

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af encorafenib i kombination med binimetinib til ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation

Handelsnavn	Braftovi i kombination med Mektovi
Generisk navn	Encorafenib i kombination med binimetinib
Firma	Pierre Fabre
ATC-kode	
Virkningsmekanisme	Encorafenib: RAF-kinase inhibitor Binimetinib: MEK 1 og MEK 2 inhibitor
Administration/dosis	Encorafenib 450 mg 1 gang dagligt, oral tablet behandling. Binimetinib 45 mg 2 gange dagligt, oral tablet behandling.
Forventet EMA-indikation	Encorafenib i kombination med binimetinib til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.
Godkendelsesdato	11.09.2018
Offentliggørelsesdato	11.09.2018
Dokumentnummer	26790
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Encorafenib i kombination med binimetinib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

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
PFS:	<i>Progression Free Survival</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>
RR:	Relativ Risiko
QOL:	<i>Quality of Life</i>
UNL:	<i>Upper Normal Limit</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af encorafenib i kombination med binimetinib som mulig standardbehandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation. I protokollen angives en definition af populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende encorafenib i kombination med binimetinib modtaget 16.04.2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af encorafenib i kombination med binimetinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem encorafenib i kombination med binimetinib og komparatoren dabrafenib i kombination med trametinib 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.

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 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 fjernmetastaser, M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlige spredning til indre organer [2,3]. Stadietinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

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

Den primære behandling er operation. Trods operation vil nogle patienter udvikle metastatisk modermærkekræft og være kandidater til medicinsk behandling (ca. 330 nye patienter pr. år). Omkring 40-50 % af disse patienter har en BRAF-mutation. 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 er der, baseret på danske upublicerede tal, en femårs-overlevelse (OS) på cirka 13 % for alle diagnosticerede med metastatisk melanom i 2012 [5].

BRAF-genet koder for B-Raf proteinet, som er en serin/threonin protein kinase, der aktiverer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) signalvejen. Omkring 40-50 % 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].

2.1 Nuværende behandling

Den foretrukne standardbehandling i Danmark af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft, uanset BRAF V600 mutationsstatus, er immunterapi i form af checkpoint hæmmere. Checkpoint hæmmere foretrækkes, fordi der er dokumenteret en langtidseffekt med disse, som ikke ses ved BRAF-kinasehæmmere i kombination med en MEK1 og MEK2 hæmmer. Dette afspejles også i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber [7].

På baggrund af dette anvendes BRAF-kinasehæmmere i kombination med en MEK1 og MEK2 hæmmer primært i andenlinje. I Danmark består denne behandling af dabrafenib i kombination med trametinib [8]. Fagudvalget vurderer, at et estimat for potentielle kandidater til andenlinje behandling vil ligge på omkring 55-60 patienter.

BRAF-kinasehæmmere i kombination med en MEK1 og MEK2 hæmmer finder dog både i Danmark og international anvendelse i førstelinje til patienter med BRAF-mutation med følgende karakteristika:

- patienter med 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)

Fagudvalget vurderer, at et estimat for potentielle kandidater til førstelinje behandling for hjernemetastaser og LDH > ULN*2 vil ligge på omkring 30-35 patienter [8]. Derudover vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til førstelinje behandling med de øvrige karakteristika vil ligge på omtrent 20 - 25 patienter [5]. Dette afspejles ligeledes i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber [7].

2.2 Encorafenib i kombination med binimetinib

Encorafenib er en selektiv hæmmer af BRAF kinasen og hæmmer MAPK-signalvejen hos BRAF V600E, V600D og V600K muterede melanom celler, beskrevet i afsnit 2 [9].

Binimetinib er en selektiv hæmmer af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogen aktiveret protein (MAP) [9].

Farmakokinetisk adskiller encorafenib sig med en dissociationshalveringstid omkring 10 gange længere (> 30 timer) sammenlignet med de øvrige BRAF-kinase inhibitorer. Prækliniske studier indikerer, at denne faktor kan forstærke anti-tumor aktiviteten [9].

Den forventede indikation for encorafenib i kombination med binimetinib gælder for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation.

Den ansøgte indikation er baseret på COLUMBUS studiet [9], hvor encorafenib (450 mg én gang dagligt) i kombination med binimetinib (45 mg to gange dagligt) er sammenlignet med encorafenib alene (300 mg én gang dagligt) eller BRAF-kinase inhibitoren vemurafenib alene (960 mg to gange dagligt) [9]. Behandlingsvarigheden er frem til progression, død eller ophør grundet bivirkninger.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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 førstelinje behandling med en BRAF-MEK hæmmer?*

Population

Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til førstelinjebehandling med BRAF-MEK hæmmere, som beskrevet i afsnit 2.1.

Intervention

Oral tablet encorafenib, 450 mg 1 tablet daglig, i kombination med oral tablet binimetinib, 45 mg 1 tablet 2 gange dagligt.

Komparator

Oral tablet dabrafenib, 150 mg 1 tablet 2 gange dagligt, i kombination med oral tablet trametinib, 2 mg 1 tablet dagligt.

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.3 opsummerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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 andenlinje behandling med en BRAF-MEK hæmmer?*

Population

Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk modermærkekræft med BRAF V600 mutation, som er kandidater til andenlinjebehandling med BRAF-MEK hæmmere, som beskrevet i afsnit 2.1.

Intervention

Oral tablet encorafenib, 450 mg 1 tablet daglig, i kombination med oral tablet binimetinib, 45 mg 1 tablet 2 gange dagligt.

Komparator

Oral tablet dabrafenib, 150 mg 1 tablet 2 gange dagligt, i kombination med oral tablet trametinib, 2 mg 1 tablet dagligt.

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.3 opsummerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

Nedenstående tabel gælder for begge kliniske spørgsmål.

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

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS eller OS rate ved 1 år	En forskel på 3 måneder En forskel på 10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger grad 3-4	En forskel på 10 %-point
			Andel af patienter, med behandlingsophør som følge af bivirkninger	En forskel på 5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Progression free survival (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	En forskel på 3 måneder
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, beskrevet nedenfor
Overall response rate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår respons	En forskel på 10 %-point

Duration of response	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median DoR	En forskel på 2 måneder
Overall response rate (ORR) hjernemetastaser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår respons	En forskel på 10 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af encorafenib i kombination med trametinib sammenlignet med 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 3 måneder i median OS eller 10 %-point i OS rate ved 1 år mellem encorafenib i kombination med binimetinib og dabrafenib i kombination med trametinib, er klinisk relevant.

For at redegøre for en mulig efterfølgende cross-over effekt, ønsker fagudvalget en opgørelse af efterfølgende behandling efter ophør af en BRAF-MEK hæmmer i førstelinje behandling (klinisk spørgsmål 1).

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger (adverse reactions (AR)) grad 3-4 samt behandlingsophør på grund af bivirkninger (AR), da det belyser hvorvidt encorafenib i kombination med binimetinib tolereres sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib. Bivirkninger suppleres med en kvalitativ gennemgang.

Bivirkninger grad 3-4 (AR)

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [10], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point mellem encorafenib i kombination med binimetinib sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger reflekterer, hvorvidt encorafenib i kombination med binimetinib tolereres sammenlignet med dabrafenib i kombination med trametinib. Behandlingsophør på grund af alvorlige bivirkninger ønskes oplyst og fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-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 encorafenib i kombination med binimetinib med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget ønsker at få belyst antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger. Fagudvalget lægger særligt vægt på bivirkningerne: pyrexia, fototoxicitet, samt påvirkning af hjertets pumpefunktion. På baggrund af kendt interaktion mellem BRAF/MEK-hæmmere og stråleterapi ønsker fagudvalget at få belyst interaktionen mellem encorafenib/binimetinib og strålebehandling set i lyset af den længere halveringstid med encorafenib. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og defineres som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [11] eller dødsfald. PFS er et standard primært effektmål for metastaserende kræft i de fleste randomiserede kliniske studier og anvendes til tider af EMA som et surrogatendepunkt for OS, hvis der ikke foreligger valide OS-data.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 måneder i median PFS mellem encorafenib i kombination med binimetinib og dabrafenib i kombination med trametinib, er klinisk relevant.

Livskvalitet

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

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [12] består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer 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 ≥ 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 klinisk 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 ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem encorafenib i kombination med binimetinib og komparator er klinisk relevant [13,14].

Overall response rate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons, og er defineret som andelen af patienter som opnår delvist eller komplet respons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andel af patienter, der oplever respons mellem encorafenib i kombination med binimetinib og dabrafenib i kombination med trametinib, er klinisk relevant.

Duration of response (DoR)

DoR beskriver tiden fra første dokumenterede respons (bekræftet komplet respons eller delvis respons) til datoen for progression eller død, som følge af modermærkekræft.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 2 måneder i median DoR mellem encorafenib i kombination med binimetinib og dabrafenib i kombination med trametinib, er klinisk relevant.

CNS metastaser Overall response rate (ORR)

Fagudvalget ønsker at få belyst en effekt på specifikt hjernemetastaser. ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andel af patienter, der oplever respons på hjernemetastaser mellem encorafenib i kombination med binimetinib og dabrafenib i kombination med trametinib, er relevant.

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
encorafenib, Braftovi, binimetinib, Mektovi	modermærkekræft
dabrafenib, Tafinlar, trametenib, Mekinist	

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 tilgængeligt 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 studiernes validitet og relevans. Såfremt en metaanalyse vil være relevant ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til sammenligning.

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

6 Andre overvejelser

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. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
5. Dansk Melanom Gruppe. Danish Metastatic Melanoma Database. 2017.

6. RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
7. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: Version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–23.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
9. 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*. 2018;19(5):603–15.
10. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
12. 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.
13. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.
14. 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.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nord
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d	Region Midt
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Vurderet at udpegning ikke var relevant</i>	Region Sjælland
Marco Donia	Region Hovedstaden
Niels Jessen Professor, overlæge	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)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich	Dansk Melanom 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 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulf Johansen (koordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)