

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAF-MEK-hæmmer giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK-hæmmer giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Braftovi i kombination med Mektovi
Generisk navn	Encorafenib i kombination med binimetinib
Firma	Pierre Fabre
ATC-kode	L01XE46 L01XE41
Virkningsmekanisme	Encorafenib: BRAF-hæmmer Binimetinib: MEK 1/2 hæmmer
Administration/dosis	Encorafenib 450 mg 1 gang dagligt, oral tablet behandling. Binimetinib 45 mg 2 gange dagligt, oral tablet behandling
EMA-indikation	Encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.
Godkendelsesdato	10. april 2019
Offentliggørelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	46555
Versionsnummer	1.2
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 overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2. Vigtig merværdi:** Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, 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 mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

## Forkortelser

AE:	<i>Adverse Events (uønskede hændelser)</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
LDH:	Lactatdehydrogenase
LVD:	<i>Left ventricular dysfunction</i>
MAP	Mitogen Aktiveret Protein
MAPK:	Mitogen Aktiveret Protein Kinase
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>Overall Response Rate</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
RPED:	Retina pigment epitel dystrofi
RR:	Relativ Risiko
QOL:	<i>Quality of Life</i>
UNL:	<i>Upper Normal Limit</i>

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund .....	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi .....	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1 .....	10
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2 .....	10
6.2.1	Gennemgang af studier.....	11
6.2.2	Resultater og vurdering .....	13
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	20
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	20
7	Andre overvejelser.....	21
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	21
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	21
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	21
11	Referencer.....	23
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	25
13	Ændringslog .....	26
14	Bilag 1: Tabel med omregning af OR over til RR.....	28
15	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	29
15.1	Cochrane Risk of Bias .....	29
15.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af encorafenib/binimetinib.....	31

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af encorafenib i kombination med binimetinib som mulig standardbehandling til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modernmærkekræft med BRAF V600 mutation 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 encorafenib i kombination med binimetinib anbefales som mulig standardbehandling.

## 2 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modernmærker og er den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd i Danmark. Ifølge Dansk Modernmærkekræft 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 modernmærkekræft baseres på TNM-klassifikationen: Tumor, Node (lymfeknude) og Metastase. Disse parametre siger noget om hvor fremskreden primær tumor er, i form af tykkelsen af tumor, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og status for fjerne metastaser (M0 for ingen fjerne metastaser og M1c for alvorlige spredning til indre organer) [2,3].

### *Prognose*

Prognosen for modernmærkekræft er generelt god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [3,4]. Overlevelsen forventes at stige de kommende år på grund af nye behandlingsmuligheder. 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).

### *Nuværende behandling*

Den primære behandling af lokaliseret sygdom er operation. Trods operation vil nogle patienter udvikle ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk modernmærkekræft og derfor være kandidater til medicinsk behandling. Fagudvalget estimerer, at der er ca. 330 nye patienter pr. år. De organer, sygdommen hyppigst metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men også metastaser til knogler, knoglemarv, milt og andre organer, samt muskler og bindevæv ses. Forekomst af organmetastaser er generelt ensbetydende med en meget dårlig prognose [4]. For stadie IV patienter var der, baseret på danske upublicerede tal, en femårsoverlevelse (OS) på cirka 13 % for alle diagnosticerede med ikke-resektabel melanom i 2012 [5].

Omkring 50 % af disse patienter har en BRAF V600-mutation. BRAF-genet koder for B-Raf proteinet, som er en serin/threonin protein kinase, der aktiverer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) signalvejen. Mutationen er forbundet med øget celledeling og dermed tumorvækst. Mutationsundersøgelsen foretages rutinemæssigt hos patienter med metastaser (regionale eller fjerne metastaser) [4]. Behandlingen med en BRAF kinasehæmmer kombineres med en selektiv hæmmer af MEK1/2, der aktiverer mitogen aktiveret protein (MAP). Kombinationen med en MEK 1/2 hæmmer har resulteret i en forbedret anti-tumor aktivitet og forebygger udvikling af resistens mod BRAFV600 hæmmer behandling.

Der er godkendt både immunterapi (PD1-hæmmere og et CTLA4-antistof, herefter kaldet checkpoint-hæmmere) og proteinkinasehæmmere (BRAF- og MEK1/2-hæmmere) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft. I Danmark er standardbehandlingen checkpointhæmmere, uanset om patienten har en BRAF V600 mutation eller ej. Man foretrækker checkpointhæmmere, fordi der er dokumenteret langtids effekt på overlevelse, som ikke ses ved de øvrige lægemidler. Dette valg er også afspejlet i den opdaterede vejledning fra Society for Immunotherapy of Cancer version 2.0 publiceret i 2018 [6].

Den godkendte kombination af en BRAF-kinasehæmmere og en MEK1/2 hæmmer (dabrafenib/trametinib) bliver derfor primært anvendt i anden linje [7].

Kombinationsbehandling med en BRAF/MEK hæmmer anvendes dog både i Danmark og internationalt i første linje til patienter med BRAF-mutation, hvis de ikke kan behandles med checkpointhæmmere. Det drejer sig om patienter med følgende karakteristika:

- symptomatiske hjernemetastaser
- laktat-dehydrogenase LDH > ULN\*2 (øvre normal grænse)
- stor tumorbyrde
- hurtigvoksende sygdom
- symptomatisk sygdom eller
- relative kontraindikationer til immunterapi (f.eks. behandlingskrævende autoimmun sygdom)

Patienter, der behandles med BRAF-MEK1/2 hæmmer i anden linje efter checkpointhæmmere har ikke samme karakteristika som kandidater til førstelinjebehandling.

Omkring 50 – 60 patienter bliver årligt behandlet med kombinationen i første linje og 55-60 patienter i anden linje.

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Encorafenib er en selektiv hæmmer af BRAF kinasen og binimetinib er en selektiv hæmmer af MEK1/2. Dosis er 450 mg encorafenib én gang dagligt og 45 mg binimetinib to gange dagligt.

Encorafenib i kombination med binimetinib er indiceret til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.

Behandlingen fortsættes til progression af sygdommen, død eller ophør grundet bivirkninger.

### 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 11. september 2018. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende modermærkekræft efter Medicinrådets gældende metoder. Ansøgers endelige ansøgning blev godkendt den 13. november 2018.

## 4 Litteratursøgning

Ansøgers litteratursøgninger opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier. Ansøger har jf. protokollen foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der tillader en sammenligning af encorafenib i kombination med binimetinib (herefter encorafenib/binimetinib) og drabafenib i kombination med trametinib (herefter dabrafenib/trametinib). Ansøger har foretaget én søgning for effekt og sikkerhed og én for livskvalitet.

Ansøger har identificeret publikationer fra to randomiserede ublindede kliniske studier (RCT), COLUMBUS [8,9] og COMBI-V [10], som ligger til grund for ansøgers indirekte sammenligning.

I de to studier sammenlignes behandling med encorafenib/binimetinib og drabafenib/trametinib med en fælles komparator, vemurafenib. Den indirekte sammenlignende analyse mellem de to studier kan således bidrage til at besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. I tillæg til de to hovedstudier er der identificeret to publikationer fra COLUMBUS studiet med data med længere opfølgningstid på samlet overlevelse og uønskede hændelser [11,12] og livskvalitet [13]. Der er også identificeret én publikation fra COMBI-V studiet med data med længere opfølgningstid på samlet overlevelse [14] og livskvalitet [15–18]. Ansøger refererer også til produktresuméer [19,20] og EPAR for henholdsvis encorafenib og binimetinib [21,22].

### Encorafenib/binimetinib:

COLUMBUS studiet:

Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Dummer, R. et al. Lancet Oncol. 2018 [8].

Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCORAFENIB) plus binimetinib (BINIMETINIB) vs vemurafenib (VEM) or encorafenib in BRAF-mutant melanoma. Dummer, R. et al. J. Lancet Oncology 2018 [9].

Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. Gogas, H. et al. J. Clin. Oncol. 2018 [12].

Quality-of-Life (QoL) in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCORAFENIB) Plus Binimetinib (BINIMETINIB) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCORAFENIB in BRAF-Mutant Melanoma. Gogas, H et al. Ann. Oncol. Sep. 2017 [13].

### Dabrafenib/trametinib:

COMBI-V studie:

Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. Robert, C. et al. N. Engl. J. Med. 2015 [10].

Three-year estimate of overall survival in COMBI-V, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. Robert, C. et al. Ann.Oncol. 2016 [14].

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-label, randomised trial. Grob, J. J et al. Lancet Oncol. 2015. [23].

COMBI-V: Health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). Grob, J. J et al. Eur. J. Cancer. 2015. [24]

Analysis of patient-reported outcomes by disease progression status in patients (pts) with BRAF V600-mutant metastatic melanoma in the COMBI-d and COMBI-V trials. Robert, C et al. Ann. Oncol. Conf. 41st Eur. Soc. Med. Oncol. Congr. ESMO. 2016. [15] Abstract med en pooled analyse af COMBI-V og COMBI-D.

Health-related quality-of-life (HRQOL) impact of dabrafenib (D) and trametinib (T) vs BRAF inhibitor (BRAFi) monotherapy by lactate dehydrogenase (LDH) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Grob, J. J et al. Ann. Oncol. Conf. 41st Eur. Soc. Med. Oncol. Congr. ESMO, 2016 [17]. Abstract med en pooled analyse af COMBI-V og COMBI-D.

Abstracts for COLUMBUS og COMBI-V studierne er fundet og medsendt, men bliver ikke anvendt i den kliniske vurdering.

**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

### *Klinisk spørgsmål 1*

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor encorafenib/binimetinib sammenlignes med dabrafenib/trametinib til patienter, der er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAF/MEK hæmmer, har ansøger ikke indsendt data på patienter med de specifikke patientkarakteristika (jf. afsnit 2): symptomatiske hjernemetastaser, laktat-dehydrogenase LDH > ULN\*2 (øvre normal grænse), stor tumorbyrde, hurtigvoksende sygdom, symptomatisk sygdom eller relative kontraindikationer til immunterapi (f.eks. behandlingskrævende autoimmun sygdom) men derimod på en bredere patientpopulation.

### **Vurdering af datagrundlag**

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk spørgsmål 1 ikke kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:



- De patienter i studierne, der fik BRAF/MEK hæmmer i første linje, havde ikke de patientkarakteristika, som blev defineret i protokollen jvf. afsnit 2. Forskellen mellem de ønskede og de fremsendte data er for store til, at fagudvalget kan udtale sig om den kliniske merværdi af behandlingen i første linje.

### *Klinisk spørgsmål 2*

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor encorafenib/binimetinib sammenlignes med dabrafenib/trametinib til patienter, der er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF/MEK hæmmer, har ansøger udført en indirekte sammenlignende analyse og anvendt Buchers metode. Analysen indeholder data fra COLUMBUS (encorafenib/binimetinib) og COMBI-V (dabrafenib/trametinib) studierne. Hverken COLUMBUS- eller COMBI-V belyser behandling i andenlinje efter checkpoint-hæmmer behandling.

### **Vurdering af datagrundlag**

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk spørgsmål 2 kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Langt de fleste patienter i COLUMBUS og COMBI-V studierne modtog interventionen (en BRAF/MEK hæmmer) som førstelinjebehandling. Det afviger fra dansk klinisk praksis og det kliniske spørgsmål, hvor patienterne skulle have modtaget en checkpointhæmmer som førstelinjebehandling. I studierne er der et begrænset antal patienter, der har modtaget checkpointhæmmere som førstelinjebehandling. Specifikt var der kun 4 % (6 patienter) i COLUMBUS studiet, der havde modtaget en checkpointhæmmer i førstelinje og ingen patienter i COMBI-V studiet. Fagudvalget mener dog, at de kan anvende de indsendte analyser til at sammenligne interventionerne som andenlinjebehandling, da studierne er sammenlignelige hvad angår patientkarakteristika. Det, at patienterne afviger fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, mindsker dog tiltroen til evidensen, hvilket afspejles i GRADE vurderingen
- Ansøger har indsendt fortrolige kvalitative data på livskvalitet, og effektmålet kan derfor ikke vurderes. Sammenligning bliver derfor foretaget narrativt med tilgængelige data fra EPAR.
- Ansøger har indsendt data for uønskede hændelser (adverse events (AE)) og ikke for bivirkninger (uønskede hændelser relateret til behandling: adverse reactions (AR)), som specificeret i protokollen. Bivirkningsprofilerne vil blive belyst i en kvalitativ gennemgang.
- De relative effektforskelle på effektmålet duration of response (DoR) bliver ikke anvendt, da varighed af respons ikke er defineret for hele patientpopulationen i de to studier. Data er kun for de patienter, der oplever respons.
- Begge inkluderede studier af intervention og komparator er ublindede, og der er derfor risiko for bias. COLUMBUS studiets effektmål er vurderet ved en blindet uafhængig review komité (BIRC), hvorimod effektmålene i COMBI-v studiet er investigatorbedømt. Dette fremhæves i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Ansøger har ikke belyst effektmålet overall respons rate (ORR) ved hjernemetastaser pga. et meget lille patientantal i denne subgruppe i COLUMBUS studiet med encorafenib/binimetinib. Hjernemetastaser var et eksklusionskriterie i COMBI-V studiet. Datagrundlaget for en indirekte sammenlignende analyse er derfor ikke til stede.

### **Indirekte sammenligninger**

- Den indirekte sammenlignende analyse tager udgangspunkt i de relative værdier fra primærstudierne.
- I den indirekte sammenligning er den relative forskel mellem encorafenib/binimetinib og dabrafenib/trametinib estimeret ved brug af Buchers metode. Den estimerede relative forskel bruges til at

estimere den absolutte forskel ved at beregne hændelsesraten i encorafenib/binimetinib gruppen ud fra hændelsesraten i dabrafenib/trametinib gruppen (f.eks. hvis relativ forskel mellem encorafenib/binimetinib og dabrafenib/trametinib = 0,9 og hændelsesraten i dabrafenib/trametinib er 30 %, så er hændelsesraten i encorafenib/binimetinib gruppen  $30 \times 0,9 = 27$  og den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 27 = 3$  procentpoint).

- Ansøger har indsendt data på uønskede hændelser og ORR som odds ratio (OR). Medicinrådets sekretariat har omregnet OR til relativ risiko (RR) (se bilag 2).
- 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 længst mulig opfølgningstid med ønske om en median overlevelse eller en 1 års OS-rate. Den mediane opfølgningstid i COLUMBUS studiet var 36,8 måneder for encorafenib/binimetinibarmen og > 36 måneder i COMBI-v studiet for dabrafenib/trametinibarmen.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder encorafenib i kombination med binimetinib sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAFMEK hæmmer*

Jf. afsnit 5 var forskellen mellem de ønskede og de fremsendte data for stor til, at fagudvalget kan lave en reel vurdering af den kliniske merværdi i en relevant population som defineret i dansk klinisk praksis i første linje jvf. afsnit 2.

Fagudvalget finder derfor, at encorafenib/binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

### 6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder encorafenib i kombination med binimetinib sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF/MEK hæmmer?*

Jf. afsnit 5 vil fagudvalget foretage en vurdering af encorafenib/binimetinib sammenlignet med dabrafenib/trametinib, som anvendes i dansk klinisk praksis i anden linje.

Fagudvalget vurderer, at encorafenib/binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

### 6.2.1 Gennemgang af studier

#### COLUMBUS (encorafenib/binimetinib versus vemurafenib) [8,9]:

##### *Karakteristika*

Studiet er et todelt randomiseret ublindt fase III studie (effekt og sikkerhed). Der ses i denne vurdering kun på den første del, som sammenligner behandling med kombinationen af encorafenib 450 mg én gang dagligt og binimetinib 45 mg to gange dagligt med vemurafenib 960 mg to gange dagligt. Udover dette var der en tredje arm, der ikke belyses i denne indirekte sammenligning, der sammenligner encorafenib i kombination med binimetinib med encorafenib 300 mg alene. I alt blev 577 patienter med metastatisk modermærkekræft med BRAF V600-mutation randomiseret 1:1:1 til behandling med encorafenib/binimetinib, behandling med vemurafenib eller behandling med encorafenib 300 mg alene. Studiets inklusionsperiode var 30. december 2013 til 10. april 2015.

Studiet er et multicenterstudie, som inkluderede patienter fra 162 hospitaler i 28 lande. Patienterne blev inkluderet i studiet, hvis de var  $\geq 18$  år og opfyldte inklusionskriterierne; lokal avanceret (AJCC stadie IIIB, IIIC eller IV), ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft eller ukendt primær modermærkekræft (tilføjelse), havde BRAF V600E eller BRAF V600K mutation, havde ECOG performancestatus 0 eller 1, var behandlingsnaive eller havde haft progression på eller efter tidligere førstelinjebehandling med immunterapi for resektabel lokalavanceret eller metastatisk melanom. Tidligere adjuverende behandling var tilladt (f.eks. IFN, IL-2, anden immunterapi end IFN og IL-2, strålebehandling eller kemoterapi). Patienter måtte ikke tidligere været behandlet med en BRAF- eller MEK-hæmmer, tidligere været i behandling med systemisk kemoterapi (tilføjelse 2014), radioterapi eller andre forsøgslægemedier end immunterapi.

Patienterne blev stratificeret på baggrund af sygdomsstadium (AJCC IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b eller IVM1c), performancestatus 0 eller 1 samt BRAF-mutationsstatus (BRAF V600E eller BRAF V600K). Efter en tilføjelse til protokollen i 2013, blev BRAF-mutationsstatus erstattet med tidligere behandling med førstelinje immunterapi (ja eller nej) som stratificeringsfaktor.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), der defineres som tiden fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død uanset årsag. Studiets sekundære endepunkt var samlet overlevelse (OS), overall respons rate (ORR), tid til respons (TTR), sygdomskontrol rate (DCR), varighed af respons (DOR), sikkerhed og tolerans, performancestatus (PS), livskvalitet vurderet ved EORTC QLQC30, EQ-5D og FACT-M. Endepunkterne blev vurderet ved en blindet uafhængig central reviewkomite (BIRC), mens lokal investigatorvurdering blev anvendt til støttende analyser.

Median opfølgningstid var ved det seneste data cut-off (november 2017) 36,8 måneder.

Sikkerhedsanalyserne er gennemført ved en cut-off i november 2016. Alle effektanalyser er udført på intention to treat-populationen (ITT). Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, som havde modtaget behandling med mindst en dosis af studiemedicin, og som havde mindst en post-baseline sikkerhedsvurdering (safety populationen). Relevante baselinekarakteristika ses i tabel 1.

#### COMBI-V (dabrafenib/trametinib versus vemurafenib) [10]:

Studiet er et randomiseret ublindt fase III studie. Det er et multicenterstudie med patientinklusion fra 193 centre på verdensplan. I alt blev 704 patienter med metastatisk modermærkekræft med BRAF V600-mutation randomiseret 1:1 til behandling med dabrafenib 150 mg to gange dagligt i kombination med trametinib 2 mg én gang dagligt eller behandling med vemurafenib 960 mg to gange dagligt. Studiets inklusionsperiode var fra juni 2012 til oktober 2013.

Inklusionskriterierne var målbar sygdom ifølge RECIST (version 1.1,15) og en performancestatus (ECOG) på 0 eller 1. Patienter, som havde været i behandling for hjernemetastaser med ingen stigning i læsionsstørrelse i mindst 12 uger, kunne også inkluderes. Patienterne blev ekskluderet, hvis de tidligere havde fået

systemisk anti-cancerbehandling for avanceret eller metastatisk modermærkekræft. Tidligere adjuverende behandling med immunterapi, herunder ipilimumab, var tilladt, hvis denne var afsluttet  $\geq 8$  uger inden inklusion. Tidligere kirurgisk behandling af hjernemetastaser samt adjuverende helhjerne strålebehandling var tilladt.

Patienterne blev stratificeret ud fra BRAF-mutationsstatus (BRAF V600E/V600K) og laktatdehydrogenase niveau (LDH).

Det primære endepunkt var OS, der defineres som tid fra randomisering til død uanset årsag. De sekundære endepunkter var PFS, ORR, DOR og sikkerhed. Det var ikke muligt at skifte fra vemurafenibarmen til kombinationsarmen før den uafhængige monitoreringskomite anbefalede at stoppe studiet, pga. signaler om høj effekt i kombinationsgruppen. Efter den anbefaling blev protokollen i stedet udvidet, så det blev tilladt for patienter i vemurafenibarmen at skifte til kombinationsarmen. Endepunkterne blev vurderet af investigator ud fra Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Sikkerhed blev vurderet i klinikken.

Ved data cut-off (februar 2016) var der opfølgningstid på  $> 3$  år. Alle effektanalyser er udført på intention to treat-populationen (ITT). Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, som havde modtaget behandling med mindst en dosis af studiemedicin, og som havde mindst en post-baseline sikkerhedsvurdering (safety populationen). Relevante baselinekarakteristika ses i tabel 1.

Fagudvalget er opmærksom på, at der er forskel i kalendertidspunktet for de to studiers inklusionsperiode (COLUMBUS og COMBI-V). De tilgængelige muligheder for behandling ved progression har ændret sig over en kort periode med ipilimumab, der blev tilgængelige i flere lande i 2012 og pembrolizumab, der blev tilgængelig fra 2014 gennem EAP (Extensible Authentication Protocol) og senere med en EMA godkendelse i 2015. Dette kan muligvis have en indflydelse på en eventuel cross-over effekt på overlevelse. COLUMBUS studiet inkluderede patienter i perioden fra december 2013 – april 2015 og COMBI-V studiet inkluderede patienter i perioden juni 2012 – oktober 2013.

#### COMBI-MB (dabrafenib/trametinib) i patientpopulation med hjernemetastaser [26].

Studiet er et multikohorte ikke-blindet fase 2 studie, der evaluerede dabrafenib 150 mg 2 gange daglig og trametinib 2 mg en gang daglig i fire patientkohorter med modermærkekræft og hjernemetastaser. Det er et multicenterstudie med patientinklusion fra 32 centre i Europa, Nordamerika og Australien. Det primære effektmål var respons på hjernemetastaser. Studiets inklusionsperiode var fra februar 2014 til august 2016 med en median opfølgningstid på 6,5 måneder. Studiet inddrages af fagudvalget til belysning af dabrafenib/trametinibs effekt på hjernemetastaser.

**Table 1:** Baseline karakteristika for interventionsarmen i COLUMBUS og COMBI-V [8,10]

	<b>Encorafenib 450 mg i kombination med binimetinib 45 mg (n = 192) COLUMBUS</b>	<b>Dabrafenib i kombination med trametinib (n = 352) COMBI-v</b>
Median alder (år)	57,0 (20-89)	55 (18-91)
Køn, mænd – no. (%)	115 (60 %)	208 (59 %)
LDH koncentration		
≥ øverste normalgrænse	55 (29 %)	118 (34 %)
< øverste normalgrænse	137 (71 %)	233 (66 %)
Antal organer involveret – no. (%)		
1	47 (24 %)	
2	58 (30 %)	
<3		177 (50 %)
≥3	87 (45 %)	174 (50 %)
BRAF status - no. (%)		
V600E	170 (89 %)	312 (90 %)
V600K	22 (11 %)	34 (10 %)
Tumorstadiet – no. (%)		
IIIb/IIIc	9 (5 %)	
IVM1a	26 (14 %)	
IVM1b	34 (18 %)	
IIIc, IVM1a eller IVM1b		130 (37 %)
IVM1c	123 (64 %)	221 (63 %)
Tidligere immunterapi – no. (%)		
Uspecificeret	57 (30 %)	61 (17 %)*
Ipilimumab		
adjuverende	2 (1 %)	
avanceret/metastatisk	5 (3 %)	
PD1/PD-L1-hæmmer		
avanceret/metastatisk	1 (1 %)	
Interferoner eller interleukiner	51 (27 %)	
adjuverende**	47 (24 %)	
neoadjuverende	0	
avanceret/metastatisk***	4 (2 %)	
Performance status (ECOG) – no. (%)		
0	136 (71 %)	248 (71 %)
1	56 (29 %)	102 (29 %)

\*inkluderede adjuverende behandling med: interferoner, interleukin-2, granulocyte-makrofag stimulerende faktor, gangliosider, imiquimod, ipilimumab og forsøgs anti-neoplastisk vaccine

\*\*interferon alfa og beta

\*\*\*interferon alfa og interleukin 2

### Population

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika mellem de to studier er sammenlignelige. Imidlertid afviger patientpopulationen i begge studier fra den relevante danske patientpopulation, som typisk er patienter der progredierer efter behandling med en checkpoint-hæmmer i første linje og hvor performancestatus således er væsentligt dårligere.

### 6.2.2 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 encorafenib/binimetinib sammenlignet med dabrafenib/trametinib baseres på længst mulig opfølgningstid.

### Overall survival (OS) (kritisk)

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. OS ønskes opgjort som median OS eller OS-rate ved 1 år. Opfølgningstiden for de tilgængelige OS-data for encorafenib/binimetinib er 36,8 måneder og der er 36 måneders data for dabrafenib/trametinib.

**Tabel 2.** Vurdering af klinisk merværdi: OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median OS: 3 måneder Ved 1 år: 10 %-point	8,4 måneder [NA; NA]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1,0	HR = 0,90 [0,65;1,24]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav evidenskvalitet		

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.

Median OS i COLUMBUS studiet var 33,6 måneder for encorafenib/binimetinib sammenlignet med 16,9 måneder for vemurafenib, som giver en absolut effektforskel på 16,7 måneder til fordel for encorafenib/binimetinib. Median OS i COMBI-v studiet var 26,1 måneder for dabrafenib/trametinib sammenlignet med 17,8 måneder for vemurafenib, som giver en absolut effektforskel på 8,3 måneder til fordel for dabrafenib/trametinib. Den estimerede absolutte effektforskel mellem studierne på 8,4 måneder til fordel for encorafenib/binimetinib overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Den relative forskel indikerer derimod, at encorafenib/binimetinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med dabrafenib/trametinib vedrørende OS, idet den øvre konfidensgrænse er > 1,0.

Fagudvalget vurderer samlet, at encorafenib/binimetinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib for effektmålet median OS (meget lav evidenskvalitet).

### Bivirkninger (kritisk)

Ansøger har indsendt bivirkningsdata for encorafenib/binimetinib COLUMBUS og dabrafenib/trametinib fra COMBI-V i form af uønskede hændelser (adverse events (AE)), som dækker over både de protokoldefinerede bivirkninger (adverse reactions (AR)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger kan belyses ved uønskede hændelser, men det påvirker fagudvalgets tiltro til effektestimatet og graderes ned i GRADE gennemgangen.

Udover en kvalitativ vurdering af uønskede hændelser relateret til behandling med encorafenib/binimetinib ønskes uønskede hændelser også opgjort som andel af patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4, samt andelen 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, dvs. inkluderede patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Effekt målet er opgjort som andelen af patienter, som oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser.

**Tabel 3.** Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	En forskel på 10 %-point		5 %-point [-7; 17]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR = 1,03 [0,78;1,29]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav evidenskvalitet		

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.

Patienter i behandling med encorafenib/binimetinib i COLUMBUS og dabrafenib/trametinib i COMBI-v oplevede færre grad 3-4 uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med vemurafenib (57,8 % vs. 63,4 % og 52,0 % vs. 63,0 %). Den absolutte forskel mellem encorafenib/binimetinib og dabrafenib/trametinib versus vemurafenib er 5,4 %-point til fordel for encorafenib/binimetinib, hvilket ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effekt forskel indikerer, at encorafenib/binimetinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med dabrafenib/trametinib, da konfidensintervallet krydser 1,0.

Samlet vurderer fagudvalget, at behandling med encorafenib/binimetinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib, hvad angår grad 3-4 uønskede hændelser (meget lav evidenskvalitet).

#### *Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser*

**Tabel 4.** Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	En forskel på 5 %-point		-5 %-point [-13; 3]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR: 0,70 [0,36;1,30]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav evidenskvalitet		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Færre patienter i behandling med encorafenib/binimetinib end vemurafenib oplevede i COLUMBUS-studiet behandlingsophør (12,5 % vs. 16,7 %). I COMBI-v studiet oplevede flere patienter i dabrafenib/trametinib-armen end vemurafenibarmen behandlingsophør pga. uønskede hændelser (13,0 % vs. 12,0 %). Den absolutte forskel mellem encorafenib/binimetinib og dabrafenib/trametinib versus vemurafenib er 5 %-point til fordel for encorafenib/binimetinib, hvilket ligger over den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget bemærker, at frekvensen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser er ens i de to

interventions-arme, mens forskellen ses i vemurafenib komparatorarmene.

Den relative forskel indikerer, at encorafenib/binimetinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med dabrafenib/trametinib, da konfidensintervallet krydser 1,0.

Samlet vurderer fagudvalget, at behandling med encorafenib/binimetinib **ingen klinisk merværdi** har sammenlignet med dabrafenib/trametinib, hvad angår behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (meget lav evidenskvalitet).

#### *Kendte bivirkninger*

Som supplement til de to ovenstående kvantitative vurderinger foretager fagudvalget en kvalitativ gennemgang af de uønskede hændelser relateret til behandling med encorafenib/binimetinib. Gennemgangen baseres på sikkerhedsdata fra tre studier (COLUMBUS (del 1), LOGIC-2 og studie CMEK162X2110 [21,22], som også ligger til grund for EMA-godkendelsen. Derudover inddrages produktresuméerne for encorafenib og binimetinib for en detaljeret beskrivelse af bivirkningerne [19,20].

I den kvalitative gennemgang fokuserer fagudvalget på bivirkninger med særligt fokus på pyrexia (feber), fototoxicitet og hjertets pumpefunktion (LVD) samt dosisreduktion og interaktion med stråleterapi, jf. protokollen. Herudover har fagudvalget valgt også at fokusere på hypertension, leverpåvirkning og gastrointestinale bivirkninger (kvalme, opkast og diarre). Den kvalitative gennemgang vil blive holdt op overfor behandling med dabrafenib/trametinib, se tabel 5 [27].

**Tabel 5.** Oversigt over udvalgte bivirkninger og uønskede hændelser

	<b>Encorafenib/binimetinib</b> Behandlingsrelaterede uønskede hændelser		<b>Dabrafenib/trametinib</b> Behandlingsrelaterede uønskede hændelser	
	<b>Alle grader</b>	<b>Grad 3-4</b>	<b>Alle grader</b>	<b>Grad 3-4</b>
Pyrexia	17,2 %	2,9 %	47 %	4 %
Fototoxicitet	4 %	0,4 %	3 %	0 %
Påvirkning af hjertets pumpefunktion	8,4 %	1,1 %	8 % <sup>α</sup>	4 %
Hypertension	11,7 %	5,5 %	13 %	< 1 %
Kvalme	41,6 %	2,6 %	23 %	< 1 %
Opkast	28,1 %	2,2 %	17 %	1 %
Diarré	38 %	3,3 %	20 %	1 %
Påvirkning af leverfunktion <sup>#</sup>	15,7 %	5,5 %	10 %	4 %

# Forhøjet ASAT/ALAT, <sup>α</sup> Er kun opgjort som "uønskede hændelser"

Ved den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med de to kombinationer af en BRAF hæmmer og en MEK1/2 hæmmer fremhæver fagudvalget at:

- Fagudvalget bemærker, at pyrexia grad 1-2 kan være en stor gene for patienter, der tager lægemidlerne over en længere periode. Derfor vægter fagudvalget frekvensen af alle grader af bivirkninger med pyrexia, hvor der ses en stor forskel i frekvensen for encorafenib/binimetinib sammenlignet med dabrafenib/trametinib (17,2 % vs. 47%).
- Påvirkning af hjertets pumpefunktion er en kendt bivirkning ved behandling med dabrafenib/trametinib med en frekvens grad 3-4 (kun opgjort som uønsket hændelse) på 4 % versus 1,1 % for encorafenib/binimetinib. Fagudvalget fremhæver, at de er opmærksomme på denne risiko, hvor der bør være indskærpet opmærksomhed på patienternes følgesygdomme (komorbiditet).



- Behandling med encorafenib/binimetinib er forbundet med hyppigere forekomst af forhøjet blodtryk grad 3-4 og fagudvalget er opmærksomme på denne risiko.
- Behandling med encorafenib/binimetinib er forbundet med hyppigere forekomst af kvalme, opkast og diarré sammenlignet med dabrafenib/trametinib, inklusiv svære tilfælde (grad 3-4). Fagudvalget vægter igen frekvensen af alle grader af bivirkninger med gastrointestinale gener, da lægemidlet tages over en længere periode og kan være en belastning for patienterne. Det kan ikke udelukkes, at forekomsten af gastrointestinale gener vil give anledning til flere kontrolbesøg, pausering af behandling, dosisjusteringer og muligvis behandlingsophør.
- Begge kombinationer af en BRAF hæmmer og en MEK1/2 hæmmer er forbundet med fototoxicitet og påvirkning af leverfunktions blodprøver. Begge er håndterbare i klinisk praksis.

Fototoxicitet førte til dosisreduktion hos 0,4 % af patienterne. LVD førte til behandlingsophør hos 0,4 % og behandlingspause eller dosisreduktion i 6,6 % af patienterne. LVD var generelt reversibelt efter behandlingspause eller dosisreduktion.

På baggrund af den kvalitative gennemgang vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne mellem lægemidlerne adskiller sig væsentligt i forhold til feber, kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger, hvilket bør inddrages i den konkrete kliniske situation.

#### *Samlet konklusion, bivirkninger*

I vurderingen har fagudvalget bemærket, at bivirkningsprofilerne mellem lægemidlerne er forskellige. På baggrund af bivirkningsprofilerne kan fagudvalget dog ikke sige, om det ene lægemiddel er at foretrække frem for et andet.

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser generelt er håndterbare og reversible. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at samlet for effektmålet bivirkninger har encorafenib/binimetinib **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib (meget lav evidenskvalitet), tabel 5.

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

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Meget lav
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Ingen	Meget lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

#### *Progression free survival (PFS) (vigtig)*

PFS defineres som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v 1.1 eller dødsfald. PFS ønskes opgjort som median PFS. Opfølgningstiden for de tilgængelige PFS-data for encorafenib/binimetinib er 36,8 måneder og der er 36 måneders data for dabrafenib/trametinib.

**Table 7.** Vurdering af klinisk merværdi: PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median PFS: 3 måneder	3,5 måneder [NA;NA]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1,0	HR = 0,77 [0,56;1,06]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

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

Median PFS i COLUMBUS studiet var 14,9 måneder for encorafenib/binimetinib sammenlignet med 7,3 måneder for vemurafenib. Median PFS i COMBI-V studiet var 11,4 måneder for dabrafenib/trametinib sammenlignet med 7,3 måneder for vemurafenib. Den estimerede absolutte effektforskel på 3,5 måneder til fordel for encorafenib/binimetinib overstiger netop den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Den relative forskel indikerer, at encorafenib/binimetinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med dabrafenib/trametinib vedrørende PFS, idet den øvre konfidensgrænse er > 1,0.

Fagudvalget vurderer samlet, at encorafenib/binimetinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib for effektmålet median PFS (meget lav evidens kvalitet).

#### Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitetsdata for encorafenib/binimetinib er endnu upublicerede, hvorfor data fra EPAR'en er anvendt til en narrativ gennemgang. Livskvalitet belyses ud fra effektmålene FACT-M, EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L [22]. Medianen blev ikke nået for effektmålet FACT-M (klinisk relevant ændring: 10%) i encorafenib/binimetinib armen, men for vemurafenib armen blev medianen nået ved 22,1 måneder, med en HR på 0,46 (95 % CI: 0,29;0,72) mellem de to arme. Forværring i EORTC-QLQ-C30 (klinisk relevant ændring: 10 %) blev observeret 7 måneder senere for encorafenib/binimetinib armen sammenlignet med vemurafenib (23,9 måneder vs. 16,6 måneder). Der var ingen forskel i effektmålet EQ-5D-5L mellem encorafenib/binimetinib og vemurafenib.

COMBI-V studiet belyser livskvalitet primært med EQ-5D (klinisk relevant ændring: > 0,08 i index score). Der blev set klinisk relevant ændring fra baseline for dabrafenib/trametinib sammenlignet med vemurafenib på EQ-5D score ved uge 16, uge 48 og ved sygdomsprogression.

På baggrund af den narrative gennemgang, hvor begge studier (COLUMBUS og COMBI-V) viser en favorabel effekt sammenholdt med den fælles komparator vemurafenib, vurderer fagudvalget, at encorafenib/binimetinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib for effektmålet livskvalitet (meget lav evidens kvalitet).

#### Overall response rate (ORR) (vigtig)

ORR defineres som andelen af patienter, som opnår delvist eller komplet respons. ORR ønskes opgjort som andelen af patienter, der oplever respons. Opfølgningstiden for de tilgængelige ORR-data for encorafenib/binimetinib er 36,8 måneder og der er 36 måneders data for dabrafenib/trametinib.

**Tabel 8.** Vurdering af klinisk merværdi: ORR

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Andel af patienter, der opnår respons: 10 %-point	9,0 %-point [-3,0;21,0]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,0	RR = 1,17 [1,01;1,28]
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

ORR for encorafenib/binimetinib vs. vemurafenib var hhv. 63,5 % og 40,8 % og for dabrafenib/trametinib vs. vemurafenib hhv. 67 % og 53 %. Den estimerede absolutte effektforskel på 9,0 %-point til fordel for encorafenib/binimetinib ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative forskel indikerer, at encorafenib/binimetinib har en lille klinisk merværdi sammenlignet med dabrafenib/trametinib vedrørende ORR, idet den nedre konfidensgrænse er > 1,0. Fagudvalget bemærker, at forskellen ligger i vemurafenib armen, hvilket kan skyldes forskellen mellem studierne ved vurdering af effektmål med en hhv. uafhængig review komité i COLUMBUS studiet og investigatorvurdering i COMBI-V studiet.

Fagudvalget vurderer samlet, at encorafenib/binimetinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib for effektmålet median ORR (meget lav evidenskvalitet).

#### *Duration of response (DoR)(vigtig)*

DoR defineres som tiden fra første dokumenterede respons (bekræftet komplet respons eller delvis respons) til datoen for progression eller død som følge af modermærkekræft. DoR ønskes opgjort som median DoR. Opfølgningstiden for de tilgængelige DoR-data for encorafenib/binimetinib er 36,8 måneder og der er 36 måneders data for dabrafenib/trametinib.

**Tabel 9.** Vurdering af klinisk merværdi: DoR

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median DoR: 2 måneder	0,1 måned [NA;NA]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Median DoR i COLUMBUS studiet var 18,6 måneder for encorafenib/binimetinib sammenlignet med 12,3 måneder for vemurafenib. Median DoR i COMBI-V studiet var 13,8 måneder for dabrafenib/trametinib sammenlignet med 7,6 måneder for vemurafenib. Den estimerede absolutte effektforskel på 0,1 måned til fordel for encorafenib/binimetinib overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 måneder. Jf. afsnit 5 bliver de relative effektforskelle ikke anvendt.

Fagudvalget vurderer samlet, at encorafenib/binimetinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib/trametinib for effektmålet median DoR (meget lav evidenskvalitet).

*Overall response rate (ORR) - hjernemetastaser (vigtig)*

Jf. afsnit 5 har ansøger ikke belyst effektmålet overall respons rate ved hjernemetastaser.

Fagudvalget finder derfor, at encorafenib/binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** for effektmålet ORR ved hjernemetastaser med meget lav evidenskvalitet.

### 6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for behandling med encorafenib/binimetinib sammenlignet med dabrafenib/trametinib til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for klinisk spørgsmål 2. Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens og indirectness (der foreligger ét studie for hhv. encorafenib/binimetinib og dabrafenib/trametinib), da der er tale om en indirekte sammenligning, manglende datagrundlag på den ønskede population samt bivirkninger, som belyses indirekte ved at være opgjort som uønskede hændelser.

### 6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at encorafenib/binimetinib giver en **ingen klinisk merværdi** for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer sammenlignet med dabrafenib/trametinib med en meget lav evidenskvalitet.

**Tabel 10.** Samlet oversigt over vurdering af effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overall Survival (OS)	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger: - AEs grad 3-4 - Behandlingsophør grundet AEs	Kritisk	Ingen	Meget lav
Progression free survival (PFS)	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Meget lav
Overall responsrate (ORR)	Vigtig	Ingen	Meget lav
Duration of response (DoR)	Vigtig	Ingen	Meget lav
Overall responsrate (ORR) hjernemetastaser	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Meget lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

- Fagudvalget vurderer, med udgangspunkt i en indirekte sammenlignende analyse, at encorafenib/binimetinib mindst har samme effekt som dabrafenib/trametinib.

- Fagudvalget bemærker, at bivirkningsprofilen er forskellig mellem lægemidlerne. Fagudvalget kan med udgangspunkt i datagrundlaget ikke sige, om det ene lægemiddel er at foretrække frem for et andet.
- Der foreligger kliniske data, der understøtter behandling af patienter med hjernemetastaser med dabrafenib/trametinib [26]. Dette anvendes i dansk klinisk praksis til patienter med symptomatiske hjernemetastaser.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at belyse specifikke forhold ved indtag af medicinen:

- Indtag af lægemidlerne: dabrafenib/trametinib indtages mindst en time før et måltid eller to timer efter, hvorimod encorafenib/binimetinib kan indtages uafhængigt af fødeindtag.
- Antal af tabletter: Fulddosis encorafenib/binimetinib medfører indtag af 6+6 tabletter dagligt og dabrafenib/trametinib betyder indtag af 4+1 tabletter dagligt.

Begge forhold kan risikere at påvirke patientens compliance og dermed behandlingens effekt.

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at encorafenib i kombination med binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastastisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib (meget lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at encorafenib/binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastastisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib (meget lav evidens kvalitet).

## 9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at encorafenib i kombination med binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastastisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib (meget lav evidens kvalitet).

Medicinrådet vurderer, at encorafenib/binimetinib til patienter med ikke-resektabel eller metastastisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med en BRAF-MEK hæmmer giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib (meget lav evidens kvalitet).

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Indtil da

vurderer fagudvalget, at encorafenib/binimetinib kan anses som ligestillet med dabrafenib/trametinib som første- og andenlinjebehandling til patienter uden hjernemetastaser på baggrund af effekt og bivirkninger. Fagudvalget vurderer at der ikke foreligger evidens for effekt af encorafenib/binimetinib på hjernemetastaser. På baggrund af de tilgængelige kliniske data som viser at encorafenib/binimetinib er lige så effektiv som dabrafenib/trametinib hos patienter uden hjernemetastaser, og at begge BRAF-hæmmere dabrafenib og vemurafenib har god effekt hos patienter med hjernemetastaser, vurderer fagudvalget at det er sandsynligt, at der kan være tale om en gruppeeffekt.

Medicinrådet antager, at der er tale om en klasseeffekt hvad angår objektiv respons rate (ORR) hos patienter med hjernemetastaser, og ligestiller encorafenib/binimetinib med dabrafenib/trametinib til alle patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600-mutation.

## 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 9. maj 2018];67(6):472–92. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
5. Dansk Melanom Gruppe. Danish Metastatic Melanoma Database. 2017.
6. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: Version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–23.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
8. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018 [citeret 25. juni 2018];19(5):603–15. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301426>
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(5):603–15. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2)
10. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib, supplementary. *N Engl J Med* [internet]. 2015;372(1):30–9. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>
11. Dummer R et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF -mutant melanoma. Reinhard. *J Clin Oncol*. 2018;45(3):131–6.
12. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G. Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. *J Clin Oncol*. 2018;36(15\_suppl):9567–9567.
13. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Quality-of-life (QoL) in COLUMBUS part 1: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in braf-mutant melanoma. *Ann Oncol* [internet]. 2017;28(suppl\_5). Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx377.031/4109318/1245PQualityoflife-QoL-in-COLUMBUS-part-1-A-phase>
14. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in

- patients (pts) with unresectable or metastatic BRA. *Ann of Oncology* [internet]. 2016;27(Supplement 6):vi552-vi587. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916318202>
15. Robert C, Schadendorf D, Long G V., Stroyakovskiy D, Levchenko E, Chiarion-Sileni V, et al. Analysis of patient-reported outcomes by disease progression status in patients (pts) with BRAF V600-mutant metastatic melanoma in the COMBI-d and COMBI-v trials. *Ann Oncol Conf 41st Eur Soc Med Oncol Congr ESMO*. 2016;27(no pagination).
  16. 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*. 2015;16(13):1389–98.
  17. Grob JJ, Robert C, Long G V., Stroyakovskiy D, Levchenko E, Chiarion-Sileni V, et al. Health-related quality-of-life (HRQOL) impact of dabrafenib (D) and trametinib (T) vs BRAF inhibitor (BRAFi) monotherapy by lactate dehydrogenase (LDH) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *Ann Oncol Conf 41st Eur Soc Med Oncol Congr ESMO*. 2016;27(no pagination).
  18. Grob JJ, Amonkar M, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. COMBI-v: Health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *Eur J Cancer* [internet]. 2015;51(Supplement 3):S682–3. Tilgængelig fra: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72068548>
  19. European Medicines Agency EMA. Mektovi - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018.
  20. European Medicines Agency EMA. Braftovi - Summary of Product characteristics. London: European Medicines Agency; 2018.
  21. European Medicines Agency EMA. Assessment report Mektovi. 2018;
  22. European Medicines Agency EMA. Assessment report Braftovi. 2018;
  23. 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>
  24. Grob JJ, Amonkar M, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. COMBI-v: Health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *Eur J Cancer*. 2015;51:S682–3.
  25. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
  26. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863–73.
  27. European Medicines Agency EMA. Assessment report - Mekinist (Trametinib), Tafinlar (Dabrafenib). 2015;44(September). Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002604/WC500196276.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002604/WC500196276.pdf)



## 12 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 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
Jakob Henriksen 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</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)
<i>Udpegning i gang</i>	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 Wulf Johansen (koordinator) Pernille Koefoed Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

## 13 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.2	10. april 2019	<p>Vedr. afsnit 10 "Relation til eksisterende behandlingsvejledning" Fagudvalget og Medicinrådet har tilføjet overvejelser omkring en gruppeeffekt på tværs af BRAF- og MEK-hæmmere til hjernemetastaserende modermærkekræft:</p> <p>Fagudvalget vurderer at der ikke foreligger evidens for effekt af encorafenib/binimetinib på hjernemetastaser. På baggrund af de tilgængelige kliniske data som viser at encorafenib/binimetinib er lige så effektiv som dabrafenib/trametinib hos patienter uden hjernemetastaser, og at begge BRAF-hæmmere dabrafenib og vemurafenib har god effekt hos patienter med hjernemetastaser, vurderer fagudvalget at det er sandsynligt, at der kan være tale om en gruppeeffekt.</p> <p>Medicinrådet antager, at der er tale om en klasseeffekt hvad angår objektiv respons rate (ORR) hos patienter med hjernemetastaser, og ligestiller encorafenib/binimetinib med dabrafenib/trametinib til alle patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600-mutation.</p>
1.1	8. februar 2019	<p>Vedr. Medicinrådets konklusion side 1: Medicinrådets vurdering af førstelinjebehandling fremgik ikke af konklusionen, hvorfor dette er nu tilpasset i konklusionen samt konsekventrettet i afsnit 8 og 9.</p> <p>Konklusionen var tidligere: <i>Medicinrådet vurderer, at encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation giver <b>ingen klinisk merværdi</b> sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.</i></p> <p>Vedr. afsnit 8 og 9: Den kliniske merværdi i begge konklusioner var ikke sat overfor komparator. Disse er nu tilpasset ved indsættelse af sætning "<i>sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib</i>".</p> <p>Vedr. afsnit 10: Medicinrådets sekretariat er blevet opmærksomme på, at i relationen til eksisterende behandlingsvejledning fremgik det ikke tydeligt, at det gælder for både første- og andenlinjebehandling, hvorfor dette nu er indsat.</p> <p>Afsnit 10 var tidligere: <i>Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Indtil da vurderer fagudvalget, at encorafenib/binimetinib kan anses som ligestillet med dabrafenib/trametinib til patienter uden hjernemetastaser på baggrund af effekt og bivirkninger.</i></p> <p>Vedr. afsnit 2 "nuværende behandling" Ansøger henviser i deres høringsvar til ESMO guidelines, hvor både immunterapi og BRAF-MEK hæmmere anbefales som førstelinjebehandling. Fagudvalget har på denne baggrund foretaget en ændring i formuleringen.</p>

		<p>Afsnit 2 ”nuværende behandling” var tidligere: <i>Dette valg er også afspejlet i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber [6].</i></p> <p>Vedr. afsnit 6.2.1: I høringssvaret er der gjort opmærksom på, at overall respons rate og objectiv respons rate er blevet anvendt til effektmålet ORR. Dette ensrettes, så ORR konsekvent er overall response rate. Afsnit 6.2.1 var tidligere: <i>Studiets sekundære endepunkt var samlet overlevelse (OS), objektiv respons rate (ORR), ....</i></p> <p>Vedr. afsnit 6.2.2 ”overall survival” Ansøger har i høringssvaret oplyst at efterfølgende behandling efter progression er angivet i EPARen. Som følge af høringssvaret har fagudvalget valgt at fjerne en formulering. Afsnit 6.2.2 ”overall survival” omfattede tidligere: <i>Fagudvalget hæfter sig ved, at der ikke er givet oplysninger om hvilken behandling patienterne i studiet har fået efter progression, og at en mulig cross-over effekt derfor ikke kan udelukkes. Der er forskel i kalender-tidspunktet for de to studier og dermed mulighederne for effektiv tilgængelig behandling.</i></p>
1.0	30. januar 2019	Godkendt af Medicinrådet

## 14 Bilag 1: Tabel med omregning af OR over til RR

	Effektmål	OR			ACR	RR			Absolut effekt (95% CI)
		OR	lower	upper		RR	lower	upper	
Kliniske spørgsmål 1	Grad 3-4 uønskede hændelser	1,07	0,64	1,80	50,0 %	1,03	0,78	1,29	<b>0,05 (-0,07; 0,17)</b>
	Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser	0,67	0,33	1,36	12,0 %	0,70	0,36	1,30	<b>-0,05 (-,013; 0,03)</b>
	ORR	1,77	1,04	3,02	67,0 %	1,17	1,01	1,28	<b>0,09 (-0,03; 0,21)</b>

ACR - antaget hændelsesrate i komparatorgruppen (baseret på combi-v og combi-d studierne)

$RR = OR / (1 - ACR * (1 - OR))$

$RR_{lower} = OR_{lower} / (1 - ACR * (1 - OR_{lower}))$

$RR_{upper} = OR_{upper} / (1 - ACR * (1 - OR_{upper}))$

## 15 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 15.1 Cochrane Risk of Bias

<b>Risk of bias – COLUMBUS</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 (IIIB,IIIC, IVM1b eller IVM1c), ECOG performance status 0-1 og BRAF mutationsstatus (V600E eller V600K). protokolændring december 2013 erstattede tidligere førstelinje immunterapi BRAF mutationsstatus
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 1:1:1 til en af de tre behandlingsgrupper (encorafenib/binimetinib:vemurafenib:encorafenib monoterapi).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Høj risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var ikke-blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	En uafhængig review komité vurderede effektmål.
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		

<b>Risk of bias – COMBI-v</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 LDH $\geq$ øvre normal grænse 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 behandlings-grupper (dabrafenib/trametinib:vemurafenib).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Høj risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var ikke-blindedede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Høj risiko for bias</u></li> </ul>	Investigator-vurderet effektmål.
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		

## 15.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af encorafenib/binimetinib

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	encorafenib_binimetinib	dabrafenib_trametinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall survival												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	105/192 (54.7%)	155/352 (44.0%)	<b>HR 0.90</b> (0.65 to 1.24)	<b>8,4 måneder</b>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
uønskede hændelser grad 3-4												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	very serious <sup>c</sup>	not serious	none	111/192 (57.8%)	182/350 (52.0%)	<b>HR 1.03</b> (0.78 to 1.29)	<b>5 % point (-0,07;0,7)</b>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
behandlingsophør som følge af uønskede hændelser												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	24/191 (12.6%)	45/350 (12.9%)	<b>RR 0.70</b> (0.36 to 1.30)	<b>-5 % point (-0,13;0,03)</b>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression Free Survival												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	113/192 (58.9%)	166/352 (47.2%)	<b>HR 0.77</b> (0.56 to 1.06)	<b>3,5 måneder</b>	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
livskvalitet												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Narrativ syntese			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

Fortsættes næste side...

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	encorafenib_binimetinib	dabrafenib_trametinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall respons rate												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	122/192 (63.5%)	226/352 (64.2%)	RR 1.17 (1.01 to 1.28)	9 % point (-3,0;21,0)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
duration of response												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	Ikke belyst			0,1 måned	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
overall respons rate hjernemetastaser												
2	randomised trials	serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Manglende data				⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

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

- a. Ét studie for encorafenib/binimetinib og ét studie for dabrafenib/trametinib
- b. En indirekte sammenligning
- c. en indirekte sammenligning og bivirkning belyst som uønskede hændelser fremfor behandlingsrelaterede uønskede hændelser
- d. pga. manglende data har en kvantitativ vurdering ikke været mulig

<