BRAF mutation.</i></p> <p><i>HRQoL:</i>  <i>A mixed-model, repeated-measures analysis was used to assess the differences in mean scores.</i></p>
<p><b>Subgroup analyses</b></p>	<p><i>HRs for RFS including 95% CIs are presented for the following subgroups:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>BRAF mutation (V600K or V600E)</i></li> <li>• <i>Sex (male or female)</i></li> <li>• <i>Age (&lt;65 years or ≥65 years)</i></li> <li>• <i>Disease stage (IIIA, IIIB or IIIC)</i></li> <li>• <i>Lymph-node involvement (micrometastasis or macrometastasis)</i></li> <li>• <i>Ulceration according to lymph-node involvement (present micrometastasis, absent micrometastasis, present macrometastasis, absent macrometastasis)</i></li> <li>• <i>No. of nodal metastases (1, 2-3, ≥4)</i></li> </ul>

## 5 Clinical questions

### 5.1 Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med komplet reseceret modernærkekræft stadium III?

#### 5.1.1 Presentation of relevant studies

COMBI-AD is a randomized, double-blinded, placebo controlled phase III study. 870 patients were enrolled, 438 patients in the dabrafenib plus trametinib arm and 432 patients in the placebo arm. Patients had complete resected stage III BRAF V600E or V600K mutated melanoma and were naive to systemic treatment.

An abstract presenting the initial HRQoL data from the COMBI-AD study [5], as well as an abstract regarding re-staging according to AJCC version 8 [6], have been presented at ASCO 2018. Furthermore, an abstract about adverse events [7] which will be presented at ESMO 2018.

The data cut of June 30, 2017 is the basis for the full text publication. Upon request from EMA, an additional data cut of April 30, 2018 was done to update RFS and DMFS. Another OS analysis will follow when data are mature as per the original statistical analysis plan.

Detailed information was summarized in Table 7.

#### 5.1.2 Results

Table A1 in the appendix summarizes the answers to the clinical questions defined in the protocol.

The full text COMBI-AD publication [8] and the EPAR [1] provides answers to questions related to efficacy and safety. The abstract by Schadendorf et al. [8] presented at ASCO 2018 addresses the question related to HRQoL.

The abstract by Larkin et al. [6] presented at ASCO 2018 addresses some of the considerations around the new staging guidelines and different clinical approach to lymph node resection mentioned in chapter 6 in the protocol.

The abstract by Atkinson et al. [7] to be presented at ESMO 2018, 19-23 October, provides additional details about the adverse events in the COMBI-AD trial.

#### 5.1.3 Comparative analyses

##### 5.1.3.1 Critical outcomes

###### **Overall survival:**

OS data for 5 years are not yet mature because we do not have enough follow-up time yet. Median follow-up is 2.8 years and at 54 months there are no patients at risk. Hence, a 3 year OS rate can be provided.



The first interim analysis of OS was done at the same time as the primary analysis for RFS (data cut of June 30, 2017). At the time of the analysis 153 deaths had occurred, 60 (14%) in the combination arm and 93 (22%) in the placebo arm.

HR for OS is 0.57 (95% CI, 0.42 to 0.79, P=0.0006). The low P value did not meet the pre-specified conservative interim boundary of P=0.000019.

Median OS was not reached.

The estimated rates of OS at year 1, year 2 and year 3 were 97%, 91% and 86% for the combination group and 94%, 83% and 77% for the placebo group, equal to an absolute difference of 3%, 8% and 9%. The absolute risk reduction (ARR) with a 95% CI at 3 years was estimated to be 9.0% (95% CI, 4.3% to 12.5%).

To estimate the ARR with 95% CI, we applied the methodology exemplified in the protocol where a relative risk (RR) of 0.5 could be applied to a 30% absolute risk in the comparator group to calculate the 15% absolute risk in the interventional group and thereby the ARR of 15% ( $ARR = 0.30 - 0.30 \times 0.5 = 0.15$ ). As the application of the HR as a RR, at 3 years, was not considered an appropriate methodology; we estimated the RR at 3 years as it was done in the Medicines Council evaluation of Rydapt (midostaurin) for Acute Myeloid Leukemia. In essence, the method disregards censoring events in the Kaplan-Meier in order to obtain a RR at a given time-point. As the 3 year survival rate of 77% in the placebo arm constitutes a 23% event rate in routine clinical practice, this is applied to the 432 at time zero to obtain estimates of the events and non-events at 3 years, disregarding censoring (events =  $0.23 \times 432 = 99$ ; non-events =  $432 - 99 = 333$ ). Likewise, the survival rate of 86% in the dabrafenib plus trametinib arm implies a 14% event rate and is used to estimate 61 events and 377 non-events, when disregarding censoring. Using the standard formula for calculating RR and its 95% CI this allows us to estimate the 3 year RR of 0.61 (95% CI, 0.45 to 0.81). The RR and upper/lower bounds of the CI is then applied to the 23% event rate in the placebo arm to obtain the ARR point estimated and upper/lower bounds of the 95% CI.

### **Recurrence-free survival:**

The primary analysis of RFS was performed on a data cut of June 30, 2017. Disease recurrence was reported in 163 of 438 patients (37%) in the combination arm and 247 of 432 patients (57%) in the placebo arm. The estimated rates for years 1, 2 and 3 were 88%, 67% and 58% in the combination arm and 56%, 44% and 39% in the placebo arm. The HR for RFS was 0.47 (95% CI, 0.39 to 0.58; P<0.001).

The second analysis of RFS was performed on a data cut of April 30, 2018 adding another 10 months of follow-up with further 14 events (n=177) in the combination arm and 7 events (n=254) in the placebo arm.[9]

The HR for RFS was 0.49 (95% CI, 0.40 to 0.59; P<0.001)[9].

Median RFS was not reached for the combination arm NA (95% CI, 46.9 to NA) but for the placebo arm 16.6 months (95% CI, 12.7 to 22.1)[9].

Estimated RFS rates for year 1, year 2 and year 3 were in the dabrafenib plus trametinib arm 88%, 67% and 59% respectively. In the placebo arm the estimated RFS rates for year 1, year 2 and year 3 were 56%, 44% and 40% respectively [1]. ARR in RFS was estimated in the same manner as the ARR in OS, as described above. The ARR in RFS at 3 years was estimated to be 18.9% (95% CI, 12.9% to 24.1%).

**Safety:**

Three patients in the combination arm did not receive any medication and were therefore not included in the safety population. As Such, a total of 435 patients in the combination arm and 432 patients in the placebo arm were included in the safety analysis.

The AEs related to treatment with dabrafenib and trametinib are manageable and *reversible*.

**Grade 3 and 4 adverse events:**

In the combination arm 180 (41%) experienced grade 3 or 4 AEs, in the placebo arm 61 (14%) experienced grade 3 or 4 AEs hence a delta of 27% points. See Table 8.

RR: 2.93 (95% CI, 2.26 to 3.79) and ARR: -27.3% (95% CI, -39.4% to -17.8%).

Table 8 - Adverse Events (Safety Population)

Adverse Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	Number of patients (percent)			
Any adverse event	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Pyrexia	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (<1)
Fatigue	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (<1)
Nausea	172 (40)	4 (1)	88 (20)	0
Headache	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Chills	161 (37)	6 (1)	19 (4)	0
Diarrhea	144 (33)	4 (1)	65 (15)	1 (<1)
Vomiting	122 (28)	4 (1)	43 (10)	0
Arthralgia	120 (28)	4 (1)	61 (14)	0
Rash	106 (24)	0	47 (11)	1 (<1)
Cough	73 (17)	0	33 (8)	0
Myalgia	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
Elevated ALAT	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Influenza-like illness	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
Elevated ASAT	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Pain in limb	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Asthenia	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Peripheral edema	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Dry skin	55 (13)	0	32 (7)	0
Dermatitis acneiform	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Constipation	51 (12)	0	27 (6)	0
Hypertension	49 (11)	25 (6)	35 (8)	8 (2)
Decreased appetite	48 (11)	2 (<1)	35 (8)	8 (2)
Erythema	48 (11)	0	14 (3)	0
Adverse events leading to dose interruption	289 (66)	NA	65 (15)	NA
Adverse events leading to dose reduction	167 (38)	NA	11 (3)	NA
Adverse events leading to discontinuation of study regimen	114 (26)	NA	12 (3)	NA

NA: not applicable. ALAT: alanine aminotransferase. ASAT: aspartate aminotransferase.

Listed are AEs that were reported in more than 10% of the patients who received combination therapy with dabrafenib plus trametinib.

**Adverse events leading to discontinuation of study regimen:**

In the combination arm 114 patients (26%) discontinued due to AEs, in the placebo arm 12 patients (3%) discontinued due to AEs, see Table 8 above.

RR: 9.43 (95% CI, 5.28 to 16.85) and ARR: -23.4% (95% CI, -44.0% to -11.9%).

It is important to keep in mind that the COMBI-AD trial was initiated before the benefit of dabrafenib in combination with trametinib was established in the two phase III trials COMBI-D and COMBI-V as is the case today. This means that neither the patient nor the physician could be sure of the benefit of the

treatment with dabrafenib and trametinib and could perhaps be less likely to tolerate AEs. Furthermore, experience with handling the AEs has increased since and guidelines developed making the AEs manageable in the large majority of patients. As such, the discontinuation rate due to AEs might be reduced in a routine clinical setting.

#### Narrative assessment of the most important adverse events:

The AEs are comparable to what was observed in the metastatic setting and no new safety signals were found.

One of the most common AE in the combination arm was pyrexia with 5% grade 3 or 4 events, and <1% in the placebo arm. Pyrexia is a well-known AE from the metastatic setting and manageable in the majority of cases. In most cases the first occurrence will happen within the first month of treatment. In the metastatic setting, the affected patients will experience one episode of pyrexia and in some cases it can be a recurring event [10]. These findings are in line with what was observed in the COMBI-AD trial in which it was observed the AEs occurred during the first three months of treatment and then subsided [7].

Today guidelines on how to handle pyrexia are available, which was not the case when neither COMBI-AD nor the trials for the metastatic setting were conducted. It is also worth noting that the HRQoL was the same in the combination arm and in the placebo arm suggesting that although patients in the combination arm had more AEs than those in the placebo arm it did not affect their HRQoL[7].

Hypertension (see Table 8 above) together with fatigue, nausea, elevated alanine aminotransferase and elevated aspartate aminotransferase, were relatively frequent grade 3 and 4 AEs however considered manageable.

As is the case with pyrexia, in general the AEs primarily occurred during the first three months of treatment and subsided thereafter which underlines the importance of managing the AEs immediately in order for the patients to conclude the recommended 12 months of treatment [7].

#### 5.1.3.2 Important outcomes

##### **Health-related quality of life:**

HRQoL was an exploratory endpoint in the COMBI-AD trial. HRQoL was evaluated using EQ-5D-3L questionnaire, valued used in the UK time trade-off value set, and the EQ VAS. Mean UK EQ-5D utility values are not considered transferable to Denmark without prior adjustments [11,12]. Hence, EQ VAS results are preferred and reported here.

During treatment as well as after treatment stop there was no significant difference in EQ VAS HRQoL scores in patients free from relapse. However, at the time of relapse the EQ VAS HRQoL dropped. This is relevant as more patients relapse in the watch and wait arm. In the dabrafenib plus trametinib arm the EQ VAS dropped by 6.02 at relapse and in the placebo arm EQ VAS dropped by 6.84 at relapse. A difference which is close to the clinically meaningful defined difference in the protocol. The absolute difference in RFS at 3 years is 19% points and by treating with dabrafenib plus trametinib, a borderline clinically significant (defined as 7 points on EQ VAS) drop in EQ VAS HRQoL for 18.9% (95% CI, 12.9% to 24.1%) of patients is avoided.

An estimate of the absolute EQ VAS HRQoL benefit for the total population could then be:  $6.84 * 18.9\%$  (95% CI, 12.9 to 24.1) = 1.29 (95% CI, 0.88 to 1.65).

As RFS is a composite endpoint for relapse or death, the estimate above should be considered conservative. The estimate assumes that all events in the 18.9% delta are recurrences. However, this is not the case as there is a delta in OS of 9% at 3 years. The actual absolute EQ VAS HRQoL benefit may therefore be greater.

#### **Distant metastasis free survival:**

In the first data-cut of June 30, 2017 110 patients (25%) in the combination arm and 152 patients (35%) in the placebo arm had had an event. The HR for DMFS was 0.51 (95% CI, 0.40 to 0.65) [8].

The Kaplan-Meier estimated DMFS rate 3 years was 71% (95% CI: 66% to 76%) in the combination arm and 57% (95% CI: 52% to 63%) in the placebo arm. We estimated the ARR for DMFS to be 14.0% (95% CI, 8.3% to 18.9%) using the same methodology as described in the section for OS.

As was the case with RFS, the analysis of DMFS was updated with the latest data cut of April 30, 2018. In the combination arm an additional 8 patients had had a relapse and similarly in the placebo arm 3 patients had had a relapse, no additional deaths in any arm. The estimated Kaplan-Meier DMFS rate at 3 years remained unchanged and was 71% (95% CI: 67% to 76%) in the combination arm and 57% (95% CI, 52% to 62%).

The HR for DMFS was 0.53 (95% CI, 0.42 to 0.67) [1].

The 3 year DMFS rate was 71% versus 57% in the placebo arm equivalent to a difference of 14% point [1]. Using the previously described methodology, we estimated the ARR to be 14.0% (95% CI, 8.3% to 18.9%) with the newest data cut.

## 6 References

- [1] Novartis. EPAR - Product Information: Tafinlar (dabrafenib) 2018:1–62.
- [2] Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65. doi:10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- [3] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14. doi:10.1056/NEJMoa1203421.
- [4] Long G V., Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:1631–9. doi:10.1093/annonc/mdx176.
- [5] Info CM, Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Meeting Library | Effect on health-related quality of life ( HRQOL ) of adjuvant treatm ... Page 1 of 2 2018:1–2.
- [6] Info CM, Larkin JMG, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Meeting Library | Dabrafenib plus trametinib ( D + T ) as adjuvant treatment of resecte ... 2018:1682083.
- [7] Atkinson VG, Hauschild A, Santinami M, Mandala M, Chiarion Sileni V, Larkin J, 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. *Ann Oncol* 2018:1–4. doi:10.15713/ins.mmj.3.
- [8] 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. doi:10.1056/NEJMoa1708539.
- [9] Tafinlar SmPc 2018:2–35.
- [10] Atkinson V, Long G V., Menzies AM, McArthur G, Carlino MS, Millward M, et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:5–12. doi:10.1111/ajco.12656.
- [11] Oddershede L, Petersen KD. Adjustment of foreign EQ-5D-3L utilities can increase their transferability. *Clin Outcomes Res* 2015;7:629–36. doi:10.2147/CEOR.S93280.
- [12] Knies S, Evers SMAA, Cande MJJM, Severens JL, Ament AJHA. Utilities of the EQ-5D: Transferable or not? *Pharmacoeconomics* 2009;27:767–79. doi:10.2165/11314120-000000000-00000.

## 7 Appendices

## Results

Table A1 Results per PICO from the COMBI-AD study

Trial name: <i>COMBI-AD</i>										
NCT number: <i>NCT01682083</i>										
Critical endpoints										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
<i>OS at 3 years (Data cut June 30, 2017)</i>	Dabrafenib plus trametinib	438	86% (NA)	ARR: 9.0% <sup>α</sup>	4.3% to 12.5%		HR: 0.57	0.42 to 0.79	<0.001	<i>The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification</i>
	Placebo	432	77% (NA)							
<i>RFS – investigator assessed at 3 year (data cut-off April 30, 2018)</i>	Dabrafenib plus trametinib	438	59% (55% to 64%)	ARR: 18.9% <sup>α</sup>	12.9% to 24.1%		HR: 0.49	0.40 to 0.59	<0.001	<i>The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification.</i>
	Placebo	432	40% (35% to 45%)							
<i>Safety: Number of patients with grade 3-4 AEs (Data cut June 30, 2017)</i>	Dabrafenib plus trametinib	435	41% (NA)	ARR: -27.3% <sup>α</sup>	-39.4% to -17.8%		RR: 2.93 <sup>β</sup>	2.26 to 3.79	P<0.0001	<i>Safety-population</i>
	Placebo	432	14% (NA)							



<i>Safety:</i> <i>Number of patients discontinuing due to AEs</i>	Dabrafenib plus trametinib Placebo	435 432	26% (NA) 3% (NA)	ARR: -23.4% <sup>α</sup>	-44.0% to -11.9%	RR: 9.43 <sup>β</sup>	5.28 to 16.85	P<0.001	<i>Safety-population</i>
<i>Safety:</i> <i>Qualitative assessment of types of AEs</i>				See 5.1.3.					
<b>Important endpoints</b>									
<i>HRQoL</i>	Dabrafenib plus trametinib Placebo	438 432	Reduction in EQ VAS post recurrence -6.02 (NA) Reduction in EQ VAS post recurrence -6.84 (NA)	Mean difference: 1.29	0.88 to 1.65	NA	NA	NA	<i>Measure scale: EQ VAS. A mixed-model, repeated-measures analysis was used to assess differences in mean score. Estimation of absolute mean difference explained in section 5.1.3</i>
<i>DMFS at 3 years (Data cut April 30, 2018)</i>	Dabrafenib plus trametinib Placebo Comparator	438 432	71% (67% to 76%) 57% (52% to 62%)	ARR: 14.0% <sup>α</sup>	8.3% to 18.9%	HR 0.53	0.42 to 0.67	<0.001	

NA = Not available

<sup>α</sup>Protocol shows an example of the calculation. If RR=0.5 and the assumed number of events in the active arm is 30% then the absolute risk reduction (ARR) = 30 – 30\*0.5 = 15%-point

<sup>β</sup>RR is calculated using [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php)

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Tafinlar og Mekinist
Generisk navn	Dabrafenib og trametinib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE23 og L01XE25
Virkningsmekanisme	Dabrafenib: reversibel RAF-kinase inhibitor Trametinib: selektiv MEK1 og MEK2 inhibitor
Administration/dosis	Dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt, administreret som per oral tablet behandling Trametinib 2 mg 1 gang dagligt, administreret som per oral tablet behandling. Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.
Forventet 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	03.07.2018
Offentliggørelsesdato	03.07.2018
Dokumentnummer	21895
Versionsnummer	1.1

## Indhold

1	Formål .....	4
2	Baggrund .....	4
2.1	Nuværende behandling .....	5
2.2	Dabrafenib i kombination med trametinib.....	5
3	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.1	Valg af effektmål .....	6
	Kritiske effektmål .....	7
	Vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse .....	10
6	Andre overvejelser .....	11
7	Referencer .....	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14

## Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AE:	<i>adverse events</i>
CI:	Konfidensinterval
CLND:	<i>Complete Lymph Node Dissections</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
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>
RCT:	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RFS:	<i>Recurrence free survival</i>
RR:	Relativ Risiko
SN:	<i>Sentinel Node</i>

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dabrafenib i kombination med trametinib som mulig standardbehandling som adjuverende behandling af patienter med modermærkekræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt i den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dabrafenib i kombination med trametinib modtaget 09. april 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dabrafenib i kombination med trametinib og observation (watch and wait) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Dabrafenib har på nuværende tidspunkt indikation til BRAFV600-positivt ikke-resektabelt eller metastatisk melanom som monoterapi eller i kombination med trametinib.

## 2 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Modermærkekræft 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].

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: Tumor, Node (lymfeknude) og Metastase. Disse parametre siger noget om hvor fremskreden den primær tumor er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og status for fjerne metastaser, M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlige spredning til indre organer [2,3]. Stadietinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [4]. Internationale tal for 5 års- og 10 årsoverlevelsen er 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 bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse, og ulceration (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

## 2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III og stadium IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Til at vurdere spredning til nærmeste lymfeknuderegion undersøger man de sentinelle lymfeknuder, også kaldet skildvagslymfeknuder (sentinel nodes (SN)). Med radikal kirurgi 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 og 31 patienter med resektabel stadium IV modermærkekræft [1,5]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 150 – 200 patienter. Se i øvrigt afsnit 6, Andre overvejelser.

## 2.2 Dabrafenib i kombination med trametinib

Dabrafenib er en reversibel selektiv inhibitor af RAF kinase. Prækliniske data viser at dabrafenib hæmmer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) pathway hos BRAF V600E muterede melanom celler.

BRAF genet koder for B-Raf proteinet, som er en serin/threonin protein kinase, der aktiverer mitogen aktiveret protein kinase (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 kun rutinemæssigt hos patienter med metastaser (regionalt eller fjernmetastaser) [6].

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

Den forventede indikationsudvidelse for dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling gælder for patienter med komplet resekeret stadium III modermærkekræft. Af de 150 – 200 patienter, som fagudvalget vurderer, kan være kandidater til adjuverende behandling, som beskrevet i afsnit 2.1, vil cirka 50 % have en BRAF mutation svarende til omkring 75 – 100 patienter årligt, der kan være kandidater til dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling.

Den ansøgte indikationsudvidelse er baseret på COMBI-AD studiet, hvor dabrafenib i kombination med trametinib er sammenlignet med placebo [7].

Til adjuverende behandling af modermærkekræft administreres dabrafenib i kombination med trametinib som en peroral tablet behandling med henholdsvis 150 mg 2 gange dagligt og 2 mg én gang dagligt. Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

### 3 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III?*

#### *Population*

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc eller IIId jf. AJCC version 8.

#### *Intervention*

Dabrafenib i kombination med trametinib, beskrevet i afsnit 2.2

#### *Komparator*

Ingen farmakologisk adjuverende behandling: observation (watch and wait).

#### *Effektmål*

Beskrevet i Tabel 1

#### 3.1 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	overlevelse	OS rate ved 5 år	En forskel på 5 %- point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS rate ved 3 år	En forskel på 10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på 30 %-point
			Andel af patienter, med behandlingsophør som følge af bivirkninger	En forskel på 15 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets spørgeskemaer (se nedenfor)
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS rate ved 3 år	En forskel på 7 %-point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib baseres på en tidshorisont på længst mulig opfølgningstid. Tidsangivelser i tabellen er defineret på baggrund af den foreløbige ansøgning.

### *Kritiske effektmål*

#### *Overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i OS rate ved 5 år mellem dabrafenib i kombination med trametinib sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant.



Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet overlevelseshaster på 5 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 5 år, ønskes supplerende information på overlevelseshaster efter længst mulig opfølgningstid.

### Recurrence free survival (RFS)

Patienter der er kandidater til adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib har komplet resekeret stadium III modernærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modernærkekræft med det primære effektmål RFS [8–10]. RFS defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald eller død.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [11] samt gode behandlingsmuligheder ved progression. Fagudvalget vurderer, at en forskel i RFS rate ved 3 år på 10 %-point mellem dabrafenib i kombination med trametinib sammenlignet med placebo er klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet RFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på RFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

### Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AEs)) grad 3-4 samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, da det belyser hvorvidt dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resekerede modernærkekræft patienter. De uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang.

#### *Uønskede hændelser grad 3-4 (Adverse events (AE))*

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [12], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem dabrafenib i kombination med trametinib og placebo behandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til metastatisk modernærkekræft, at uønskede hændelser forbundet med behandlingen er håndterbare, hvorfor denne forskel i uønskede hændelser accepteres.

#### *Behandlingsophør på grund af bivirkninger*

Behandlingsophør på grund af bivirkninger reflekterer, hvorvidt dabrafenib i kombination med trametinib tolereres sammenlignet med placebo. Behandlingsophør på grund af alvorlige bivirkninger ønskes oplyst og fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fastlæggelsen af den mindste klinisk relevante forskel afspejler fagudvalgets kliniske erfaring med dabrafenib i kombination med trametinib i metastatisk behandling, hvor ophør grundet bivirkninger er velkendt.

#### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med dabrafenib i kombination med trametinib med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

## Vigtige effektmål

### Livskvalitet

Livskvalitet kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante:

Livskvalitet vurderet ud fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [13]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som  $\geq 5$  point.

EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D visuel analog skala mellem dabrafenib i kombination med trametinib og komparator som værende klinisk relevant [14,15].

### Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Patienter censureres på datoen for sidste sygdomsvurdering [16]. Fagudvalget finder, at DMFS er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for hvilke patienter, der får uheldeligt tilbagefald.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point i DMFS rate ved 3 år mellem dabrafenib i kombination med trametinib sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant. Fagudvalget lagde vægt på, at den mindste klinisk relevante forskel skulle være mindre end for RFS, da effektmålet indtræder på et senere tidspunkt, men dog større end OS.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet DMFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på DMFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Dabrafenib/Tafinlar AND trametinib/Mekinist	Adjuverende behandling modermærkekræft

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Det skal fremgå hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål.

## 6 Andre overvejelser

På grund af diskrepans mellem de kliniske studiers AJCC klassifikation (7. version) og nuværende AJCC klassifikation (8. version), og fordi man ikke længere foretager fuld lymfeknuderømning, som de kliniske studier baserer sig på, er der behov for en mere klinisk relevant tilgang. Dette er dog ikke indenfor fagudvalgets arbejde, men derimod en diskussion der bør foregå i de kliniske selskaber med henblik på hvilke patienter med stadium III sygdom (specielt stadium IIIa sygdom) og hvilke med stadium IV, der er potentielle kandidater til adjuverende behandling.

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

## 7 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016. Annual report. 2016.
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.* 2017;67(6):472–92.
4. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
5. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:543–8.
6. RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
7. 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.
8. 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.
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.* 2016;375(19):1845–55.
10. 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 Supplementary. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1709030.
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;(October):2340–66.
12. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
14. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
15. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
16. 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.* 2017;NEJMoa1709030.

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Marco Donia Læge, Ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nord
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge	Region Midt
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Vurderet at udpegning ikke var relevant</i>	Region Sjælland
Marco Donia	Region Hovedstaden
Niels Jessen Overlæge, professor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich	Dansk Modermærkekræft Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen	Danske Patienter
Lene Ottesen	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig)  Charlotte Wulf Johansen (koordinator)  Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent)  Tenna Bekker (teamleder)