

Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Onkologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for metastaserende malignt melanom under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	01 december 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 268541 Offentliggjort: december 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	11
8 Adherence	38
9 Håndtering af lægemidlerne	38
10 Værdier og præferencer.....	40
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	40
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	44
13 Kriterier for igangsætning af behandling	44
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	44
15 Kriterier for skift af behandling	45
16 Kriterier for seponering af behandling	45
17 Algoritme.....	46
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	48
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	48
20 Referencer	48
21 Fagudvalgets sammensætning.....	52
22 Ændringslog	52
23 Bilagsoversigt.....	52
Bilag 1: Litteraturflow og søgestreng	53
Bilag 2: GRADE-vurdering	55
Bilag 3: Sammenligning af risici ved lægemiddelhåndtering	95

1 Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

P1: RADS vurderer at, kombinationsbehandlingen nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på PFS og ORR. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var højere for kombinationsbehandlingen end for monoterapi med PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE. Dacarbazin vurderes at være et obsolet behandlingsvalg.

P2: RADS vurderer, at kombinationsbehandlinger med nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på OS, PFS og ORR. Baseret på påvisning af langtidsoverlevelse med mulig helbredelse i studier, der undersøger værdien af immunterapi og som har lang follow-up, er klinisk praksis i Danmark, at man vælger primær immunterapi til patienter i P2. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger er højere for nivolumab + ipilimumab end for BRAF-/MEK-inhibitorerne (dabrafenib + trametinib og vemurafenib + cobimetinib) og PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE.

RADS anbefaler at anvende kombinationen med dabrafenib + trametinib fremfor vemurafenib + cobimetinib baseret på forskelle i grad 3-4 bivirkninger, grad 3-4 toksicitet og grad 1-4 toksicitet for fotosensitivitet, pyrexia, artralgi og retinopati.

Fotosensitiviteten er en udfordring ved kombinationen vemurafenib + cobimetinib. Frekvensen af fotosensitivitet i de primære studier for enkeltstofbehandlinger sammenlignet med primære studier for kombinationsbehandlinger viser markant færre tilfælde af fotosensitivitet ved kombinationsbehandlingen. Dette kan skyldes, at man er blevet mere omhyggelig med at anvende cremer med SPF. Kombinationen dabrafenib + trametinib har ingen øget fotosensitivitet. Pyrexia kan være et problem for de patienter der behandles med kombinationen dabrafenib + trametinib, men hos patienter, hvor dette udgør et væsentligt problem, kan et skift til kombinationen vemurafenib + cobimetinib gøres uden problemer.

P3: Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsomt. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 75 % af patienter med >2*ULN LDH og PD-L1 negativ (<1 % PD-L1) bør behandles med ipilimumab + nivolumab. Nivolumab eller pembrolizumab bør overvejes. Patienter med CNS-symptomatiske metastaser bør behandles med temozolomid.

P4: Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 90 % af

patienterne bør behandles med dabrafenib + trametinib. Ipilimumab + nivolumab bør overvejes ved forhøjet LDH for patienter, som er PD-L1 negative (<1 % PD-L1).

P5: RADS vurderer, at BRAF wild type patienter, som tidligere har modtaget en PD-1 inhibitor og progredieret på tidligere behandling, bør behandles med ipilimumab. For patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør klinisk studie overvejes, alternativt IL-2.

P6: RADS vurderer, at patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med ipilimumab + nivolumab, bør behandles med dabrafenib + trametinib. Patienter tidligere behandlet med en kombination af BRAF-/MEK-inhibitorer bør behandles med en PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab). Ipilimumab + nivolumab kan overvejes ved PD-L1 negative patienter.

P7: Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at patienter med BRAF wild type og LDH >2*ULN tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab kan klinisk forsøg overvejes eller temozolomid til selekterede patienter. For patienter med hjernemetastaser, som tidligere har været behandlet med temozolomid, overvejes palliativ behandling.

P8: Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at for patienter med BRAF-mutation og tidligere behandlet med en BRAF/MEK-kombination bør nivolumab + ipilimumab eller PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab) anvendes. Klinisk forsøg bør overvejes. Patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør behandles med dabrafenib + trametinib. Klinisk forsøg bør overvejes.

3 Forkortelser

RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised controlled trial
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
SAE	Serious adverse event
ORR	Overall response rate
HRQoL	Health-related quality of life
LDH	Laktat-dehydrogenase
ULN	Upper limit of normal / øvre normal grænse
ECOG	ECOG Performance Status

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Modermærkekræft (malignt melanom) udvikles på huden i de pigmentproducerende celler, enten på almindelig hud, i skønhedspletter eller i medfødte modermærker. I sjældne tilfælde kan kræften også udvikles på slimhinde eller i øjet. Den væsentligste årsag til modermærkekræft er udsættelse for ultraviolet bestråling som fra sollys og i solarier. I få familier i Danmark er modermærkekræft arveligt.

Forekomsten af nye maligne melanomer stiger med ca. 5 % om året, og malignt melanom diagnosticeres i alle aldersgrupper, men hyppigheden er stigende med stigende alder, og lidt hyppigere hos kvinder end hos mænd, mand/kvinde ratioen er 0,8. Der diagnosticeres også et

stigende antal forstadier til malignt melanom (in situ melanom), hyppigst hos 20-55 årige. Sygdommen har høj dødelighed, såfremt den ikke diagnosticeres tidligt og fjernes.¹

4.2 Patientgrundlag

Der diagnosticeres godt 2.200 nye patienter med modernærkekræft om året². Malignt melanom kan udvikle sig meget varierende. Hos flertallet er sygdommen lokaliseret og lader sig behandle ved kirurgisk fjernelse af det kræftramte hudområde.

De fleste patienter kureres således, såfremt de har gennemgået en operation, men en række patienter vil trods operation udvikle metastatisk malignt melanom og vil være kandidater til medicinsk behandling (ca. 350 nye pr. år). Der er 22.802 prævalente tilfælde af malignt melanom i Danmark ved opgørelse 2014. Omkring 50 % af patienterne med kutant malignt melanom har en BRAF-mutation. Frekvensen er hyppigere hos yngre patienter og optræder meget sjældent ved akrale og mucosale melanomer.

Ca. 350 patienter får årligt konstateret metastatisk sygdom. 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.

Den medicinske behandling af metastatisk malignt melanom er centraliseret og varetages på de tre onkologiske centre i henholdsvis Herlev, Århus og Odense. Den overordnede behandlingsstrategi for metastaserende malignt melanom er tæt koordineret på nationalt niveau, mens den individuelle behandlingsplan fastlægges ud fra flere parametre, herunder patientens almentilstand, sygdomsudbredelse og paraklinik. Behandlingsmulighederne omfatter immunterapi, targeteret biologisk behandling og kemoterapi.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Immunterapi

CTLA4-antistof

Ipilimumab (L01XC11) (monoklonalt antistof):

Er godkendt til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) malignt melanom hos voksne.

PD 1-inhibitorer

Nivolumab (L01XC17) (monoklonalt antistof):

Er godkendt som monoterapi eller i kombination med ipilimumab til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) malignt melanom hos voksne.

Kombinationsbehandlingen er af KRIS kun godkendt til PD-L1 negative patienter med en ekspression <1 %.

Pembrolizumab (L01XC18) (monoklonalt antistof):

Er godkendt som monoterapi til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) malignt melanom hos voksne.

BRAF-inhibitorer

Vemurafenib (L01XE15) (proteinkinase hæmmer):

Er godkendt som monoterapi og i kombination med cobimetinib til behandling af voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk malignt melanom.

Dabrafenib (L01XE23) (proteinkinase hæmmer):

Er godkendt som monoterapi eller i kombination med trametinib til voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk malignt melanom.

MEK-inhibitorer

Cobimetinib (L01XE38) (proteinkinase hæmmer):

Er godkendt i kombination med vemurafenib til behandling af voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk malignt melanom.

Trametinib (L01XE25) (proteinkinase hæmmer):

Er godkendt som monoterapi eller i kombination med dabrafenib til voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk malignt melanom.

Cytostatika

Dacarbazin (L01AX04) (alkylerende cytostatikum):

Er godkendt til behandling af visse maligne lidelser.

Temozolomid (L01AX03) (alkylerende cytostatikum):

Er godkendt til behandling af glioblastoma multiforme, men anvendes i malignt melanom-behandlingen på samme indikationer som dacarbazin.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- Hvilke behandlinger kan ligestilles til 1. linje behandling af patienter med malignt melanom (behandlingsnaive)?
- Hvilke behandlinger kan ligestilles til 2. linje behandling af patienter med malignt melanom (tidligere behandlede)?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Patienter med malignt melanom kan som før nævnt præsentere sig med enten BRAF-V600-muterede eller wild type tumorer. Da flere af lægemidlerne er vist kun at være effektive til BRAF-V600-muterede, er det relevant at inddele populationerne efter BRAF-status. Ligeledes har PD-L1 status vist en påvirkning af effekten på kombinationen af nivolumab + ipilimumab. Derudover er patientens ECOG performance status væsentlig, da flere af lægemidlerne er for toksiske til brug hos patienter i dårlig almentilstand. Niveauet af LDH-stigning er en surrogatmarkør for sygdommens aggressivitet – LDH-niveauer >2 gange øvre normal grænse (ULN) betragtes som aggressiv sygdom. Endelig er forekomsten af behandlingskrævende (symptomatiske/kliniske) hjernemetastaser af betydning, da den anbefalede højdosis steroidbehandling er en kontraindikation for immunterapi.

TABEL 1. Parametre med betydning for behandlingsvalg

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Performance Status 2. Baseline LDH og neutrofilocyter 3. Den samlede sygdomsbyrde 4. Tilstedeværelse af hjernemetastaser, herunder antal og volumen 5. BRAF-mutationsstatus |
|--|

6. Biologisk alder, herunder vurdering af organfunktioner i relation til den påtænkte behandling
7. PD-L1 status
8. Komorbiditet

6.2.1 P1: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type

Population

- ECOG PS 0-2, LDH <2*ULN, +/- ikke-symptomatiske (subkliniske) hjernemetastaser, BRAF wild type

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge

Temozolomid undersøges ikke for denne population, da dette ikke længere anvendes som standardbehandling. Dacarbazin inkluderes, da dette ofte er anvendt som komparator.

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median(kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk)
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

6.2.2 P2: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation

Population

- ECOG PS 0-2, LDH <2*ULN, +/- ikke-symptomatiske (subkliniske) hjernemetastaser, BRAF-mutation

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Vemurafenib 960 mg oralt 2 gange dagligt + cobimetinib 60 mg p.o. 1 gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Alle efterfølgende behandlinger skal starte efter den 7 dages behandlingspause.
- Dabrafenib 150 mg p.o. 2 gange dagligt + trametinib 2 mg p.o. 1 gang dagligt

Monoterapi med BRAF- eller MEK-inhibitorbehandling anvendes i praksis ikke i klinikken, da disse er blevet erstattet af kombinationsbehandlingen, og derfor er disse ikke medtaget i interventionerne.

Behandling med BRAF- og MEK-inhibitorer er forbundet med øget forekomst af følgende toksicitetsrelaterede events: fotosensitivitet, artralgi, pyrexi og retinopati. Da f.eks. fotosensitivitet (grad 1-4) kan have indvirkning på behandlingen og patienten, undersøges disse events også for grad 1-4, og ikke kun grad 3-4.

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk), samt toksicitet (pyrexi, fotosensitivitet, artralgi og retinopati) grad 1-4*
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

*Toksicitet er inkluderet i denne population for BRAF- og MEK-inhibitorerne, da behandling med disse er associeret med øget forekomst af grad 1-4 pyrexi, fotosensitivitet, artralgi og retinopati.

6.2.3 P3: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Population

- ECOG PS ≤3, symptomatiske hjernemetastaser uafhængigt af LDH, eller ingen hjernemetastaser og LDH >2*ULN, BRAF wild type

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge
- Temozolomid

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk)
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

6.2.4 P4: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Population

- ECOG PS ≤3, symptomatiske hjernemetastaser uafhængigt af LDH, eller ingen hjernemetastaser og LDH >2*ULN, BRAF-mutation

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Vemurafenib 960 mg oralt 2 gange dagligt + cobimetinib 60 mg p.o. 1 gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Alle efterfølgende behandlinger skal starte efter den 7 dages behandlingspause.
- Dabrafenib 150 mg p.o. 2 gange dagligt + trametinib 2 mg p.o. 1 gang dagligt
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge
- Temozolomid

Monoterapi med BRAF- eller MEK-inhibitorbehandling anvendes i praksis ikke i klinikken, da disse er blevet erstattet af kombinationsbehandlingen, og derfor er disse ikke medtaget i interventionerne.

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk), samt toksicitet (pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati) grad 1-4*
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

*Toksicitet er inkluderet for denne population, da behandling med BRAF- og MEK-inhibitorer er associeret med øget forekomst af grad 1-4 pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati.

6.2.5 P5: Tidligere medicinsk behandlede patienter med BRAF wild type (2. linje)

Population

- ECOG PS 0-2, LDH <2*ULN, +/- ikke-symptomatiske (subkliniske) hjernemetastaser, BRAF wild type

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge
- Temozolomid

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk)
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

6.2.6 P6: Tidligere medicinsk behandlede patienter med BRAF-mutation (2. linje)

Population

- ECOG PS 0-2, LDH $<2 \times \text{ULN}$, +/- ikke-symptomatiske (subkliniske) hjernemetastaser, BRAF-mutation

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser + nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Vemurafenib 960 mg oralt to gange dagligt + cobimetinib 60 mg p.o. én gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Alle efterfølgende behandlinger skal starte efter den 7 dages behandlingspause. Dabrafenib 150 mg p.o. to gange dagligt + trametinib 2 mg p.o. én gang dagligt Dacarbazin 850 mg/m² hver 3 uge
- Temozolomid

Monoterapi med BRAF eller MEK inhibitor behandling anvendes i praksis ikke i klinikken, da disse er blevet erstattet af kombinationsbehandlingen, og derfor er disse ikke medtaget i interventionerne.

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk), samt toksicitet (pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati) grad 1-4*
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

*Toksicitet er inkluderet i denne population for BRAF og MEK inhibitorerne, da behandling med disse er associeret med øget forekomst af grad 1-4 pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati.

6.2.7 P7: Tidligere medicinsk behandlede patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH $>2 \times \text{ULN}$ (2. linje)

Population

- ECOG PS ≤ 3 , symptomatiske hjernemetastaser uafhængigt af LDH, eller ingen hjernemetastaser og LDH $>2 \times \text{ULN}$, BRAF wild type

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
+ nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge
- Temozolomid

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk)
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

6.2.8 P8: Tidligere medicinsk behandlede med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Population

- ECOG PS ≤3, symptomatiske hjernemetastaser uafhængigt af LDH, eller ingen hjernemetastaser og LDH >2*ULN, BRAF-mutation

Interventioner

- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
- Nivolumab 3 mg/kg i.v. hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Ipilimumab 3 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser
+ nivolumab 1 mg/kg i.v. hver 3. uge til i alt 4 doser, herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet
- Vemurafenib 960 mg oralt 2 gange dagligt + cobimetinib 60 mg p.o. 1 gang dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Alle efterfølgende behandlinger skal starte efter den 7 dages behandlingspause.
- Dabrafenib 150 mg p.o. 2 gange dagligt + trametinib 2 mg p.o. 1 gang dagligt
- Dacarbazin 850 mg/m² hver 3. uge
- Temozolomid

Monoterapi med BRAF- eller MEK-inhibitorbehandling anvendes i praksis ikke i klinikken, da disse er blevet erstattet af kombinationsbehandlingen, og derfor er disse ikke medtaget i interventionerne.

Komparatorer

- Øvrige interventioner

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- PFS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- OS 36 mdr., 24 mdr., 12 mdr. og median (kritisk)
- Adverse events grad 3-4 (kritisk),
samt toksicitet (pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati) grad 1-4*
- Respons rate (RECIST) (vigtig)
- HRQoL (vigtig)

*Toksicitet er inkluderet i denne population for BRAF og MEK inhibitorerne, da behandling med disse er associeret med øget forekomst af grad 1-4 pyrexia, fotosensitivitet, artralgi og retinopati.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

En søgning blev foretaget juli 2016 i databaserne Ovid Medline(R) og Embase (Ovid), resulterende i 182 hits. Et studie blev identificeret gennem ikke-systematisk søgning. Efter titel-/abstractsortering var 38 hits identificeret til fuldttekst evaluering, hvoraf 28 artikler blev identificeret relevante. Fuld søgestreng og litteraturløb kan findes i bilag 1. Selektionen inkluderer ikke abstract.

7 Effekt og bivirkninger

P1: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type

Studiekarakteristika

Seks randomiserede, kontrollerede studier, der er rapporteret i otte publikationer mellem 2011 og 2015, undersøger metastatisk malignt melanom i P1: Tre fase III dobbelt-blindet studier³⁻⁵, et fase III open-label studie⁶ og et fase II dobbelt-blindet⁷ og et fase II open-label studie⁸. To publikationer er opdateringer af hovedstudierne^{9,10}.

Alle studier undersøger OS, respons rate og grad 3-4 bivirkninger. Fem studier undersøger PFS. Totalt inkluderede studierne 2.903 patienter (64 til 945 pr. studie).

Et trearmet studie undersøger pembrolizumab hver 2. og 3. uge mod ipilimumab⁶. Et studie undersøger nivolumab + placebo mod dacarbazin + placebo³. Et trearmet studie undersøger kombinationen af nivolumab og ipilimumab mod hhv. nivolumab + placebo og ipilimumab + placebo⁴. Et studie undersøger kombinationen af nivolumab og ipilimumab mod ipilimumab⁷. Et studie undersøger kombinationen af ipilimumab og dacarbazin mod ipilimumab monoterapi¹¹. Et studie undersøger kombinationen af ipilimumab og dacarbazin mod dacarbazin og placebo^{5,9}.

Studier inkluderet for P1								
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Effektmål		Opfølgning	Kommentar
					Primære	Sekundære		
KEYNOTE 006 NCT01866319	Robert 2015 ⁶	Fase 3 open-label ≥18 år Ikke mere end en tidl. behandling Stadie III-IV ECOG 0-1 Ingen tidl. PD-1 eller CTLA-4	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	277	OS PFS	ORR AE PD-L1	Op til 16,7 måneder	33,9 % af patienter havde modtaget tidl. behandling. 36,8 % var BRAF- muteret. Ca. 20 % af patienter var PD-L1 negative
			Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)*	279				
			Ipilimumab (3 mg/kg)	278				
NCT01721772	Robert 2015 ³	Fase 3 dobbelt-blindet ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Kun BRAF wild-type Ingen aktive CNS- metastaser	Nivolumab (3 mg/kg) + placebo	210	OS	PFS ORR AE PD-L1	Op til 16,7 måneder	Kun BRAF wt; differentierer på PD- L1 status i appendix
			Dacarbazin (1000 mg/m2) + placebo	208				
CheckMate 067 NCT01844505	Larkin 2015 ⁴	Fase 3 dobbelt-blindet Trearms studie stadie III-IV ≥18 år Behandlingsnaive ECOG 0-1 Ekskl.: Tidl. behandlet med PD-1 eller CTLA-4	Nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab (3 mg/kg)	314	OS PFS	ORR AE PD-L1	12,2-12,5 måneder	31,5 % af patienter er BRAF-muteret. 65,6 % af patienter var PD-L1 negative
			Nivolumab (3mg/kg)	316				
			Ipilimumab (3mg/kg)	315				
CheckMate 069 NCT01927419	Postow 2015 ⁷ Hodi 2016 (opd.) ¹⁰	Fase 2 dobbelt-blindet stadie III-IV ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. systemiske anticancer Ingen CNS-metastaser	Nivolumab (1 mg/kg Q3W) + ipilimumab (3 mg/kg)	94	ORR	OS PFS AE PD-L1	36 måneder	23 % af patienter var BRAF-muteret
			Ipilimumab (3 mg/kg)	46				
NCT00050102	Hersh 2011 ¹¹	Fase 2 open-label ≥18 år Behandlingsnaive Ikke-resektabel metastatisk melanom	Ipilimumab (3 mg/kg) + dacarbazin (250 mg/m2)	32	ORR	OS AE	Median 20,9 vs 16,4 måneder	Differentierer ikke på BRAF-status
			Ipilimumab (3 mg/kg)	32				
NCT00324155	Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd.) ⁹	Fase 3 dobbelt-blindet ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Ingen CNS-metastaser	Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazin (850 mg/m2)	250	OS	PFS ORR AE	37 måneder	Differentierer ikke på BRAF-status
			Dacarbazin (850 mg/m2) + placebo	252				
*Q3W = hver 3. uge; Q2W = hver 2. uge								

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P1								
			OS		PFS		AE grad 3/4	
Studie	Arme	N	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Antal (%)	
KEYNOTE 006 Robert 2015 ⁶	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)**	277	Not reached	NA	4,1 (2,9-6,9)	0,58 (0,47-0,72) P<0,001	28 (10,1 %)	
	Ipilimumab	278	Not reached		2,8 (2,8-2,99)		51 (19,9 %)	
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)**	279	Not reached	NA	5,5 (3,4-6,9)	0,58 (0,46-0,72) P<0,001	37 (13,3 %)	
	Ipilimumab	278	Not reached		2,8 (2,8-2,99)		51 (19,9 %)	
Robert 2015 ³	Nivolumab + placebo	210	Not reached	Not reported	5,1 (3,5-10,8)	0,43 (0,34-0,56) P<0,001	70 (34 %)	
	Dacarbazin	208	10,8 (9,3-12,1)		2,2 (2,1-2,4)		78 (38 %)	
CheckMate- 067 Larkin 2015 ⁴	Nivolumab + ipilimumab	314	Not reported	NA	11,5 (8,9-16,7)	0,74 (0,6-0,92)	172 (55,0 %)	
	Nivolumab	316	Not reported		6,9 (4,3-9,5)		51 (16,3 %)	
	Nivolumab + ipilimumab	314	Not reported	NA	11,5 (8,9-16,7)	0,42 (0,31-0,57) P<0,001*	172 (55,0 %)	
	Ipilimumab	315	Not reported		2,9 (2,8-3,4)		85 (27,3 %)	
	Nivolumab	316	Not reported	NA	6,9 (4,3-9,5)	0,57 (0,43-0,76) P<0,001*	51 (16,3 %)	
	Ipilimumab	315	Not reported		2,9 (2,8-3,4)		85 (27,3 %)	
CheckMate- 069 Postow 2015 ⁷ Hodi 2016 (opd.) ¹⁰	Nivolumab + ipilimumab	72	Not reached	0,74 (0,43-1,26) p=0,26	Not reached	0,4 (0,23-0,68) P<0,001	51 (54 %)	
	Ipilimumab	37	Not reached		4,4 (2,8-5,7)		9 (19 %)	
Hersh 2011 ¹¹	Ipilimumab + dacarbazin	32	14,3 (10,2-18,8)	Not reported	Not reported	NA	8 (22,9 %)	
	Ipilimumab	32	11,4 (6,1-15,6)		Not reported		5 (12,8 %)	
Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd.) ⁹	Ipilimumab + dacarbazin	250	11,2 (9,5-13,8)	0,69 (0,57-0,84)	Not reported	NA	139 (56,3 %)	
	Dacarbazin	252	9,1 (7,8-10,5)		Not reported		69 (27,8 %)	
*99,5 % CI ** Q3W = hver 3. uge; Q2W = hver 2. uge NA = ikke relevant								

Resultater

Overall survival

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet fandt en forskel på OS, med en median OS på 14,3 måneder (95 % CI: 10,2-18,8) og 11,4 måneder (95 % CI: 6,1-15,6). En 12 måneders OS på hhv. 62 % og 45 %, en 24 måneders OS på 24 % og 21 % samt en 36 måneders OS på 20 % og 9 %. Relative værdier og p-værdier ikke rapporteret.¹¹

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på OS til fordel for kombinationsbehandlingen ipilimumab + dacarbazin, ved median OS samt ved 12, 24, 36 og 60 måneder.

Median OS var 11,2 måneder og 9,1 måneder (HR: 0,69 [95 % CI: 0,57-0,84])⁹. OS ved 12 måneder var 47,3 % (95 % CI: 41,0-53,6 %) og 36,3 % (95 % CI: 30,4-42,4). OS ved 24 måneder var 28,5 % (95 % CI: 22,9-34,2) og 17,9 (95 % CI: 13,3-22,8). OS ved 36 måneder var 20,8 % (95 % CI: 15,7-26,1) og 12,2 (95 % CI: 8,2-16,5)⁵. OS ved 60 måneder var 18,2 % (95 % CI: 13,6-23,4) og 8,8 (95 % CI: 5,7-12,8)⁹.

Nivolumab + placebo mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på OS til fordel for nivolumab + placebo, med en overlevelseshastighed på 72,9 % (95 % CI: 65,5-78,9) og 42,1 % (95 % CI: 33,0-50,9) ved 12 måneder (HR: 0,42 [99,79 % CI: 0,25-0,73] p<0,001). Studiet fandt en median hhv. "ikke nået" og 10,8 (95 % CI: 9,3-12,1).³

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate-067 og CheckMate-069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}. CheckMate-069 fandt, at ingen af studiearmene havde nået median OS (HR: 0,74 [95 % CI: 0,43-1,26] p=0,26).

Studiet finder en overlevelse efter 12 måneder på 73,4 % (95 % CI: 63,2-81,2) og 64,8 % (95 % CI: 49,1-76,8) og efter 24 måneder på 63,8 % (95 % CI: 53,3-72,6) og 53,6 % (95 % CI: 38,1-66,8)^{7,10}. CheckMate-067 rapporterer ikke OS, da data ikke er modne⁴.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate-067)

Studiet rapporterer ikke OS-data, da data ikke er modne⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelseshastighed på 68,4 % og 58,2 % efter 12 måneder (HR: 0,69 [95 % CI: 0,52-0,9] p=0,0036). Median OS er ikke nået for begge arme.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelseshastighed på 74,1 % og 58,2 % efter 12 måneder (HR: 0,63 [95 % CI: 0,47-0,83] p<0,0005). Median OS er ikke nået for begge arme.⁶

Progression-free survival

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet undersøger ikke PFS¹¹.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på PFS til fordel for kombinationsbehandlingen ipilimumab + dacarbazin, med en median PFS på hhv. 18,8 % og 11,5 % efter 36 måneder (HR: 0,76 [95 % CI: 0,63-0,93] p=0,006)⁵.

Nivolumab + placebo mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på PFS til fordel for nivolumab + placebo, med en median PFS på 5,1 måneder (95 % CI: 3,5-10,8) og 2,2 måneder (95 % CI: 2,1-2,4) (HR: 0,43 [95 % CI: 0,34-0,56] p<0,001).³

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate-067 og CheckMate-069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}. CheckMate-067 fandt en median PFS på 11,5 måneder (95 % CI: 8,9-16,7) og 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,4) (HR: 0,42 [99,5 % CI: 0,31-0,57] p<0,001)⁴. CheckMate-069 fandt en median PFS på hhv. "ikke

nået" og 4,4 (95 % CI: 2,8-5,7) (HR: 0,4 [95 % CI: 0,23-0,68] $p < 0,001$)⁷. 24 måneders-opfølgningen fandt en median PFS på "ikke nået" og 3,0 (95 % CI: 2,7-5,1) (HR: 0,36 [95 % CI: 0,22-0,56] $p < 0,0001$)¹⁰.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt en statistisk signifikant forskel til fordel for kombinationsbehandlingen nivolumab + ipilimumab, med en median PFS på 11,5 måneder (95 % CI: 8,9-16,7) og 6,9 måneder (95 % CI: 4,3-9,5) (HR: 0,74 [95 % CI: 0,6-0,92] p-værdi ikke rapporteret)⁴.

Nivolumab mod ipilimumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for nivolumab, med en median PFS på 6,9 måneder (95 % CI: 4,3-9,5) og 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,4) (HR: 0,57 [99,5 % CI: 0,43-0,76] $p < 0,001$)⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en progressionsfri andel på 46,4 % og 26,5 % efter 6 måneder (HR: 0,58 [95 % CI: 0,47-0,72] $p < 0,001$). Median PFS var 4,1 (95 % CI: 2,9-6,9) og 2,8 (95 % CI: 2,8-2,9)⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, en progressionsfri andel på 47,3 % og 26,5 % efter 6 måneder (HR: 0,58 [95 % CI: 0,46-0,72] $p < 0,001$). Median PFS var 5,5 (95 % CI: 3,4-6,9) og 2,8 (95 % CI: 2,8-2,9)⁶.

Response rate

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet fandt en ORR på 14,3 % og 5,4 % efter 36 måneder. Relative tal og p-værdi rapporteres ikke¹¹.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt en response rate på 15,2 % og 10,3 % efter 37 måneder⁵.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate-067 og CheckMate-069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}. Larkin et al. 2015 fandt en response rate på 57,6 % og 19,0 % efter 12,5 måneder⁴. Postow et al 2015 fandt en ORR specifikt for subgruppen BRAF wild type på 61,0 % og 11,0 %^{7,10}.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate-067)

Studiet fandt en response rate på 57,6 % og 43,7 % efter 12,5 måneder⁴.

Nivolumab mod ipilimumab (CheckMate-067)

Studiet fandt en response rate på 43,7 % og 19,0 % efter 12,5 måneder⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt en response rate på 32,9 % og 11,9 % efter 18 måneder⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt en response rate på 33,7 % og 11,9 % efter 18 måneder⁶.

Health related quality-of-life (HRQoL)

Ingen studier undersøger HRQoL.

Adverse events

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 22,9 % og 12,8 %¹¹.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 56,3 % og 27,8 % efter 37 måneder⁵.

Nivolumab + placebo mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 34,0 % og 38,0 % efter 16,7 måneder³.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate-067 og CheckMate-069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}.

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 55,0 % og 27,3 % efter 12,5 måneder⁷. CheckMate-069 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 54,2 % og 19,6 % efter 24 måneder¹⁰.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68,7 % og 43,5 % efter 12,5 måneder⁴.

Nivolumab mod ipilimumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 43,5 % og 55,6 % efter 12,5 måneder⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

KEYNOTE-006 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 10,1 % og 19,9 % efter 6 måneder⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

KEYNOTE-006 en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 13,3 % og 19,9 %⁶.

Delkonklusion

RADS vurderer, at kombinationsbehandlingen nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på PFS og ORR. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var højere for kombinationsbehandlingen end for monoterapi med PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE. Dacarbazin vurderes at være et obsolet behandlingsvalg.

P2: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation

Studiekarakteristika

Otte randomiserede, kontrollerede studier undersøger metastatisk malignt melanom i P2. Resultaterne er rapporteret i 13 publikationer mellem 2011 og 2016. Fem fase III dobbelt-blindet studier, to fase III open-label studier og et fase II open-label studie. Fem publikationer er opdateringer af hovedstudierne^{9,10,12,13}.

Alle studier rapporterer på OS, SAE og ORR. Syv studier rapporterer på PFS. To studier rapporterer HRQoL data. Totalt inkluderede studierne 4.161 patienter (64 til 945 pr studie).

Et trearmet studie undersøger pembrolizumab hver 2. og 3 uge mod ipilimumab⁶. Et trearmet studie undersøger nivolumab + ipilimumab mod hhv. nivolumab monoterapi og ipilimumab monoterapi⁴. Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod dabrafenib^{12,14}. Et studie undersøger ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin^{5,9}. Et studie undersøger ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab⁸. Et studie undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{7,10}. Et studie undersøger vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib¹⁵. Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod vemurafenib^{16,17}.

Studier inkluderet for P2					Effektmål			
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Primære	Sekundære	Opfølgning	Kommentar
KEYNOTE 006 NCT01866319	Robert 2015 ⁶	Fase 3 open-label ≥18 år Ikke mere end en tidl. behandling Stadie III-IV ECOG 0-1 Ingen tidl. PD-1 eller CTLA-4	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	277	OS PFS	ORR AE PD-L1	op til 16,7 måneder	33,9 % af patienter havde modtaget tidl. behandling. 36,8 % var BRAF- muteret. Ca. 20 % af patienterne var PD- L1 negative
			Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)*	279				
			Ipilimumab (3 mg/kg)	278				
CheckMate 067 NCT01844505	Larkin 2015 ⁴	Fase 3 dobbelt-blindet Trearmsstudie stadie III-IV, ≥18 år, Behandlingsnaive ECOG 0-1 Ekskl.: Tidl. behandlet med PD-1 eller CTLA-4	Nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab (3 mg/kg)	314	OS PFS	ORR AE PD-L1	12,2-12,5 måneder	31,5 % af patienterne er BRAF-muteret. 65,6 % af patienterne var PD- L1 negative
			Nivolumab (3mg/kg)	316				
			Ipilimumab (3mg/kg)	315				
Combi-D NCT01584648	Long 2014 ¹⁴ Long 2015 ¹² Schadendorf 2015 (HRQoL) ¹⁸	Fase 3 dobbelt-blindet BRAF-mutation, ≥18 år Stadie IIIc/IV ECOG 0-1 Ingen tidl. BRAF/MEK Ingen tidl. systemisk anti-cancerbehandling Ingen CNS-metastaser	Dabrafenib (150 mg Q2D)** + trametinib (2 mg Q1D)**	211	PFS	OS ORR AE HRQoL	Median 20 vs 16 måneder	28 % af patienterne havde tidl. modtaget immunoterapi
			Dabrafenib (150 mg Q2D)**	212				
coBRIM NCT01689519	Larkin 2014 ¹⁵ Ascierto 2016 ¹³	Fase 3 dobbelt-blindet Stadie IIIc-IV Ingen tidl. systemisk anti-cancer terapi BRAF-mutation ECOG 0-1	Vemurafenib (960 mg Q2D)** + cobimetinib (60 mg Q1D)**	248	PFS	OS ORR AE	Median 9 måneder	
			Vemurafenib (960 mg Q2D)**	247				
Combi-V NCT01597908	Robert 2015 ¹⁶ Grob 2015 (HRQoL) ¹⁷	Fase 3 open-label ≥18 år; ECOG 0-1 BRAF-mutation Ingen tidl. systemisk anti-cancerbehandling Ingen CNS metastaser	Dabrafenib (150 mg Q2D)** + trametinib (2 mg Q1D)**	452	OS	PFS ORR AE HRQoL	48 uger	22 % havde tidl. modtaget immunoterapi
			Vemurafenib (960 mg Q2D)**	252				
NCT01927419	Postow 2015 ⁷ Hodi 2016(opd) ¹⁰	Fase 3 dobbelt-blindet stadie III-IV ≥18 år; ECOG 0-1 Ingen tidl. systemiske anticancer Ingen CNS-metastaser	Nivolumab (1 mg/kg Q3W)* + ipilimumab (3 mg/kg)	94	ORR	PFS AE PD-L1	36 måneder	23 % af patienter var BRAF muteret
			Ipilimumab (3 mg/kg)	46				
NCT00050102	Hersh 2011 ¹¹	Fase 2 open-label ≥18 år Behandlingsnaive Ikke-resektabel metastatisk melanom	Ipilimumab (3 mg/kg) + dacarbazin (250 mg/m2)	32	ORR	OS AE	Median 20,9 vs. 16,4 måneder	Differentierer ikke på BRAF-status
			Ipilimumab (3 mg/kg)	32				
NCT00324155	Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd) ⁹	Fase 3 dobbelt-blindet ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Ingen CNS-metastaser	Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazin (850 mg/m2)	250	OS	PFS ORR AE	37 måneder	Differentierer ikke på BRAF-status
			Dacarbazin (850 mg/m2) + placebo	252				

*Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge

** Q2D = 2 gange dagligt; Q1D = 1 gang dagligt

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P2

Studie	Arme	N	OS		PFS		AE grad 3/4
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Antal (%)
KEYNOTE 006 Robert 2015 ⁶	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	277	Not reported	NA	4,1 (2,9-6,9)	0,58 (0,47-0,72) P<0,001	28 (10,1 %)
	Ipilimumab	278	Not reported		2,8 (2,8-2,99)		51 (19,9 %)
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)*	279	Not reported	NA	5,5 (3,4-6,9)	0,58 (0,46-0,72) P<0,001	37 (13,3 %)
	Ipilimumab	278	Not reported		2,8 (2,8-2,99)		51 (19,9 %)
CheckMate 067 Larkin 2015 ⁴	Nivolumab + ipilimumab	314	Not reported	NA	11,5 (8,9-16,7)	0,74 (0,6-0,92)	215 (68,7 %)
	Nivolumab	316	Not reported		6,9 (4,3-9,5)		136 (43,5 %)
	Nivolumab + ipilimumab	314	Not reported	NA	11,5 (8,9-16,7)	0,42 (0,31-0,57) P<0,001*	215 (68,7 %)
	ipilimumab	315	Not reported		2,9 (2,8-3,4)		173 (55,6 %)
	Nivolumab	316	Not reported	NA	6,9 (4,3-9,5)	0,57 (0,43-0,76) P<0,001*	136 (43,5 %)
	Ipilimumab	315	Not reported		2,9 (2,8-3,4)		173 (55,6 %)
Combi-D Long 2014 ¹² Long 2015 ¹⁴ Schadendorf 2015 (HRQoL) ¹⁸	Dabrafenib + trametinib (2 mg)	211	25,1 (19,2-'ikke nået')	0,71 (0,55-0,92) p=0,0107	11,0 (8,0-13,9)	0,67 (0,53-0,84) p=0,0004	73 (35 %)
	Dabrafenib	212	18,7 (15,2-23,7)		8,8 (5,9-9,3)		79 (37 %)
Co-BRIM Larkin 2014 ¹⁵ Ascierto 2016 ¹³	Vemurafenib (960 mg Q2D) + cobimetinib	248	22,3 (20,3-'ikke nået')	0,70 (0,55-0,90) p=0,005	12,3 (9,5-134)	0,58 (0,46-0,72) P<0,001	139 (62 %)
	Vemurafenib	247	17,4 (15,0-19,8)		7,2 (5,6-7,5)		159 (58 %)
Combi-V Robert 2015 ¹⁶ Grob 2015 (HRQoL) ¹⁷	Dabrafenib (150 mg Q2D)** + trametinib (2 mg Q1D)**	352	Not reached	NA	11,4	0,56 (0,46-0,69) P<0,001	52 %
	Vemurafenib (960 mg Q2D)**	352	17,2		7,3		63 %
CheckMate 069 Postow 2015 ⁷ Hodi 2016 ¹⁰	Nivolumab + ipilimumab	72	Not reported	NA	Not reached	0,4 (0,23-0,68) P<0,001	51 (54 %)
	Ipilimumab	37	Not reported		4,4 (2,8-5,7)		11 (24 %)
Hersch 2011 ¹⁹	Ipilimumab + dacarbazin	32	14,3 (10,2-18,8)	Not reported	Not reported	NA	8 (22,9 %)
	Ipilimumab	32	11,4 (6,1-15,6)		Not reported		5 (12,8 %)
Robert 2011 ⁵ Maio 2015 ⁹	Ipilimumab + dacarbazin	250	11,2 (9,5-13,8)	0,69 (0,57-0,84)	Not reported	NA	139 (56,3 %)
	Dacarbazin	252	9,1 (7,8-10,5)		Not reported		69 (27,8 %)

NA = ikke relevant

*Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge

** Q2D = 2 gange dagligt; Q1D = 1 gang dagligt

Resultater

Overall survival

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet undersøger OS som sekundært endepunkt og fandt en median OS på 14,3 måneder (95 % CI: 10,2-18,8) for ipilimumab + dacarbazin og 11,4 måneder (95 % CI: 6,1-15,6) for ipilimumab. Data beror på i alt 64 patienter¹¹.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på OS til fordel for kombinationsbehandlingen ipilimumab + dacarbazin, ved median OS samt ved 12, 24, 36 og 60 måneder. Median OS var 11,2 måneder og 9,1 måneder (HR: 0,70 [95 % CI: 0,61-0,81] $p < 0,00001$) (Maio 2015). OS ved 12 måneder var 47,3 % (95 % CI: 41,0-53,6 %) og 36,3 % (95 % CI: 30,4-42,4), OS ved 24 måneder var 28,5 % (95 % CI: 22,9-34,2) og 17,9 % (95 % CI: 13,3-22,8), OS ved 36 måneder var 20,8 % (95 % CI: 15,7-26,1) og 12,2 % (95 % CI: 8,2-16,5)⁵. OS ved 60 måneder var 18,2 % (95 % CI: 13,6-23,4) og 8,8 % (5,7-12,8)⁹.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate 067)

CheckMate 067 rapporterer ikke OS-data, da data ikke er modne⁴.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate 067)

CheckMate 067 rapporterer ikke OS-data, da data ikke er modne⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelseshastighed på 68,4 % og 58,2 % efter 12 måneder (HR: 0,69 [95 % CI: 0,52-0,9] $p = 0,0036$). Data er for både BRAF-muterede og BRAF wild type patienter. Median OS ikke nået i nogle af armene⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelseshastighed på 74,1 % og 58,2 % efter 12 måneder (HR: 0,63 [95 % CI: 0,47-0,83] $p < 0,0005$). Data er for både BRAF-muterede og BRAF wild type patienter. Median OS ikke nået i nogle af armene⁶.

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på median OS, med en median OS på 22,3 måneder (95 % CI: 20,3-ikke nået) for cobimetinib + vemurafenib og 17,4 måneder (95 % CI: 15,0-19,8) for vemurafenib + placebo (HR: 0,70 [95 % CI: 0,55-0,90] $p = 0,005$)¹³. Studiet fandt en 12 måneders overlevelse på 74,5 % (95 % CI: 68,9-80,2) for cobimetinib + vemurafenib og 63,8 % (95 % CI: 57,6-70,0) for vemurafenib. 24 måneders overlevelsen var 48,3 % (95 % CI: 41,4-55,2) for cobimetinib + vemurafenib og 38,0 % (95 % CI: 31,3-44,7) for vemurafenib¹³.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (Combi-D)

Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod dabrafenib^{12,14}. Long et al 2015 fandt en statistisk signifikant forskel på median OS til fordel for dabrafenib + trametinib, med 25,1 måneder (95 % CI: 19,2-ikke nået) og 18,7 måneder (95 % CI: 15,2-23,7), resulterende i en HR på 0,71 ([95 % CI: 0,55-0,92] $p = 0,0107$)¹². Studiet fandt en OS ved 24 måneders på 51 % (95 % CI: 44-58) og 42 % (95 % CI: 35-49%) og ved 12 måneder 74 % og 68 %¹².

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for dabrafenib + trametinib, med en overlevelse på 72 % (95 % CI: 67-77) og 65 % (95 % CI: 59-70) efter 12 måneder (HR: 0,69 [95 % CI: 0,53-0,89] p=0,005). Studiet fandt en median OS på 'ikke nået' og 17,2 måneder.¹⁶

Progression-free survival

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet undersøger ikke PFS⁸.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt signifikant forskel på PFS til fordel for kombinationsbehandlingen ipilimumab + dacarbazin, med en median PFS på hhv. 18,8 % og 11,5 % efter 36 måneder (HR: 0,76 [95 % CI: 0,63-0,93] p=0,006)⁵.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate 067 og CheckMate 069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}. CheckMate-067 fandt en median PFS på 11,73 måneder (95 % CI: 8,02-'ikke nået') og 4,04 måneder (95 % CI: 2,79-5,52) (HR: 0,42 [95 % CI: 0,32-0,68] p-værdi ikke oplyst)⁴. CheckMate-069 fandt en median PFS på hhv. 8,5 (95 % CI: 2,8-'ikke nået') og 2,7 (95 % CI: 1,0-5,4) (HR: 0,38 [95 % CI: 0,15-1,0] p-værdi ikke oplyst)⁷. 24 måneders opfølgningen fandt en median PFS på 'ikke nået' og 3,0 (95 % CI: 2,7-5,1) (HR: 0,36 [95 % CI: 0,22-0,56] p<0,0001)¹⁰

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate 067)

CheckMate-067 fandt median PFS på 11,73 måneder (95 % CI: 8,02-'ikke nået') og 5,62 måneder (95 % CI: 2,79-9,46), men rapporterer ikke relative værdier eller p-værdi for den subgruppe.⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en median PFS på 4,1 måneder (95 % CI: 2,9-6,9) for pembrolizumab og 2,8 måneder (95 % CI: 2,8-2,9) for ipilimumab (HR: 0,58 [95 % CI: 0,47-0,72] p<0,001). Data er for både BRAF-muterede og BRAF wild type patienter.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en median PFS på 5,5 måneder (95 % CI: 3,4-6,9) for pembrolizumab og 2,8 måneder (95 % CI: 2,8-2,9) for ipilimumab (HR: 0,58 [95 % CI: 0,46-0,72] p<0,001). Data er for både BRAF-muterede og BRAF wild type patienter.⁶

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for vemurafenib + cobimetinib, med en median PFS på 11,3 måneder (95 % CI: 8,5-'ikke nået') for vemurafenib + cobimetinib og 6,0 måneder (95 % CI: 5,6-7,5) for vemurafenib (HR: 0,60 [95 % CI: 0,45-0,79] p<0,001).¹⁵

Opdateringen af studiet finder en statistisk signifikant forskel på median PFS, med en median PFS på 12,3 måneder (95 % CI: 9,5-13,4) for cobimetinib + vemurafenib og 7,2 måneder (95 % CI: 5,6-7,5) for vemurafenib + placebo (HR: 0,58 [95 % CI: 0,46-0,72] p<0,0001)¹³.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (Combi-D)

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for dabrafenib + trametinib, med en median PFS på 11,0 måneder (95 % CI: 8,0-13,9") og 8,8 måneder (95 % CI: 5,9-9,3) (HR: 0,67 [95 % CI: 0,53-0,84] p=0,0004)¹².

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for dabrafenib + trametinib, med en median PFS på 11,4 måneder og 7,3 måneder (HR: 0,56 [95 % CI: 0,46-0,69] $p < 0,001$). PFS efter 12-36 måneder rapporteres ikke i studiet.¹⁶

Respons rate

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet fandt en respons rate på 14,3 % og 5,4 % efter 36 måneder. Relative tal og p-værdi rapporteres ikke.¹¹

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på respons rate, med 15,2 % og 10,3 % ($p = 0,09$)⁵.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate 067 og CheckMate 069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}. CheckMate-067 fandt en respons rate på 57,6 % og 19,0 % efter 12,5 måneder⁴. CheckMate-069 fandt en respons rate specifikt for subgruppen med BRAF-mutation på 52,0 % og 10,0 %^{7,10}.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate 067)

Studiet fandt en respons rate på 57,6 % og 43,7 % efter 12,5 måneder⁴.

Nivolumab mod ipilimumab (CheckMate 067)

Studiet fandt en respons rate på 43,7 % og 19,0 % efter 12,5 måneder⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på ORR til fordel for pembrolizumab, med en respons rate på 32,9 % og 11,9 % efter 18 måneder⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt en respons rate på 33,7 % og 11,9 % efter 18 måneder⁶.

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

CoBRIM studiet fandt en respons rate på 68 % for vemurafenib + cobimetinib og 45 % for vemurafenib ($p < 0,001$)¹⁵, og opdateringen af studiet fandt en ORR på 70 % (95 % CI: 63,5-75,3) for vemurafenib + cobimetinib og 50,0 % (95 % CI: 43,6-56,4) for vemurafenib¹³.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (Combi-D)

Studiet fandt en respons rate på 69% og 53%¹².

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt en respons rate på 64% og 51% ($p < 0,001$)¹⁶.

Health related quality-of-life (HRQoL)

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (Combi-D)

Studiet fandt at kombinationen af dabrafenib + trametinib præservede HRQoL og smerte forbedringer bedre end dabrafenib monoterapi²⁰.

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt en forskel på global health domænet i EORTC QLQ-C30 på 7,56 point efter 48 uger ($p < 0,001$). En ændring mellem 5-10 point på EORTC QLQ-C30 er kategoriseret som en lille minimum klinisk betydningsfuld ændring.²¹

Adverse events

Ipilimumab + dacarbazin mod ipilimumab

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 22,9 % og 12,8 %¹¹.

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 56,3 % og 27,8 % efter 37 måneder⁵.

Nivolumab + placebo mod dacarbazin + placebo

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 34,0 % og 38,0 % efter 16,7 måneder³.

Nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab (CheckMate-067 og CheckMate-069)

To studier undersøger nivolumab + ipilimumab mod ipilimumab^{4,7,10}.

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 55,0 % og 27,3 % efter 12,5 måneder⁷. CheckMate-069 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 54,2 % og 19,6 % efter 24 måneder¹⁰.

Nivolumab + ipilimumab mod nivolumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68,7 % og 43,5 % efter 12,5 måneder⁴.

Nivolumab mod ipilimumab (CheckMate-067)

CheckMate-067 fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 43,5 % og 55,6 % efter 12,5 måneder⁴.

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 10,1 % og 19,9 % efter 6 måneder⁶.

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE-006)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 13,3 % og 19,9 %⁶.

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 62 % for vemurafenib + cobimetinib og 58 % for vemurafenib¹⁵. Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 toksicitet på 60 % og 52 % samt en større andel af fotosensitivitet (34 % mod 20 %), pyrexia (29 % mod 24 %) og retinopati (27 % mod 4 %) for vemurafenib + cobimetinib ift. vemurafenib.

Kombinationsbehandlingen viste færre artralgi (38 % mod 42 %) end vemurafenib alene.¹³

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (Combi-D)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 35 % og 37 %¹².

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 toksicitet på 32 % og 30 % samt en større andel af pyrexia (52 % mod 25 %) og færre artralgi (16 % mod 23 %) for dabrafenib + trametinib^{12,14}.

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 52 % for dabrafenib + trametinib og 63 % for vemurafenib monoterapi¹⁶.

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 toksicitet på 48 % og 57 %. Studiet fandt en mindre andel af fotosensitivitet (4 % mod 22 %), artralgi (24 % mod 51 %) og større andel pyrexia (53 % mod 21 %) for dabrafenib + trametinib ift. vemurafenib¹⁶.

Delkonklusion

RADS vurderer, at kombinationsbehandlingerne nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive

tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på OS, PFS og ORR. Baseret på påvisning af langtidsoverlevelse med mulig helbredelse i studier, der undersøger værdien af immunterapi og som har lang follow-up, er klinisk praksis i Danmark, at man vælger primær immunterapi til patienter i P2. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger er højere for nivolumab + ipilimumab end for BRAF-/MEK-inhibitorerne (dabrafenib + trametinib og vemurafenib + cobimetinib) og PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE.

RADS anbefaler at anvende kombinationen med dabrafenib + trametinib fremfor vemurafenib + cobimetinib baseret på forskelle i grad 3-4 bivirkninger, grad 3-4 toksicitet og grad 1-4 toksicitet for fotosensitivitet, pyrexia, artralgi og retinopati.

Fotosensitiviteten er en udfordring ved kombinationen vemurafenib + cobimetinib. Frekvensen af fotosensitivitet i de primære studier for enkeltstofbehandlingerne sammenlignet med primære studier for kombinationsbehandlingerne viser markant færre tilfælde af fotosensitivitet ved kombinationsbehandlingen. Dette kan skyldes, at man er blevet mere omhyggelig med at anvende cremer med SPF. Kombinationen dabrafenib + trametinib har ingen øget fotosensitivitet. Pyrexia kan være et problem for de patienter der behandles med kombinationen dabrafenib + trametinib, men hos patienter, hvor dette udgør et væsentligt problem, kan et skift til kombinationen vemurafenib + cobimetinib gøres uden problemer.

P3: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Studiekarakteristika

Der findes meget få studier med patienter med kliniske hjernemetastaser og/eller LDH >2*ULN og BRAF wild type.

To fase III double-blindet randomiserede studier omfatter metastatisk malignt melanom i P4. Resultaterne er rapporteret i tre publikationer mellem 2011 og 2015. Begge studier rapporterer på OS for denne subgruppe. Ingen studier rapporterer på PFS, ORR, SAE eller HRQoL. Totalt inkluderer studierne 222 patienter.

Et studie undersøger ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin^{5,9}. Et studie undersøger nivolumab mod dacarbazin³.

Studier inkluderet for P3								
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Effekt mål		Opfølgning	Kommentar
					Primære	Sekundære		
NCT00324155	Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd) ⁹	Fase 3 dobbelt-blindet ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Ingen CNS-metastaser	Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazin (850 mg/m ²)	34	OS	PFS ORR AE	37 måneder	Subgruppeanalyse for patienter med 2*ULN LDH. Differentierer ikke på BRAF-status
			Dacarbazin (850 mg/m ²) + placebo	35				
NCT01721772	Robert 2014 ³	Fase 3 dobbelt blindet ≥18 years ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Kun BRAF wild-type Ingen aktive CNS metastaser	Nivolumab (3 mg/kg) + placebo	79	OS	PFS ORR AE PD-L1	op til 16,7 måneder	Subgruppeanalyse af patienter med >ULN LDH. Kun BRAF w.
			Dacarbazin (1000 mg/m ²) + placebo	74				

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P3							
Studie	Arme	N	OS		PFS		AE grad 3/4
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Antal (%)
Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd.) ⁹	Ipilimumab + dacarbazin	34	Not reported	0,75 (0,45-1,23)	Not reported	NA	Not reported
	Dacarbazin + placebo	35	Not reported		Not reported		Not reported
Robert 2015 ³	Nivolumab	79	Not reached (8,51-NR)	0,41 (0,26-0,65)	Not reported	NA	Not reported
	Dacarbazin	74	6,31 (4,21-8,38)		Not reported		Not reported

NA = ikke relevant
NR = ikke nået

Overall survival

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS for subgruppeanalysen med >2xULN LDH (HR: 0,75 [95 % CI: 0,45-1,25] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier rapporteres ikke, og analysen beror på i alt 69 patienter.⁵

Nivolumab mod dacarbazin

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS for subgruppeanalysen med >ULN LDH, med en median OS på 'ikke nået' og 6,31 måneder (HR: 0,41 [0,26-0,65] p-værdi ikke oplyst). I alt døde 29/79 i nivolumab-armen og 53/74 i dacarbazin-armen.

Studiet rapporterer OS data for patienter med historik med hjernemetastaser, hvoraf 1/7 døde i nivolumab-armen og 2/8 i dacarbazin-armen.³

Progression-free survival

Ingen studier rapporterer PFS-data for denne subgruppe.

Response rate

Ingen studier rapporterer PFS-data for denne subgruppe.

Health related quality-of-life (HRQoL)

Ingen studier rapporterer PFS-data for denne subgruppe.

Adverse events

Ingen studier rapporterer data for denne subgruppe.

Delkonklusion

Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 75 % af patienter med >2*ULN LDH og PD-L1 negative (<1 % PD-L1) bør behandles med ipilimumab + nivolumab. Nivolumab eller pembrolizumab bør overvejes. Patienter med CNS-symptomatiske metastaser bør behandles med temozolomid.

P4: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Studiekaraktistika

Der findes meget få studier med patienter med kliniske hjernemetastaser og/eller LDH >2*ULN og BRAF-mutation.

Fire randomiserede kontrollerede studier omfatter metastatisk malignt melanom i P4. Resultaterne er rapporteret i syv publikationer mellem 2011 og 2016. To fase III dobbelt-

blindet studier, et open-label studie og et fase II open-label studie. Tre publikationer er opdateringer af hovedstudierne^{9,13,22}.

Alle studier rapporterer på OS og PFS for denne subgruppe. Ingen studier rapporterer ORR, SAE og HRQoL data for denne subgruppe. Totalt inkluderede studierne 566 patienter (49 til 232 pr. studie).

Et studie undersøger ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin^{5,9}. Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod vemurafenib^{16,21}. To studier undersøger dabrafenib + trametinib mod dabrafenib^{22,23}. Et studie undersøger vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib + placebo^{13,15}

Studier inkluderet for P4								
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Effektmål		Opfølgning	Kommentar
					Primære	Sekundære		
NCT01072175	Flaherty 2012 ²³ Long 2016 (opd.) ²²	Fase 2 open-label Tre armet studie ECOG 0-1 ≥18 år BRAF-mutation Ingen tidl. behandling Ingen CNS-metastaser	Dabrafenib (150 mg Q2D)* + trametinib (2 mg Q1D)*	22	OS PFS		Median 45,6 måneder	Subgruppe-analyse af patienter med >ULN LDH
			Dabrafenib (150 mg Q2D)*	27				
Combi-V NCT01597908	Robert 2015 ¹⁶ Grob 2015 (HRQoL) ¹⁷	Fase 3 open-label ≥18 år ECOG 0-1 BRAF-mutation Ingen tidl. systemisk anti-cancerbehandling Ingen CNS-metastaser	Dabrafenib (150 mg Q2D)* + trametinib (2 mg Q1D)*	118	OS	PFS	48 uger	Subgruppe-analyse af patienter med >ULN LDH. 22 % havde tidl. modtaget immunoterapi
			Vemurafenib (960 mg Q2D)*	114				
NCT00324155	Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd) ⁹	Fase 3 dobbelt-blindet ≥18 år ECOG 0-1 Ingen tidl. terapi Ingen CNS-metastaser	Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazin (850 mg/m2)	34	OS	PFS	37 måneder	Subgruppe-analyse for patienter med 2*ULN LDH. Differentierer ikke på BRAF-status
			Dacarbazin (850 mg/m2) + placebo	35				
CoBRIM NCT01689519	Larkin 2014 ¹⁵ Ascierto 2016 ¹³	Fase 3 dobbelt-blindet Stadie IIIc-IV Ingen tidl. systemisk anti-cancer terapi BRAF-mutation ECOG 0-1	Vemurafenib + cobimetinib	112	PFS	OS	Median 7,3 måneder	Subgruppe-analyse af patienter med >ULN LDH
			Vemurafenib + placebo	104				
*Q2D = 2 gange dagligt; Q1D = 1 gang dagligt								

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P4							
			OS		PFS		AE grad 3/4
Studie	Arme	N	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Antal (%)
Flaherty 2012 ²³ Long 2016 (opd.) ²²	Dabrafenib + trametinib	27	16,6	NA	Not reported	0,63 (0,34-1,16)	Not reported
	Dabrafenib	22	Not reported		Not reported		Not reported
Combi-V Robert 2015 ¹⁶ Grob 2015 (HRQoL) ¹⁷	Dabrafenib + trametinib	118	Not reported	0,78*	Not reported	0,72*	Not reported
	Vemurafenib	114	Not reported		Not reported		Not reported
Robert 2011 ⁵ Maio 2015 (opd.) ⁹	Ipilimumab + dacarbazin	34	Not reported	0,75 (0,45-1,23)	Not reported	NA	Not reported
	Dacarbazin +placebo	35	Not reported		Not reported		Not reported
CoBRIM Larkin 2014 ¹⁵ Ascierto 2016 ¹³	Vemurafenib + cobimetinib	104	Not reported	NA	Not reported	0,55 (0,38-0,79)	Not reported
	Vemurafenib + placebo	112	Not reported		Not reported		Not reported
*Konfidensinterval ikke opgivet i artiklen, men figuren illustrer tydeligt en overskridning af 1,0, og derfor må det konkluderes, at resultatet ikke er statistisk signifikant. NA = ikke relevant							

Overall survival

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS i deres subgruppeanalyse for patienter med $>2 \times \text{ULN}$ af LDH (HR: 0,75 [95 % CI: 0,45-1,23])⁵.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib

Studiet rapporterer kun data for dabrafenib + trametinib-armen for patienter med forhøjet LDH. Studiet finder en median OS på 16,6 måneder (95 % CI: 11,1-22,6), og en overlevelseshastighed på 68 % (95 % CI: 44,6-83,4), 18,5 % (95% CI: 5,7-36,3) og 5 % (95% CI: 0,3-18,9) efter hhv. 12, 24 og 36 måneder.²²

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS i subgruppen med forhøjet ($>\text{ULN}$) LDH (HR: 0,78). Konfidensinterval er ikke opgivet i artiklen, men forest-plottet illustrerer tydeligt en overskridelse af 1,0, og derfor må det konkluderes, at resultatet ikke er statistisk signifikant.¹⁶

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib + placebo (CoBRIM)

CoBRIM studiet rapporterer ikke OS-data for denne subgruppe.

Progression-free survival

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin

Studiet rapporterer ikke PFS-data for denne subgruppe⁵.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib

Studiet rapporterer kun median PFS hazard ratioen for subgruppen med forhøjet LDH, som er til fordel for dabrafenib + trametinib (HR: 0,63 [95 % CI: 0,34-1,16] p-værdi ikke oplyst)²³.

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib + placebo (Combi-V)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median PFS i subgruppen med forhøjet ($>\text{ULN}$) LDH (HR: 0,72). Konfidensinterval er ikke opgivet i artiklen, men forest-plottet illustrerer en overskridning af 1,0, og derfor må det konkluderes, at resultatet ikke er statistisk signifikant¹⁶.

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for vemurafenib + cobimetinib i subgruppen med forhøjet ($>\text{ULN}$) LDH, 7,7 måneder for vemurafenib + cobimetinib og 4,7 måneder for vemurafenib (HR: 0,55 [95 % CI: 0,38-0,79] p-værdi ikke oplyst).¹⁵

Respons rate

Ipilimumab + dacarbazin mod dacarbazin

Studiet rapporterer ikke respons rate data for denne subgruppe⁵.

Dabrafenib + trametinib mod dabrafenib

Studiet rapporterer ikke respons rate data for denne subgruppe²³.

Dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (Combi-V)

Studiet rapporterer ikke respons rate data for denne subgruppe¹⁶.

Vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (CoBRIM)

Studiet rapporterer ikke respons rate data for denne subgruppe¹⁵.

Adverse events

Ingen studier rapporterer AE for denne subgruppe af patienter.

Delkonklusion

Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 90 % af patienter bør behandles med dabrafenib + trametinib. Ipilimumab + nivolumab bør overvejes ved forhøjet LDH for patienter, som er PD-L1 negative (<1 % PD-L1).

P5: Tidligere behandlede patienter med BRAF wild type

Studiekarakteristika

Fire randomiserede, kontrollerede studier undersøger metastatisk malignt melanom i P5. Resultaterne er rapporteret i fem publikationer mellem 2010 og 2015. To fase III dobbelt-blindet studier^{24,25} og to fase III open-label studier^{6,26}. En publikation²⁸ er en opdatering af hovedstudiet.

Alle studier rapporterer OS, PFS, SAE og ORR. To studier rapporterer på HRQoL^{25,28}. Studier inkluderede i alt 1.869 patienter (284-539).

Et trearmet studie undersøger ipilimumab + gp100 mod hhv. ipilimumab + placebo og gp100²⁴. Et trearmet studie undersøger pembrolizumab (hver anden eller tredje uge) mod ipilimumab⁶. Et trearmet studie undersøger pembrolizumab (10 eller 2 mg/kg) mod kemoterapi²⁵. Et studie undersøger nivolumab mod kemoterapi²⁶.

Studier inkluderet for P5					Effekt mål			
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Primære	Sekundære	Opfølgning	Kommentar
NCT00094653	Hodi 2010 ²⁴ Revicki 2012 (HRQoL) ²⁸	Fase 3 dobbelt-blindet Stage III-IV ECOG 0-1 ≥18 år Tidl. behandling Ingen tidl. CTLA-4	Ipilimumab (3 mg/kg) + gp100	403	OS	PFS ORR SAE HRQoL	median 21,0 vs 27,8 måneder	
			Ipilimumab (3mg/kg) + placebo	137				
			Gp100	136				
KEYNOTE-006 NCT01866319	Robert 2015 ⁶	Fase 3 open label ≥18 år Ikke mere end en tidl. behandling Stadie III-IV ECOG 0-1 Ingen tidl. PD-1 eller CTLA-4	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	90	PFS OS	ORR SAE	op til 16,7 måneder	Subgruppeanalyse af 2. linje patienter. 33,9 % af patienter havde modtaget tidl. behandling. 36,8 % var BRAF- muteret
			Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)	96				
			Ipilimumab (3 mg/kg)	97				
KEYNOTE-002 NCT01704287	Ribas 2015 ²⁵	Fase 3 dobbelt-blindet Stadie III-IV Refraktære overfor ipilimumab Tidl. BRAF/+MEK ved BRAF-mutation ECOG 0-1 ≥18 år	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	181	PFS OS	ORR SAE HRQoL	median 10 måneder	
			Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)*	180				
			Kemoterapi	179				
CheckMate037 NCT01721746	Weber 2015 ²⁶	Fase 3 open-label Stadie III-IV ≥18 år ECOG 0-1 Progredieret efter CTL-4	Nivolumab (3 mg/kg Q2W)	268	ORR OS	PFS SAE	median 5,3 vs 2,0 måneder	
			Dacarbazin (1000 mg/m2 Q3W) eller carboplatin + paclitaxel (175 mg/m2 Q3W)	102				

*Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P5

Studie	Arme	N	OS		PFS		AE grad 3/4
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Hodi 2010 ²⁴ Revicki 2012 (HRQoL) ²⁸	Ipilimumab + gp100	403	10,0 (8,5-11,5)	1,04 (0,83-1,30) P=0,76	2,76 (2,73-2,79)	1,25 P=0,04	173 (45,5 %)
	Ipilimumab + placebo	137	10,1 (8,0-13,8)		2,86 (2,76-3,02)		60 (45,8 %)
	Ipilimumab + placebo	137	10,1 (8,0-13,8)	0,66 (0,51-0,87) P=0,003	2,86 (2,76-3,02)	Not reported	60 (45,8 %)
	Gp100	136	6,4 (5,5-8,7)		2,76 (2,73-2,83)		62 (46,9 %)
KEYNOTE-006 Robert 2015 ⁶	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	91	Not reported	0,69 (0,44-1,09)	Not reported	0,80 (0,56-1,14)	92 (33,2 %)
	Ipilimumab (3 mg/kg)	97	Not reported		Not reported		94 (36,7 %)
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)*	96	Not reported	0,62 (0,4-0,89)	Not reported	0,63 (0,44-0,9)	105 (37,8 %)
	Ipilimumab (3 mg/kg)	97	Not reported		Not reported		94 (36,7 %)
KEYNOTE-002 Ribas 2015 ²⁵	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	181	NA	NA	2,9 (2,8-4,7)	Not reported	25 (14,0 %)
	Kemoterapi	179	NA		2,7 (2,5-2,8)		45 (26,3 %)
	Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	180	NA	NA	2,9 (2,8-3,8)	Not reported	19 (10,7 %)
	Kemoterapi	179	NA		2,7 (2,5-2,8)		45 (26,3 %)
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	181	NA	NA	2,9 (2,8-4,7)	Not reported	25 (14,0 %)
	Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	180	NA		2,9 (2,8-3,8)		19 (10,7 %)
CheckMate037 Weber 2015 ²⁶	Nivolumab (3 mg/kg Q2W)	272	Not reported	NA	4,67 (2,33-6,51)	0,82** (0,32-2,05)	24 (9 %)
	Dacarbazin or carboplatin + paclitaxel	133	Not reported		4,24 (2,14-6,34)		32 (32 %)

*Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge

** 99,99% CI

Overall survival
Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en median på 10,0 måneder (95 % CI: 8,5-11,5) og 10,1 måneder (95 % CI: 8,0-13,8) (HR: 1,04 [95 % CI: 0,83-1,3] p=0,76). Studiet fandt en overlevelseshastighed ved 12 måneder på 43,6 % og 45,6 %, og ved 24 måneder på 21,6 % og 23, 5 %.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på OS til fordel for ipilimumab + gp100, med en median på 10,1 måneder (95 % CI: 8,0-13,8) og 6,4 måneder (95 % CI: 5,5-8,7) (HR: 0,66 [0,51-0,87] p=0,003).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS efter 12 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,69 [95 % CI: 0,44-1,09] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 188 patienter).⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS efter 12 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,62 [95 % CI: 0,4-0,89] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 193 patienter).⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkelig antal events til analyse.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkelig antal events til analyse.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkelig antal events til analyse.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet havde ikke nået tilstrækkeligt antal events til analyse.²⁶

Progression-free survival

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for ipilimumab, med en median PFS på 2,76 måneder (95 % CI: 2,73-2,79) og 2,86 måneder (95 % CI: 2,76-3,02), resulterende i en HR på 1,25 (p=0,04).²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en median PFS på 2,76 måneder (95 % CI: 2,73-2,79) og 2,76 (95 % CI: 2,73-2,83).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,8 [95 % CI: 0,56-1,14] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 188 patienter).⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,63 [95 % CI: 0,44-0,9] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 193 patienter).⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelse på 38 % og 16 % efter 6 måneder (HR: 0,5 [95 % CI: 0,39-0,64] p<0,0001). En subgruppeanalyse af patienter med BRAF wild type fandt ligeledes forskel på OS efter 6 måneder (HR: 0,53 [95 % CI: 0,40-0,69]).

Studiet fandt en median OS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-4,7) og 2,7 måneder (95 % CI: 2,5-2,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelse på 34 % og 16 % efter 6 måneder (HR: 0,57 [95 % CI: 0,45-0,73] p<0,0001). En

subgruppeanalyse af patienter med BRAF wild type fandt ligeledes forskel på OS efter 6 måneder (HR: 0,51 [95 % CI: 0,39-0,67]). Studiet fandt en median OS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,8) og 2,7 måneder (95 % CI: 2,5-2,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt ingen forskel på PFS, med en PFS på 38 % og 34 % efter 6 måneder (HR: 0,91 [95 % CI: 0,71-1,16] p-værdi ikke oplyst). Studiet fandt en median OS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-4,7) og 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for nivolumab, med en PFS på 48 % og 34 % efter 6 måneder (RR: 0,78 [95 % CI: 0,66-0,93] p=0,004), og en median PFS på 4,67 måneder (95 % CI: 2,33-6,51) og 4,24 måneder (95 % CI: 2,14-6,34) (HR: 0,82 [99,99 % CI: 0,32-2,05] p-værdi ikke oplyst).²⁶

Respons rate

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt en respons rate på 5,7 % (95 % CI: 3,7-8,4) og 10,9 % (95 % CI: 6,3-17,4).²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en respons rate på 5,7 % (95 % CI: 3,7-8,4) og 1,5 % (95 % CI: 0,2-5,2).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en respons rate på 32,9 % og 11,9 % efter 18 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en respons rate på 33,7 % og 11,9 % efter 18 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 26,0 % og 4,0 %. Data er for hele studiepopulationen.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 21,0 % og 4,0 %. Data er for hele studiepopulationen.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 26,0 % og 21,0 %.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet fandt en respons rate på 31,7 % og 10,6 %.²⁶

Health related quality-of-life (HRQoL)

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" på -7,4 point og -8,8 point vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁸

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" på -7,4 point og -10,4 vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁸

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet undersøger ikke HRQoL.⁶

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)
Studiet undersøger ikke HRQoL.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)
Studiet fandt forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,55 point (95 % CI: -5,99-0,89) og -9,13 point (95 % CI: -12,86 - -5,39) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)
Studiet fandt forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,6 point (95 % CI: -6,15-0,96) og -9,13 point (95 % CI: -12,86- -5,39) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)
Studiet fandt ingen forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,55 point (95 % CI: -5,99-0,89) og -2,6 point (95 % CI: -6,15-0,96) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)
Studiet rapporterer ikke HRQoL.²⁶

Adverse events

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 45,5 % og 45,8 %.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 45,5 % og 47,0 %.²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-5 bivirkninger på 33,2 % og 36,7 % efter 6 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-5 bivirkninger på 37,8 % og 36,7 %. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 14 % og 26 %.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 11 % og 26 %.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 14 % og 11 %.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 9 % og 32 %.²⁶

Delkonklusion

RADS vurderer, at BRAF wild type patienter, som tidligere har modtaget en PD-1 inhibitor og progredieret på tidligere behandling, bør behandles med ipilimumab. For patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør klinisk studie overvejes, alternativt IL-2.

P6: Tidligere behandlede patienter med BRAF-mutation

Studiekarakteristika

Fire randomiserede, kontrollerede studier undersøger metastatisk malignt melanom i P6. Resultaterne er rapporteret i fire publikationer mellem 2010 og 2015. To fase III dobbelt-blindet studier^{24,25}, to fase III open-label studier^{6,26}.

Alle studier rapporterer OS, PFS, SAE og ORR. To studier rapporterer på HRQoL^{24,25}. Studier inkluderede i alt 1.869 patienter (283-676).

Et studie undersøger ipilimumab + gp100 mod ipilimumab + placebo eller gp100²⁴. Et trearmet studie undersøger pembrolizumab (hver anden eller tredje uge) mod ipilimumab⁶. Et trearmet studie undersøger pembrolizumab (10 eller 2 mg/kg) mod kemoterapi²⁵. Et studie undersøger nivolumab mod kemoterapi²⁶.

Studier inkluderet for P6									
Studie nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	Arme	n	Effektmål		Opfølgning	Kommentar	
					Primære	Sekundære			
NCT00094653	Hodi 2010 ²⁴ Revicki 2012 (HRQoL) ²⁸	Fase 3 dobbelt-blindet Stage III-IV ECOG 0-1 ≥18 år Tidl. behandling Ingen tidl. CTLA-4	Ipilimumab (3 mg/kg) + gp100	403	OS	PFS ORR SAE HRQoL	median 21,0 vs. 27,8 måneder		
			Ipilimumab (3mg/kg) + placebo	137					
			gp100 + placebo	136					
KEYNOTE-006 NCT01866319	Robert 2015 ⁶	Fase 3 open-label ≥18 år Ikke mere end en tidl. behandling Stadie III-IV ECOG 0-1 Ingen tidl. PD-1 eller CTLA-4	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	90	PFS OS	ORR SAE	op til 16,7 måneder	Subgruppeanalyse af 2. linje patienter. 33,9 % af patienter havde modtaget tidl. behandling. 36,8 % var BRAF-muteret	
			Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)	96					
			Ipilimumab (3 mg/kg)	97					
KEYNOTE-002 NCT01704287	Ribas 2015 ²⁵	Fase 3 dobbelt-blindet Stadie III-IV Refraktorisk overfor ipilimumab Tidl. BRAF/+MEK ved BRAF-mutation ECOG 0-1 ≥18 år	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	181	PFS OS	ORR SAE HRQoL	median 10 måneder		
			Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	180					
			Kemoterapi	179					
CheckMate037 NCT01721746	Weber 2015 ²⁶	Fase 3 open-label Stadie III-IV ≥18 år ECOG 0-1 Progredieret efter CTL-4	Nivolumab (3 mg/kg Q2W)	268	ORR OS	PFS SAE	median 5,3 vs 2,0 måneder		
			Dacarbazin (1000 mg/m2 Q3W) eller carboplatin + paclitaxel (175 mg/m2 Q3W)	102					
*Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge									

Resultater af kritiske effektmål for studier inkluderet i P6

Studie	Arme	N	OS		PFS		AE grad 3/4 Antal (%)
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Hodi 2010 ²⁴ Revicki 2012 (HRQoL) ²⁸	Ipilimumab (3 mg/kg) + gp100	403	10,0 (8,5-11,5)	1,04 (0,83-1,30) P=0,76	2,76 (2,73-2,79)	1,25 P=0,04	173 (45,5 %)
	Ipilimumab (3mg/kg) + placebo	137	10,1 (8,0-13,8)		2,86 (2,76-3,02)		60 (45,8 %)
	Ipilimumab (3mg/kg) + placebo	137	10,1 (8,0-13,8)	0,66 (0,51-0,87) P=0,003	2,86 (2,76-3,02)	Not reported	60 (45,8 %)
	Gp100 + placebo	136	6,4 (5,5-8,7)		2,76 (2,73-2,83)		62 (46,9 %)
KEYNOTE-006 Robert 2015 ⁶	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)*	91	Not reported	0,69 (0,44-1,09)	Not reported	0,80 (0,56-1,14)	92 (33,2 %)
	Ipilimumab (3 mg/kg)	97	Not reported		Not reported		94 (36,7 %)
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q2W)*	96	Not reported	0,62 (0,4-0,89)	Not reported	0,63 (0,44-0,9)	105 (37,8 %)
	Ipilimumab (3 mg/kg)	97	Not reported		Not reported		94 (36,7 %)
KEYNOTE-002 Ribas 2015 ²⁵	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	181	NA	NA	2,9 (2,8-4,7)	Not reported	25 (14,0 %)
	Kemoterapi	179	NA		2,7 (2,5-2,8)		45 (26,3 %)
	Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	180	NA	NA	2,9 (2,8-3,8)	Not reported	19 (10,7 %)
	Kemoterapi	179	NA		2,7 (2,5-2,8)		45 (26,3 %)
	Pembrolizumab (10 mg/kg Q3W)	181	NA	NA	2,9 (2,8-4,7)	Not reported	25 (14,0 %)
	Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	180	NA		2,9 (2,8-3,8)		19 (10,7 %)
CheckMate037 Weber 2015 ²⁶	Nivolumab (3 mg/kg Q2W)	272	Not reported	NA	4,67 (2,33-6,51)	0,82** (0,32-2,05)	24 (9 %)
	Dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel	133	Not reported		4,24 (2,14-6,34)		32 (32 %)

* Q3W = hver 3. Uge; Q2W = hver 2. uge
 ** 99,99 % CI

Overall survival
Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en median på 10,0 måneder (95 % CI: 8,5-11,5) og 10,1 måneder (95 % CI: 8,0-13,8) (HR: 1,04 [95 % CI: 0,83-1,3] p=0,76). Studiet fandt en overlevelsesrate ved 12 måneder på 43,6 % og 45,6 % og ved 24 måneder på 21,6 % og 23,5 %.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på OS til fordel for ipilimumab + gp100, med en median på 10,1 måneder (95 % CI: 8,0-13,8) og 6,4 måneder (95 % CI: 5,5-8,7) (HR: 0,66 [0,51-0,87] p=0,003).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS efter 12 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,69 [95 % CI: 0,44-1,09] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 188 patienter).⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS efter 12 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,62 [95 % CI: 0,4-0,89] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 193 patienter). Subgruppeanalysen viser samme tendens, som findes i ITT-analysen.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkeligt antal events til analyse.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkeligt antal events til analyse.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet havde ikke nået tilstrækkeligt antal events til analyse.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet havde ikke nået tilstrækkeligt antal events til analyse.²⁶

Progression-free survival

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt en PFS på 49 % (95 % CI: 44,1-53,9) og 57,7 % (95 % CI: 48,9-65,5) efter 12 uger. Studiet fandt en median PFS på 2,76 måneder (95 % CI: 2,73-2,79) og 2,86 måneder (95 % CI: 2,76-3,02), relative værdier rapporteres ikke for mPFS.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en median PFS på 2,76 måneder (95 % CI: 2,73-2,79) og 2,76 (95 % CI: 2,73-2,83).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,8 [95 % CI: 0,56-1,14] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 188 patienter).⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder for subpopulationen, som modtog pembrolizumab som anden linje (HR: 0,63 [95 % CI: 0,44-0,9] p-værdi ikke oplyst). Absolutte værdier er ikke rapporteret for denne subpopulation (i alt 193 patienter). Subgruppeanalysen viser samme tendens, som findes i ITT-analysen.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelse på 38 % og 16 % efter 6 måneder (HR: 0,5 [95 % CI: 0,39-0,64] p<0,0001). En subgruppeanalyse af patienter med BRAF-mutation fandt ligeledes forskel på PFS efter 6 måneder (HR: 0,44 [95 % CI: 0,26-0,74]). Studiet fandt en median PFS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-4,7) og 2,7 måneder (95 % CI: 2,5-2,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelse på 34 % og 16 % efter 6 måneder (HR: 0,57 [95 % CI: 0,45-0,73] $p < 0,0001$). En subgruppeanalyse af patienter med BRAF-mutation fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder (HR: 0,74 [95 % CI: 0,46-1,18]). Studiet fandt en median PFS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,8) og 2,7 måneder (95 % CI: 2,5-2,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS, med en PFS på 38 % og 34 % efter 6 måneder (HR: 0,91 [95 % CI: 0,71-1,16] p -værdi ikke oplyst). Studiet fandt en median PFS på 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-4,7) og 2,9 måneder (95 % CI: 2,8-3,8), men oplyser ikke relative tal.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet fandt en PFS på 48 % og 34 % efter 6 måneder, og en median PFS på 4,67 måneder (95 % CI: 2,33-6,51) og 4,24 måneder (95 % CI: 2,14-6,34) (HR: 0,82 [99,99 % CI: 0,32-2,05] p -værdi ikke oplyst).²⁶

Respons rate

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt en respons rate på 5,7 % (95 % CI: 3,7-8,4) og 10,9 % (95 % CI: 6,3-17,4).²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en respons rate på 5,7 % (95 % CI: 3,7-8,4) og 1,5 % (95 % CI: 0,2-5,2).²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en respons rate på 32,9 % og 11,9 % efter 18 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en respons rate på 33,7 % og 11,9 % efter 18 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 26,0 % og 4,0 %. Data er for hele studiepopulationen.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 21,0 % og 4,0 %. Data er for hele studiepopulationen.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en respons rate på 26,0 % og 21,0 %.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet fandt en respons rate på 31,7 % og 10,6 %.²⁶

Health related quality-of-life (HRQoL)

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" på -7,4 point og -8,8 point vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" på -7,4 point og -10,4 vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁸

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet undersøger ikke HRQoL.⁶

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet undersøger ikke HRQoL.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,55 point (95 % CI: -5,99-0,89) og -9,13 point (95 % CI: -12,86- -5,39) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,6 point (95 % CI: -6,15-0,96) og -9,13 point (95 % CI: -12,86- -5,39) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt ingen forskel på HRQoL efter 12 uger, med en ændring i domænet "global health" fra baseline på -2,55 point (95 % CI: -5,99-0,89) og -2,6 point (95 % CI: -6,15-0,96) vurderet med EORTC QLQ-C30.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)

Studiet rapporterer ikke HRQoL.²⁶

Adverse events

Ipilimumab + gp100 mod ipilimumab

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 45,5 % og 45,8 %.²⁴

Ipilimumab + gp100 mod gp100

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 45,5 % og 47,0 %.²⁴

Pembrolizumab (hver tredje uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-5 bivirkninger på 33,2 % og 36,7 % efter 6 måneder. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (hver anden uge) mod ipilimumab (KEYNOTE 006)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-5 bivirkninger på 37,8 % og 36,7 %. Data er for hele studiepopulationen, som er en blanding af 1. og 2. linje patienter.⁶

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 14 % og 26 %.²⁵

Pembrolizumab (2 mg/kg) mod kemoterapi (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 11 % og 26 %.²⁵

Pembrolizumab (10 mg/kg) mod pembrolizumab (2 mg/kg) (KEYNOTE 002)

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 14 % og 11 %.²⁵

Nivolumab mod dacarbazin eller carboplatin + paclitaxel (CheckMate 037)
Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 9 % og 32 %.²⁶

Delkonklusion

RADS vurderer, at BRAF-mutation patienter, som tidligere har modtaget behandling med ipilimumab + nivolumab, bør behandles med dabrafenib + trametinib. Patienter tidligere behandlet med en kombination af BRAF-/MEK-inhibitorer bør behandles med en PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab). Ipilimumab + nivolumab kan overvejes ved PD-L1 negative patienter.

P7: Tidligere behandlede patienter med BRAF wild type hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Ingen studier rapporterer på denne patientpopulation.

Delkonklusion

Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at patienter med BRAF wild type og LDH >2*ULN tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab kan klinisk forsøg overvejes eller temozolomid til selekterede patienter. For patienter med hjernemetastaser, som tidligere har været behandlet med temozolomid, overvejes palliativ behandling.

P8: Tidligere behandlede patienter med BRAF-mutation hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Ingen studier rapporterer på denne patientpopulation.

Delkonklusion

Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at for patienter med BRAF-mutation og tidligere behandlet med en BRAF-/MEK-kombination, bør nivolumab + ipilimumab eller PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab) anvendes. Klinisk forsøg bør overvejes. Patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør behandles med dabrafenib + trametinib. Klinisk forsøg bør overvejes.

8 Adherence

Toksicitet ifm. BRAF-/MEK-inhibitor-kombinationen med vemurafenib + cobimetinib, som beskrevet under effekt og bivirkninger, vurderes at være en udfordring i behandlingen. Pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab og dacarbazin gives som infusion på onkologisk afdeling hver 2. eller 3. uge. Der er således ingen compliance-problematik. Trametinib, vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib og temozolomid er peroral behandling, og der kan således være et potentielt compliance-problem, da patienten skal indtage tabletter på daglig basis. Dette potentielle compliance-problem skønnes dog beskedent grundet diagnosens alvorlighed.

9 Håndtering af lægemidlerne

En struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige samt patientsikkerhedsmæssige aspekter af de forskellige lægemidler fremgår af bilag 3. Oversigten er baseret på SPC'erne.

De parenterale lægemidler er alle potentielt forbundet med risiko for administrationsfejl/dispenseringsfejl, idet lægemidlerne ikke leveres klar til brug, og alle kræver komplekse processer omkring dispensering og administration. Fagudvalget vurderer

ikke, at de patientsikkerhedsmæssige overvejelser i denne sammenhæng er af betydning for valget mellem behandlingsalternativerne, idet de parenterale lægemidler vil blive håndteret af faglært personale på afdelingerne.

Som det fremgår af bilag 3, adskiller de vurderede lægemidler sig håndteringsmæssigt fra hinanden på flere områder, herunder krav til opbevaring, rekonstitution og administration. RADS vurderer, at forskellene ikke er af afgørende betydning for den endelige placering af lægemidlerne. Der gøres dog opmærksom på følgende forhold:

Der er forskel på administrationsintervallet af de forskellige parenterale lægemidler og derved ressourcebehovet på afdelingerne. Der er ligeledes forskel i den tid, det tager at rekonstituere de forskellige lægemidler samt forskel i krav til monitorering.

Der er væsentlige forskelle på de nuværende registrerede præparater til peroral administration indenfor antallet af daglige doseringer, antallet af tabletter/kapsler pr. dosis, vedrørende retningslinjer for indtagelse samt krav til monitorering. Der er ligeledes forskel i opbevaringsbetingelserne, hvor flere af de orale lægemidler bør opbevares i original pakning for at beskytte mod lys og fugt, hvilket begrænser muligheden for at anvende doseringsæske. Forskellene vurderes dog ikke afgørende for tilvalg/fravalg af nogle af præparaterne frem for andre.

Ved skift fra et lægemiddel til et andet skal patienterne instrueres i eksempelvis ændrede administrationsrutiner, bivirkninger og monitoreringsbehov.

Ipilimumab: Momtaz et al. evaluerede prospektivt frekvensen af infusionsrelateret toksicitet (IRT) ved at give 3 mg/kg over 30 min. og sammenlignede med en retrospektiv opgørelse af egne data fra tidligere infusioner, hvor infusionen blev givet over 90 min. Der blev en mindre øgning i IRT; en øgning, man tilskrev det prospektive design med øget fokus på bivirkninger, kan godt forklare den lette stigning i frekvens af IRT²⁹.

Nivolumab: Waterhouse et al. evaluerede prospektivt frekvensen af IRT ved at give 3 mg/kg over 30 min., sammenlignet med standard infusionstids over 60 min. Det foregik som prospektiv analyse udformet som et amendment på CHECKMATE 153-protokollen, og man fandt ikke klinisk meningsfuld øget frekvens af IRT. Man konkluderer, at nivolumab i denne dosis kan gives som infusion over 30 min³⁰.

Ipilimumab og nivolumab i kombination: Martin-Algarra et al. undersøgte prospektivt standard infusionstid af kombinationsbehandling ipilimumab/nivolumab givet over 90 min. – 30 min. pause – 60 min., med samme regime givet over 30 min. – 30 min. pause – 30 min. Man fandt ingen forskel i IRT. Studiet undersøgte nivolumab i vedligeholdelsesfasen, 3 mg/kg, givet over enten 60 min. eller 30 min. Heller ikke her fandt man forskel i IRT³¹.

Fremtidig procedure i Danmark:

- Infusion af ipilimumab 3 mg/kg gives over 30 min.
- Infusion af nivolumab gives over 30 min.
- Infusion af ipilimumab/nivolumab gives over 30 min. (Nivo) – 30 min. pause – 30 min. (IPI)
- Infusionsreaktioner behandles iht. lokale instrukser med antihistamin og evt. steroid
- Ved toksicitet kan efterfølgende behandlinger gives med profylaktisk antihistamin.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen NeMo er blevet kontaktet med henblik på deres syn på værdier og præferencer, men har ikke responderet på denne henvendelse.

RADS lægger vægt på:

- En håndterbar og tolerabel bivirknings- og toksicitetsprofil
- Længere tid mellem administration. F.eks. skal pembrolizumab administreres hver 3. uge fremfor nivolumab, som skal administreres hver 2. uge.
- Mindst mulig patientbelastning, herunder antal fremmøder.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

P1: RADS vurderer, at kombinationsbehandlingen nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på PFS og ORR. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var højere for kombinationsbehandlingen end for monoterapi med PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE. Dacarbazin vurderes at være et obsolet behandlingsvalg.

P2: RADS vurderer, at kombinationsbehandlingerne nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og PD-L1 negativ tumor (<1 % positive tumorceller) på baggrund af statistisk signifikante resultater ift. komparatorer på OS, PFS og ORR. Baseret på påvisning af langtidsoverlevelse med mulig helbredelse i studier, der undersøger værdien af immunterapi og som har lang follow-up, er klinisk praksis i Danmark, at man vælger primær immunterapi til patienter i P2. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger er højere for nivolumab + ipilimumab end for BRAF-/MEK-inhibitorerne (dabrafenib + trametinib og vemurafenib + cobimetinib) og PD-1 inhibitorerne (nivolumab og pembrolizumab). PD-1 inhibitorerne har vist superioritet ift. ipilimumab på OS, PFS, ORR og SAE.

RADS anbefaler at anvende kombinationen med dabrafenib + trametinib fremfor vemurafenib + cobimetinib baseret på forskelle i grad 3-4 bivirkninger, grad 3-4 toksicitet og grad 1-4 toksicitet for fotosensitivitet, pyrexia, artralgi og retinopati.

Fotosensitiviteten er en udfordring ved kombinationen vemurafenib + cobimetinib. Frekvensen af fotosensitivitet i de primære studier for enkeltstofbehandlinger sammenlignet med primære studier for kombinationsbehandlinger viser markant færre tilfælde af fotosensitivitet ved kombinationsbehandlingen. Dette kan skyldes, at man er blevet mere omhyggelig med at anvende cremer med SPF. Kombinationen dabrafenib + trametinib har ingen øget fotosensitivitet. Pyrexia kan være et problem for de patienter der behandles med kombinationen dabrafenib + trametinib, men hos patienter, hvor dette udgør et væsentligt problem, kan et skift til kombinationen vemurafenib + cobimetinib gøres uden problemer.

P3: Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 75 % af patienter med >2*ULN LDH og PD-L1 negativ (<1 % PD-L1) bør behandles med ipilimumab + nivolumab. Nivolumab eller pembrolizumab bør overvejes. Patienter med CNS-symptomatiske metastaser bør behandles med temozolomid.

P4: Evidensen for behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og hjernemetastaser eller LDH >2*ULN er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at 90 % af patienter bør behandles med dabrafenib + trametinib. Ipilimumab + nivolumab bør overvejes med forhøjet LDH for patienter, som er PD-L1 negativ (<1 % PD-L1).

P5: RADS vurderer, at BRAF wild type patienter, som tidligere har modtaget en PD-1 inhibitor og progredieret på tidligere behandling, bør behandles med ipilimumab. For patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør klinisk studie overvejes, alternativt IL-2.

P6: RADS vurderer, at BRAF-mutation patienter, som tidligere har modtaget behandling med ipilimumab + nivolumab, bør behandles med dabrafenib + trametinib. Patienter tidligere behandlet med en kombination af BRAF-/MEK-inhibitorer bør behandles med en PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab). Ipilimumab + nivolumab kan overvejes ved PD-L1 negative patienter.

P7: Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at patienter med BRAF wild type og LDH $>2 \times \text{ULN}$ tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab kan klinisk forsøg overvejes eller temozolomid til selekterede patienter. For patienter med hjernemetastaser, som tidligere har været behandlet med temozolomid, overvejes palliativ behandling.

P8: Evidensen for denne subgruppe er særdeles sparsom. RADS vurderer på basis af klinisk erfaring, at til patienter med BRAF-mutation og tidligere behandlet med en BRAF-/MEK-kombination bør nivolumab + ipilimumab eller PD-1 inhibitor (nivolumab eller pembrolizumab) anvendes. Klinisk forsøg bør overvejes. Patienter tidligere behandlet med ipilimumab + nivolumab bør behandles med dabrafenib + trametinib. Klinisk forsøg bør overvejes.

P1: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type n=100			
	PD-L1 negative		PD-L1 positive
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 60 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej	Pembrolizumab eller nivolumab	Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid Ipilimumab	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid Ipilimumab
Anvend ikke		Anvend ikke	

P2: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation n=100			
	PD-L1 negative		PD-L1 positive
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + Nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 50 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej	Dabrafenib + trametinib Nivolumab eller pembrolizumab	Overvej	Dabrafenib + trametinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid Ipilimumab	Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid Ipilimumab
Anvend ikke		Anvend ikke	

P3: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=90			
	Ved >2*ULN LDH		Ved CNS metastase
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Temozolomid
Overvej	Nivolumab eller pembrolizumab	Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt		Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke		Anvend ikke	

P4: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=60	
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Dabrafenib/trametinib
Overvej	Ipilimumab + Nivolumab Nivolumab eller pembrolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib
Anvend ikke	

P5: Tidligere behandlede patienter med BRAF wild type n=85			
	Ved tidl. ipilimumab + nivolumab		Ved tidl. PD-1
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen	Klinisk forsøg	Anvend som 1. valg til min. 25 % af populationen	Ipilimumab
Overvej	IL-2	Overvej	IL-2
Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid
Anvend ikke		Anvend ikke	

P6: Tidligere behandlede patienter med BRAF-mutation n=85			
	Ved tidl. ipilimumab + nivolumab		Ved tidl. BRAF/MEK
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Dabrafenib/trametinib	Anvend som 1. valg til min. 5 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej		Overvej	Ipilimumab + nivolumab
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid
Anvend ikke		Anvend ikke	

P7: Tidligere behandlet patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=30	
Anvend som 1. valg	
Overvej	Kliniske forsøg Pembrolizumab eller nivolumab Temozolomid (Ved LDH >2*ULN)
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

P8: Tidligere behandlet patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=30			
	Ved tidl. BRAF/MEK		Ved tidl. Ipilimumab + nivolumab
Anvend som 1. valg	Pembrolizumab eller nivolumab	Anvend som 1. valg	Dabrafenib + trametinib
Overvej	Kliniske forsøg	Overvej	Kliniske forsøg
Anvend ikke rutinemæssigt		Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib
Anvend ikke		Anvend ikke	

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS vurderer, at følgende lægemidler kan ligestilles: nivolumab og pembrolizumab, i følgende populationer: P1-2 + P6-8.

Det antages, at en standardpatient vejer 73 kg, og sammenligningsperioden vurderes til 12 uger.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag	Total antal mg
Pembrolizumab	2 mg/kg hver 3. uge	12 uger	4 doser	584
Nivolumab	3 mg/kg hver 2. uge	12 uger	6 doser	1314

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Mutationstest:

BRAF-mutationer i V600 forekommer hos ca. 50 % af alle malignt melanom patienter. Mutationen er stabil over tid. Viden om tilstedeværelse af disse mutationer er vigtig for at træffe et optimalt behandlingsvalg hos de patienter, der udvikler metastaserende malignt melanom. Af disse grunde bør undersøgelsen foretages hos alle patienter med høj risiko for recidiv af deres melanomsygdom. Det faglige udvalg anbefaler, at alle patienter, som i forbindelse med det primære operative indgreb får påvist metastaser i de sentinelle lymfeknuder, efter operationen får lavet en analyse for tilstedeværelse af BRAF-mutation. Udvalget anser det for ønskeligt, at analysemetoden ensortes på de danske patologiske afdelinger.

PD-L1 liganden til PD-1 receptoren har en mulig prædiktativ værdi for behandling med antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1. PD-L1 liganden findes i en konstitutiv og en dynamisk form. Det betyder, at analysesvar kan variere over tid, men også med variation i forskellige metastaser. På den baggrund anser udvalget det derfor for meget vigtigt, at usikkerheden i forbindelse med analyser for PD-L1 ikke øges yderligere ved, at man på forskellige laboratorier anvender forskellige analysemetoder. Udvalget anbefaler, at man placerer de nøglelaboratorier, der skal udføre disse analyser på malignt melanom-patienter, i forbindelse med de afdelinger, der behandler disse patienter (Århus, Odense og Herlev). Samtidig anbefales det kraftigt, at der på disse laboratorier anvendes samme analysemetode.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Ved alle behandlinger foretages statusscanninger med relevant modalitet såsom CT, PET-CT eller MR-scanning hver 3. måned under aktiv behandling. Ved behandling med checkpoint-inhibitorer skal muligheden for pseudoprogression tænkes ved RECIST-progression efter de første 3 måneders behandling, hvis der ikke samtidig er klinisk forværring af patientens tilstand. Ved mistanke om pseudoprogression kan yderligere 3 måneders behandling gives. Bivirkninger monitoreres løbende, og patient/pårørende er nøje instrueret i at kontakte behandlende afdeling ved generende bivirkninger eller tvivl, om et symptom kan være en bivirkning. Ved indlæggelse på lokalt sygehus bør behandlende afdeling vejlede lokalt sygehus i udredning og behandling af bivirkninger. Ved særlig komplicerede bivirkninger bør

behandlingen foregå på behandlende afdeling. Vejledning i håndtering af bivirkninger til checkpoint-inhibitorer revideres løbende af melanomgruppen, og seneste udgave kan findes på DSKO's hjemmeside (<http://www.dsko.org/>).

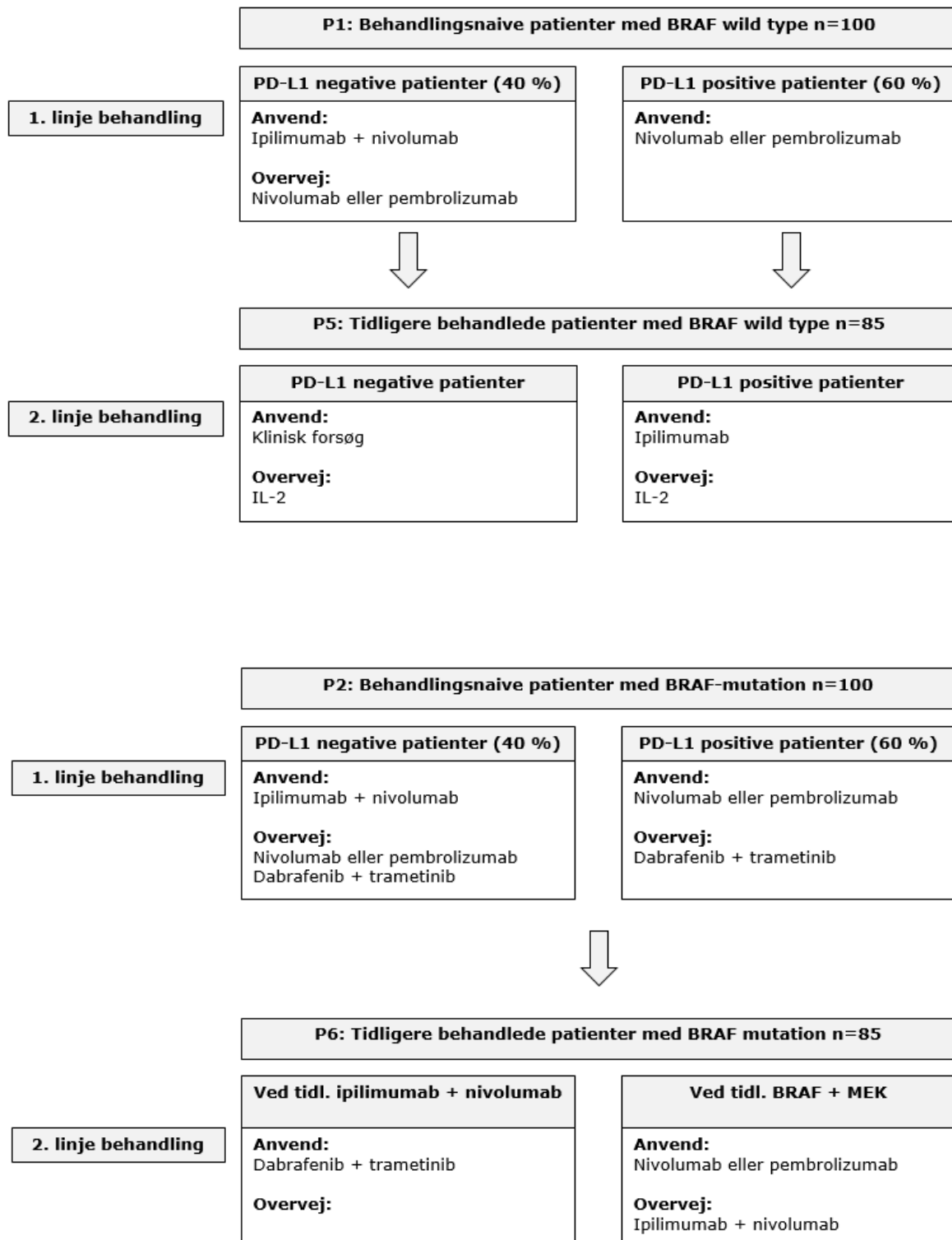
15 Kriterier for skift af behandling

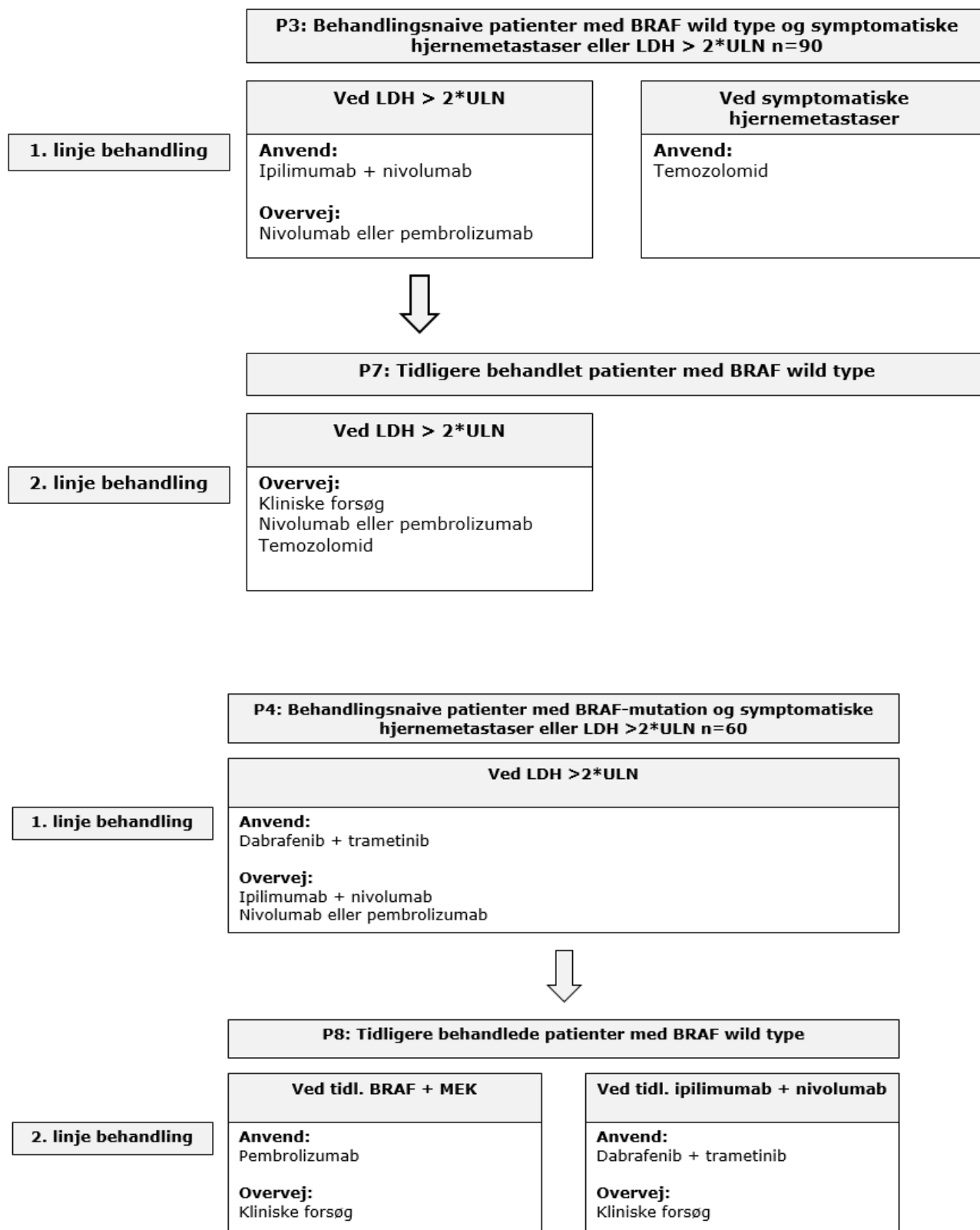
Skift af behandling foregår som udgangspunkt kun ved progression af kræftsygdommen. En undtagelse er skift af dabrafenib til vemurafenib ved uacceptable bivirkninger i form af feber.

16 Kriterier for seponering af behandling

En behandling seponeres, hvis der fremkommer alvorlige bivirkninger, eksempelvis som beskrevet i vejledningen til checkpoint-inhibitorer eller ved sikker sygdomsprogression. Endvidere kan patient og behandlende læge aftale behandlingsstop efter længere tids behandling ved stabilt respons.

17 Algoritme





18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Området er svært monitorerbart. Der vil derfor blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes senest efter tre år, eller såfremt nye behandlinger godkendes inden disse tre år.

20 Referencer

1. Sundhed.dk. Lægehåndbogen - malignt melanom [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 1]. Available from:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/pigmenterede-laesjoner/malignt-melanom/>
2. Dansk Melanom Gruppe (DMG) og Styregruppen for Dansk Melanom Database. Dansk Melanom Database - National årsrapport 2014 [Internet]. 2014. Available from:
https://www.sundhed.dk/content/cms/30/57130_årsrapport_melanomer_2014_endelig.pdf
3. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):320–30. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25399552>
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 2;373(1):23–34. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 30;364(26):2517–26. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639810>
6. Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. Carlino MS Hersey P, Long G, McNeil C, Millward M, Walpole E, Holler C, Kehler H, Richtig E, Schmuth M, Baurain JF, Neyns B, Wolter P, Butler M, McWhirter E, Miller W, Petrella T, Acevedo A, Caglevic C, Morales L, Sanchez J, Yepes A, Zambrano AR, Avril M CJ, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 25;372(26):2521–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891173>
7. Postow M a., Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 May 21;372(21):2006–17. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1414428%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891304>
8. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* [Internet]. 2011 Jun;29(3):489–98. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/812/CN-00887812/frame.html%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/755/CN-00802755/frame.html>
9. M M, Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Apr 1;33(10):1191–6. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25713437>
10. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Sep 9; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622997>
11. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 2011 Jun;29(3):489–98.
12. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.

Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Aug 1;386(9992):444–51. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=26037941>

13. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Sep;17(9):1248–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480103>
14. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 13;371(20):1877–88. Available from: http://apps.webofknowledge.com.ezproxy.vub.ac.be:2048/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=47&SID=Z2rxvECsUDMvpEjYNdZ&page=1&doc=25&acheurlFromRightClick=no
15. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 13;371(20):1867–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1408868%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265494>
16. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 1;372(1):30–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25399551>
17. 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 Oct;16(13):1389–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433819>
18. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 May;51(7):833–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794603>
19. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, Samlowski WE, Gordon MS, Shechter DE, et al. A phase 2 clinical trial of nab-Paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2010 Jan;116(1):155–63.
20. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(7):833–40. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25794603>
21. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or *Lancet* ... [Internet]. 2015;16(13):1389–98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451500087X>
22. Long G V., Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Mar 10;34(8):871–8. Available from:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=26811525>
23. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Nov;367(18):1694–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020132>
 24. Hodi FSS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 19;363(8):711–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1003466>
 25. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug;16(8):908–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115796>
 26. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Apr;16(4):375–84. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25795410>
 27. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, Rao UN, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov 5;312(17):1744–53. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.13943%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369488%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4336189>
 28. Revicki D a, van den Eertwegh AJM, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2012;10:66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3426458&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Momtaz P, Park V, Panageas KS, Postow MA, Callahan M, Wolchok JD, et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Oct 20;33(30):3454–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124475>
 30. Waterhouse D, Horn L, Reynolds C, Spigel D, Chandler J, Mekhail T, et al. P2.33: Safety Profile of Nivolumab Administered as 30-Minute (MIN) Infusion: Analysis of Data From Checkmate 153: Track: Immunotherapy. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016 Oct;11(10S):S236. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27676567>
 31. Martin-Algarra, Haanen JB, Bhatia S, Ribas A, Hwu W-J. Safety of reduced infusion times for nivolumab plus ipilimumab (N + I) and nivolumab alone (N) in advanced melanoma. *ESMO2016 Abstr.* 2016;(1125P).

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Niels Gyldenkerne, Overlæge Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Region Syddanmark Lars Bastholt, Overlæge, klinisk lektor Region Syddanmark Inge Marie Svane, Professor, Ph.d., cand.med, overlæge Region Hovedstaden Henrik Schmidt, Overlæge, klinisk lektor, dr. med. Inviteret af formanden Kenneth Finnerup, Overlæge Region Nordjylland Henrik Frank Lorentzen, Overlæge, MD Region Midtjylland Mads Nordahl Svendsen, Konstitueret ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d Region Sjælland Niels Jessen, Læge, lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Kathrine Bruun Svan, Farmaceut, cand. pharm Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteraturflow og søgestreng

Bilag 2: GRADE-vurdering

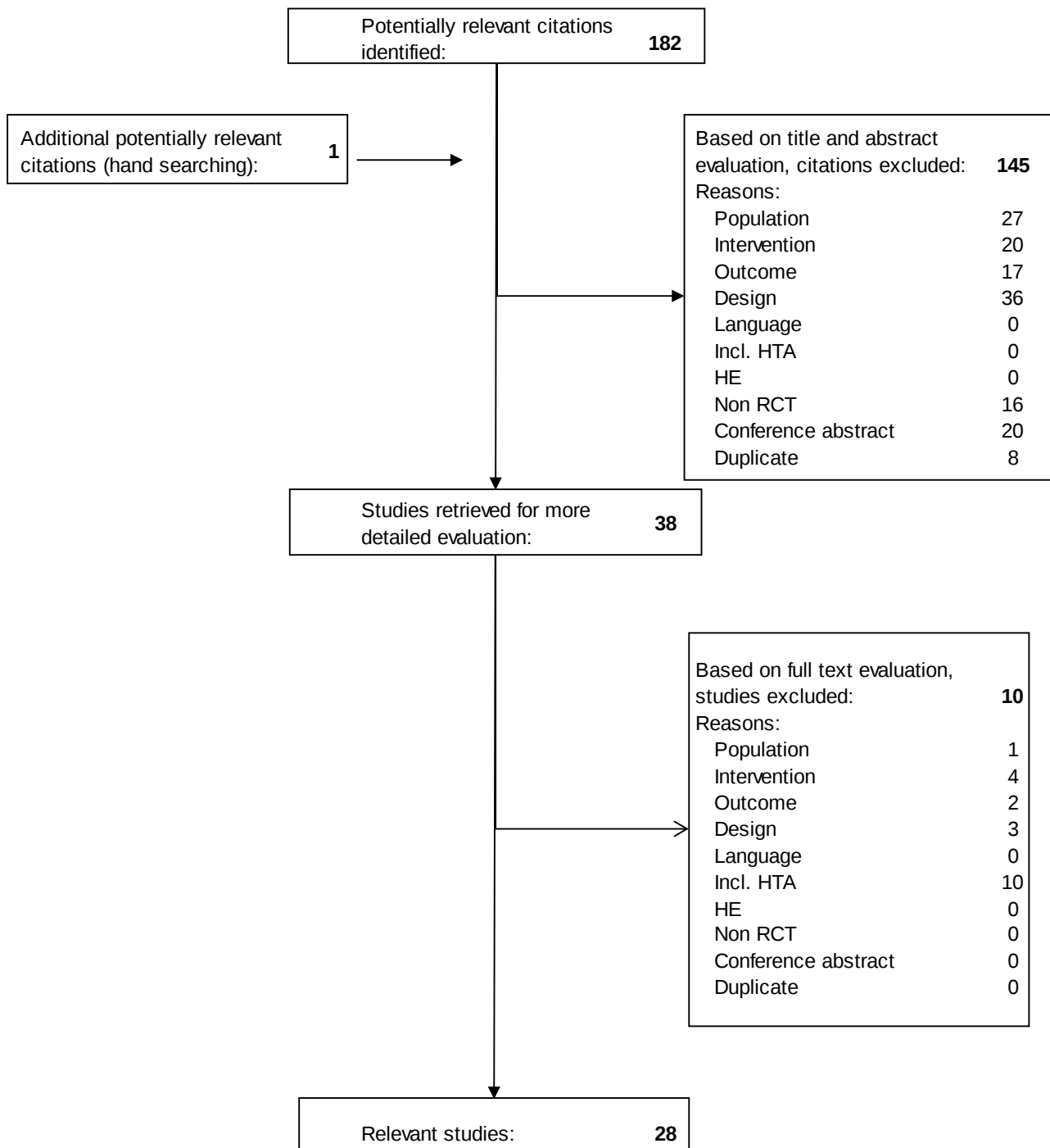
Bilag 3: Sammenligning af risici ved lægemiddelhåndtering

Bilag 1: Litteraturflow og søgestreng

Søgestreng:

#	Searches	Results
1	melanoma/	182656
2	Metastatic melanoma/ use oemez	5264
3	((malignant or metasta* or advanced) adj6 (melanoma* or neoplasm* or tumo*r* or cancer*)).tw.	848693
4	((unresectable or inoperable) adj6 (melanoma* or neoplasm* or tumo*r* or cancer*)).tw.	25631
5	or/1-4	963869
6	ipilimumab/ use oemez	5140
7	pembrolizumab/ use oemez	1246
8	nivolumab/ use oemez	1762
9	cobimetinib/ use oemez	242
10	vemurafenib/ use oemez	4141
11	trametinib/ use oemez	1608
12	dabrafenib/ use oemez	1625
13	(Ipilimumab* or Pembrolizumab* or Nivolumab* or Cobimetinib* or Vemurafenib* or Trametinib* or Dabrafenib*).tw.	7883
14	or/6-13	13128
15	5 and 14	9422
16	exp animals/	42012501
17	humans/	28069940
18	16 not (16 and 17)	13945750
19	15 not 18	3716
20	randomized controlled trial.pt. use pmoz	420633
21	controlled clinical trial.pt. use pmoz	90997
22	randomized.ab. use pmoz	350692
23	placebo.ab. use pmoz	171309
24	clinical trials as topic.sh. use pmoz	177470
25	randomly.ab. use pmoz	251485
26	trial.ti. use pmoz	152689
27	or/20-26	1026846
28	19 and 27	301
29	randomized controlled trial/ use oemez	407221
30	crossover-procedure/ use oemez	47202
31	double-blind procedure/ use oemez	131173
32	single-blind procedure/ use oemez	22197
33	randomized.ab. use oemez	482522
34	placebo.ab. use oemez	229402
35	randomly.ab. use oemez	320400
36	trial.ti. use oemez	205641
37	or/29-36	1101758
38	37 and 19	219
39	limit 19 to "therapy (maximizes specificity)"	146
40	28 or 38 or 39	527
41	limit 40 to yr="2000 -Current"	97
42	remove duplicates from 41	86

Litteraturflow:



Bilag 2: GRADE-vurdering

P1: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type

Question: Ipilimumab + dacarbazin compared to dacarbazin + placebo for P1

Setting: Double blinded phase III. Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: PFS, adverse events, ORR.

Bibliography: Robert et al 2011 - original study Maio et al 2015 - 5 year update

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazine	dacarbazine + placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	250	252	-	median 2.1 months higher (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
adverse events (follow up: mean 37 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	139/247 (56.3%)	69/251 (27.5%)	RR 2.05 (1.63 to 2.57)	289 more per 1.000 (from 173 more to 432 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 37 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	38/250 (15.2%)	26/252 (10.3%)	OR 1.56 (0.91 to 2.65)	49 more per 1.000 (from 8 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
median progression-free survival - not reported												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazin	dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard Ratio; **OR:** Odds ratio

Question: Ipilimumab + dacarbazin compared to ipilimumab for P1

Setting: Randomised, open-label, phase II. Crossover allowed for progression on monotherapy. Primary endpoints: ORR. Secondary endpoints: OS, adverse events

Bibliography: Hersh et al. 2011

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazin	ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival (follow up: range 16,4 months to 20,9 weeks; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	32	32	-	median 2.9 months higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Adverse events (follow up: mean 36 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	8/35 (22.9%)	5/39 (12.8%)	RR 1.78 (0.64 to 4.94)	100 more per 1.000 (from 46 fewer to 505 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 36 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	5/35 (14.3%)	2/37 (5.4%)	OR 2.92 (0.53 to 16.14)	89 more per 1.000 (from 25 fewer to 426 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

a. Overall survival analysis not based on ITT. OS not predefined in analysis.

b. Patients were allowed to crossover after progression

Question: Nivolumab + placebo compared to Dacarbazine + placebo for P1

Setting:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + placebo	Dacarbazine + placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
median progression-free survival (follow up: median 13,3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious	none	210	208	-	median 2.9 months higher (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Severe adverse events (follow up: median 13,3 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious	none	70/206 (34.0%)	78/205 (38.0%)	RR 0.89 (0.69 to 1.16)	42 fewer per 1.000 (from 61 more to 118 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 37 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	84/210 (40.0%)	29/208 (13.9%)	OR 4.06 (2.52 to 6.54)	257 more per 1.000 (from 150 more to 375 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Question: Nivolumab + ipilimumab compared to Nivolumab for P1

Setting:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
median progression-free survival (follow up: median 13,3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	157/314 (50.0%)	158/316 (50.0%)	HR 0.74 (0.60 to 0.92)	99 fewer per 1.000 (from 29 fewer to 160 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Adverse events (follow up: median 13,3 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	172/313 (55.0%)	51/313 (16.3%)	RR 1.58 (1.36 to 1.83)	95 more per 1.000 (from 59 more to 135 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 37 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	181/314 (57.6%)	138/315 (43.8%)	OR 1.75 (1.27 to 2.39)	139 more per 1.000 (from 59 more to 213 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

Question: Nivolumab + ipilimumab compared to ipilimumab for P1

Setting:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + ipilimumab	ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
median progression-free survival (follow up: median 13,3 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	142/284 (50.0%)	126/252 (50.0%)	HR 0.41 (0.33 to 0.51)	253 fewer per 1.000 (from 202 fewer to 296 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Adverse events (follow up: median 13,3 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	266/407 (65.4%)	184/357 (51.5%)	RR 1.58 (0.86 to 2.89)	299 more per 1.000 (from 72 fewer to 974 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 37 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	193/337 (57.3%)	61/325 (18.8%)	OR 5.86 (4.11 to 8.36)	388 more per 1.000 (from 299 more to 471 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Question: Nivolumab compared to Ipilimumab for P1

Setting:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
median progression-free survival (follow up: range 12,2 months to 12,5 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	158/316 (50.0%)	157.5/315 (50.0%)	HR 0.57 (0.43 to 0.76)	174 fewer per 1.000 (from 90 fewer to 242 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Severe adverse events (follow up: median 12,5 months; assessed with: grade 3-4 adverse events)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	136/313 (43.5%)	173/311 (55.6%)	RR 0.78 (0.67 to 0.92)	122 fewer per 1.000 (from 45 fewer to 184 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall response rate (follow up: mean 37 months; assessed with: defined as confirmed PR or CR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	138/316 (43.7%)	60/315 (19.0%)	OR 3.40 (2.02 to 5.72)	254 more per 1.000 (from 132 more to 383 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Question: Pembrolizumab Q2W compared to ipilimumab for P1

Setting:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q2W	ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Median progression-free survival (follow up: median 7,9 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	139.5/279 (50.0%)	139/278 (50.0%)	HR 0.58 (0.46 to 0.72)	169 fewer per 1.000 (from 107 fewer to 227 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival 6 months (follow up: mean 6 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	132/279 (47.3%)	74/278 (26.6%)	RR 0.72 (0.63 to 0.82)	75 fewer per 1.000 (from 48 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Serious adverse events (follow up: median 7,9 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	37/279 (13.3%)	51/256 (19.9%)	RR 0.72 (0.49 to 1.07)	56 fewer per 1.000 (from 14 more to 102 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall objective response (follow up: median 7,9 months)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q2W	ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	94/279 (33.7%)	33/278 (11.9%)	OR 3.77 (2.43 to 5.86)	218 more per 1.000 (from 128 more to 322 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Question: Pembrolizumab Q3W compared to ipilimumab for P1

Setting:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q3W	ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
median overall survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Median progression-free survival (follow up: median 7,9 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	138.5/277 (50.0%)	139/278 (50.0%)	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	169 fewer per 1.000 (from 107 fewer to 222 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Serious adverse events (follow up: median 7,9 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/277 (10.1%)	51/256 (19.9%)	RR 0.55 (0.36 to 0.85)	90 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 128 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall objective response (follow up: median 7,9 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	91/277 (32.9%)	33/278 (11.9%)	OR 3.63 (2.34 to 5.65)	210 more per 1.000 (from 121 more to 313 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

P2: Behandlingsnaive patienter med BRAF mutation

Author(s): RADS

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + dacarbazin vs dacarbazin + placebo be used in P2?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2011 - original study Maio et al 2015 - 5 year update

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazine	Dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	125/250 (50%)	126/252 (50%)	HR 0.69 (0.57 to 0.84)	120 fewer per 1000 (from 59 fewer to 174 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up mean 37 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/250 (15.2%)	26/252 (10.3%)	OR 1.56 (0.91 to 2.65)	49 more per 1000 (from 8 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up mean 37 months; assessed with: grade 3-4 adverse evenst)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	139/247 (56.3%)	69/251 (27.5%)	RR 2.05 (1.63 to 2.57)	289 more per 1000 (from 173 more to 432 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

¹ subgruppeanalyse

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab Q3W vs ipilimumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q3W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	169 fewer per 1000 (from 107 fewer to 222 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/277 (32.9%)	33/278 (11.9%)	OR 3.63 (2.34 to 5.56)	210 more per 1000 (from 121 more to 310 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/277 (10.1%)	51/278 (18.3%)	RR 0.55 (0.36 to 0.85)	83 fewer per 1000 (from 28 fewer to 117 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab Q2W vs ipilimumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q2W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	169 fewer per 1000 (from 107 fewer to 222 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	94/279 (33.7%)	33/278 (11.9%)	OR 3.63 (2.34 to 5.56)	210 more per 1000 (from 121 more to 310 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up median 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	37/279 (13.3%)	51/278 (18.3%)	RR 0.72 (0.49 to 1.07)	51 fewer per 1000 (from 94 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should nivolumab + ipilimumab vs nivolumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	157/314 (50%)	158/316 (50%)	HR 0.74 (0.6 to 0.92)	99 fewer per 1000 (from 29 fewer to 160 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181/314 (57.6%)	138/315 (43.8%)	OR 1.75 (1.27 to 2.39)	139 more per 1000 (from 59 more to 213 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	215/313 (68.7%)	136/313 (43.5%)	RR 1.58 (1.36 to 1.83)	252 more per 1000 (from 156 more to 361 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	157/314 (50%)	157/316 (49.7%)	HR 0.42 (0.31 to 0.57)	246 fewer per 1000 (from 173 fewer to 305 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181/314 (57.6%)	60/315 (19%)	OR 5.78 (4.04 to 8.29)	386 more per 1000 (from 297 more to 471 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	215/313 (68.7%)	173/311 (55.6%)	RR 1.23 (1.09 to 3.92)	128 more per 1000 (from 50 more to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should dabrafenib + trametinib vs dabrafenib be used in P2?

Settings:

Bibliography: Long et al 2014 Long et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up median 45.6 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/211 (49.8%)	106/212 (50%)	HR 0.71 (0.55 to 0.92)	111 fewer per 1000 (from 29 fewer to 183 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 16-20 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/211 (49.8%)	106/212 (50%)	HR 0.67 (0.53 to 0.84)	129 fewer per 1000 (from 59 fewer to 193 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up 16-20 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73/211 (34.6%)	79/212 (37.3%)	OR 1.92 (1.29 to 2.85)	160 more per 1000 (from 61 more to 256 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 16-20 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73/209 (34.9%)	79/211 (37.4%)	RR 0.93 (0.72 to 1.2)	26 fewer per 1000 (from 105 fewer to 75 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should nivolumab vs ipilimumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Larkin et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	138/277 (49.8%)	139/278 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158/316 (50%)	157/315 (49.8%)	HR 0.57 (0.43 to 0.76)	173 fewer per 1000 (from 90 fewer to 242 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	138/316 (43.7%)	60/315 (19%)	OR 2.29 (1.77 to 2.97)	160 more per 1000 (from 104 more to 221 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 12.2-12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/313 (43.5%)	173/311 (55.6%)	RR 0.78 (0.67 to 0.92)	122 fewer per 1000 (from 45 fewer to 184 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should vemurafenib + cobimetinib vs vemurafenib be used in P2?

Settings:

Bibliography: Larkin et al 2014 Ascierto et al 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up median 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	124/248 (50%)	123/247 (49.8%)	HR 0.70 (0.55 to 0.9)	115 fewer per 1000 (from 36 fewer to 183 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	124/248 (50%)	123/247 (49.8%)	HR 0.58 (0.46 to 0.72)	169 fewer per 1000 (from 107 fewer to 226 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	167/248 (67.3%)	111/247 (44.9%)	OR 2.58 (1.79 to 3.71)	229 more per 1000 (from 144 more to 302 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up median 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	139/254 (54.7%)	159/239 (66.5%)	RR 0.82 (0.71 to 0.95)	120 fewer per 1000 (from 33 fewer to 193 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should ipilimumab + dacarbazine vs ipilimumab be used in P2?

Settings:

Bibliography: Hersch et al 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazin	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
response rate (follow-up 16.4-20.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/32 (84.4%)	30/32 (93.8%)	OR 0.36 (0.06 to 2.01)	94 fewer per 1000 (from 464 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 16.4-20.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/35 (22.9%)	5/39 (12.8%)	RR 1.78 (0.64 to 4.94)	100 more per 1000 (from 46 fewer to 505 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should dabrafenib + trametinib vs vemurafenib be used in P2?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dabrafenib + trametinib	Vemurafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	59/118 (50%)	57/114 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up mean 48 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	176/352 (50%)	176/352 (50%)	HR 0.56 (0.46 to 0.69)	178 fewer per 1000 (from 120 fewer to 227 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up mean 48 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	226/351 (64.4%)	180/350 (51.4%)	OR 1.71 (1.26 to 2.31)	130 more per 1000 (from 57 more to 196 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up mean 48 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/350 (52%)	220/349 (63%)	RR 1.30 (1.09 to 1.55)	189 more per 1000 (from 57 more to 347 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P3: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Author(s): RADS

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + dacarbazin vs dacarbazin + placebo be used in P3?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2011 - original study Maio et al 2015 - 5 year update

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazin	Dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/34 (50%)	17/35 (48.6%)	HR 0.75 (0.45 to 1.23)	93 fewer per 1000 (from 227 fewer to 73 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up mean 37 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/250 (15.2%)	26/252 (10.3%)	OR 1.56 (0.91 to 2.65)	49 more per 1000 (from 8 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up mean 37 months; assessed with: grade 3-4 adverse event)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	139/247 (56.3%)	69/251 (27.5%)	RR 2.05 (1.63 to 2.57)	289 more per 1000 (from 173 more to 432 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should nivolumab + placebo vs dacarbazin + placebo be used in P3?

Settings:

Bibliography: Robert 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + placebo	Dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/79 (48.1%)	32/252 (12.7%)	RR 2.90 (-3.54 to 9.34)	241 more per 1000 (from 577 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 13.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/210 (50%)	104/208 (50%)	HR 0.43 (0.34 to 0.56)	242 fewer per 1000 (from 178 fewer to 290 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up median 13.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	84/210 (40%)	29/208 (13.9%)	OR 4.06 (2.52 to 6.54)	257 more per 1000 (from 150 more to 375 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 13.3 months; assessed with: grade 3-4 adverse evenst)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	70/206 (34%)	78/205 (38%)	RR 0.89 (0.69 to 1.16)	42 fewer per 1000 (from 118 fewer to 61 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P4: Behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN

Author(s): RADS

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + dacarbazine vs dacarbazine + placebo be used in P3?

Settings:

Bibliography: Robert et al 2011 - original study Maio et al 2015 - 5 year update

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + dacarbazin	Dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/34 (50%)	17/35 (48.6%)	HR 0.75 (0.45 to 1.23)	93 fewer per 1000 (from 227 fewer to 73 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up mean 37 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/250 (15.2%)	26/252 (10.3%)	OR 1.56 (0.91 to 2.65)	49 more per 1000 (from 8 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up mean 37 months; assessed with: grade 3-4 adverse event)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	139/247 (56.3%)	69/251 (27.5%)	RR 2.05 (1.63 to 2.57)	289 more per 1000 (from 173 more to 432 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should nivolumab + placebo vs dacarbazin + placebo be used in P3?

Settings:

Bibliography: Robert 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab + placebo	Dacarbazin + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/79 (48.1%)	32/252 (12.7%)	RR 2.90 (-3.54 to 9.34)	241 more per 1000 (from 577 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 13.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/210 (50%)	104/208 (50%)	HR 0.43 (0.34 to 0.56)	242 fewer per 1000 (from 178 fewer to 290 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Response rate (follow-up median 13.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	84/210 (40%)	29/208 (13.9%)	OR 4.06 (2.52 to 6.54)	257 more per 1000 (from 150 more to 375 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 13.3 months; assessed with: grade 3-4 adverse evenst)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	70/206 (34%)	78/205 (38%)	RR 0.89 (0.69 to 1.16)	42 fewer per 1000 (from 118 fewer to 61 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P5: Tidligere behandlede patienter med BRAF wild type

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + gp100 vs ipilimumab + placebo be used in ?

Settings:

Bibliography: Hodi et al 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + gp100	Ipilimumab + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 21-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	201/403 (49.9%)	68/137 (49.6%)	HR 1.04 (0.83 to 1.3)	14 more per 1000 (from 62 fewer to 94 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	201/403 (49.9%)	68/137 (49.6%)	HR 1.25 (0 to 0)	79 more per 1000 (from 496 fewer to 496 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/403 (5.7%)	15/137 (10.9%)	OR 0.49 (0.25 to 0.97)	53 fewer per 1000 (from 3 fewer to 80 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	173/380 (45.5%)	60/131 (45.8%)	RR 0.99 (0.8 to 1.23)	5 fewer per 1000 (from 92 fewer to 105 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + placebo vs gp100 + placebo be used in P5?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + placebo	Gp100 + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 21-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	68/137 (49.6%)	68/136 (50%)	HR 0.66 (0.51 to 0.87)	133 fewer per 1000 (from 47 fewer to 202 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (Copy) - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	68/137 (49.6%)	68/136 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/403 (5.7%)	15/137 (10.9%)	OR 0.49 (0.25 to 0.97)	53 fewer per 1000 (from 3 fewer to 80 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60/131 (45.8%)	62/132 (47%)	RR 0.98 (0.75 to 1.26)	9 fewer per 1000 (from 117 fewer to 122 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should pembrolizumab Q3W vs ipilimumab be used in P5?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q3W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/91 (49.5%)	48/97 (49.5%)	HR 0.69 (0.44 to 1.09)	119 fewer per 1000 (from 235 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/91 (49.5%)	48/97 (49.5%)	HR 0.80 (0.56 to 1.14)	74 fewer per 1000 (from 177 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/277 (32.9%)	33/278 (11.9%)	OR 3.63 (2.34 to 5.65)	210 more per 1000 (from 121 more to 313 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	92/277 (33.2%)	94/256 (36.7%)	RR 0.90 (0.72 to 1.14)	37 fewer per 1000 (from 103 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should pembrolizumab Q2W vs ipilimumab be used in P5?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q2W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/96 (50%)	48/97 (49.5%)	HR 0.62 (0.4 to 0.89)	150 fewer per 1000 (from 39 fewer to 256 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹	none	48/96 (50%)	48/97 (49.5%)	HR 0.63 (0.44 to 0.9)	145 fewer per 1000 (from 36 fewer to 235 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	94/279 (33.7%)	33/278 (11.9%)	OR 3.77 (2.43 to 5.86)	218 more per 1000 (from 128 more to 322 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/278 (37.8%)	94/256 (36.7%)	RR 1.03 (0.83 to 1.28)	11 more per 1000 (from 62 fewer to 103 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		

¹ No explanation was provided

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 10 mg vs kemoterapi be used in P5?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 10 mg	Kemoterapi	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	179	-	median 0.2 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/181 (25.4%)	8/179 (4.5%)	OR 6.94 (3.17 to 15.22)	200 more per 1000 (from 84 more to 371 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/179 (14%)	45/171 (26.3%)	RR 0.53 (0.34 to 0.83)	124 fewer per 1000 (from 45 fewer to 174 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 2 mg vs kemoterapi be used in P5?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 2 mg	Kemoterapi	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	179	-	median 0.2 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/180 (21.1%)	8/179 (4.5%)	OR 5.72 (2.59 to 12.66)	166 more per 1000 (from 63 more to 327 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/178 (10.7%)	45/171 (26.3%)	RR 0.41 (0.25 to 0.66)	155 fewer per 1000 (from 89 fewer to 197 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 10 mg vs pembrolizumab 2 mg be used in P5?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 10 mg	Pembrolizumab 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	180	-	median 0.0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/181 (24.9%)	38/180 (21.1%)	OR 1.24 (0.76 to 2.02)	38 more per 1000 (from 42 fewer to 140 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/179 (14%)	19/178 (10.7%)	RR 1.31 (0.75 to 2.29)	33 more per 1000 (from 27 fewer to 138 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should nivolumab vs dacarbazin or carboplatin + paclitaxel be used in P5?

Settings:

Bibliography: Weber et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Dacarbazine or carboplatin + paclitaxel	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/272 (50%)	66/133 (49.6%)	HR 0.82 (0.32 to 2.05) ¹	66 fewer per 1000 (from 299 fewer to 259 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/120 (31.7%)	5/47 (10.6%)	OR 3.89 (1.43 to 10.62)	210 more per 1000 (from 39 more to 452 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/268 (9%)	32/102 (31.4%)	RR 0.29 (0.18 to 0.46)	223 fewer per 1000 (from 169 fewer to 257 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

¹ 99,99% CI

P6: Tidligere behandlede patienter med BRAF mutation

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + gp100 vs ipilimumab + placebo be used in P6?

Settings:

Bibliography: Hodi et al 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + gp100	Ipilimumab + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 21-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	201/403 (49.9%)	68/137 (49.6%)	HR 1.04 (0.83 to 1.3)	14 more per 1000 (from 62 fewer to 94 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	201/403 (49.9%)	68/137 (49.6%)	HR 1.25 (0 to 0)	79 more per 1000 (from 496 fewer to 496 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/403 (5.7%)	15/137 (10.9%)	OR 0.49 (0.25 to 0.97)	53 fewer per 1000 (from 3 fewer to 80 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	173/380 (45.5%)	60/131 (45.8%)	RR 0.99 (0.8 to 1.23)	5 fewer per 1000 (from 92 fewer to 105 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should ipilimumab + placebo vs gp100 + placebo be used in P6?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipilimumab + placebo	Gp100 + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 21-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	68/137 (49.6%)	68/136 (50%)	HR 0.66 (0.51 to 0.87)	133 fewer per 1000 (from 47 fewer to 202 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (Copy) - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	68/137 (49.6%)	68/136 (50%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/403 (5.7%)	15/137 (10.9%)	OR 0.49 (0.25 to 0.97)	53 fewer per 1000 (from 3 fewer to 80 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 21.0-27.8 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60/131 (45.8%)	62/132 (47%)	RR 0.98 (0.75 to 1.26)	9 fewer per 1000 (from 117 fewer to 122 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should pembrolizumab Q3W vs ipilimumab be used in P6?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q3W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 16.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/91 (49.5%)	48/97 (49.5%)	HR 0.69 (0.44 to 1.09)	119 fewer per 1000 (from 235 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/91 (49.5%)	48/97 (49.5%)	HR 0.80 (0.56 to 1.14)	74 fewer per 1000 (from 177 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/277 (32.9%)	33/278 (11.9%)	OR 3.63 (2.34 to 5.65)	210 more per 1000 (from 121 more to 313 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	92/277 (33.2%)	94/256 (36.7%)	RR 0.90 (0.72 to 1.14)	37 fewer per 1000 (from 103 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		

Author(s):

Date: 2016-11-09

Question: Should pembrolizumab Q2W vs ipilimumab be used in P6?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab Q2W	Ipilimumab	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/96 (50%)	48/97 (49.5%)	HR 0.62 (0.4 to 0.89)	150 fewer per 1000 (from 39 fewer to 256 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹	none	48/96 (50%)	48/97 (49.5%)	HR 0.63 (0.44 to 0.9)	145 fewer per 1000 (from 36 fewer to 235 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	94/279 (33.7%)	33/278 (11.9%)	OR 3.77 (2.43 to 5.86)	218 more per 1000 (from 128 more to 322 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
adverse events (follow-up 16.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105/278 (37.8%)	94/256 (36.7%)	RR 1.03 (0.83 to 1.28)	11 more per 1000 (from 62 fewer to 103 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		

¹ No explanation was provided

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 10 mg vs kemoterapi be used in P6?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 10 mg	Kemoterapi	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	179	-	median 0.2 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/181 (25.4%)	8/179 (4.5%)	OR 6.94 (3.17 to 15.22)	200 more per 1000 (from 84 more to 371 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/179 (14%)	45/171 (26.3%)	RR 0.53 (0.34 to 0.83)	124 fewer per 1000 (from 45 fewer to 174 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 2 mg vs kemoterapi be used in P6?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 2 mg	Kemoterapi	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	179	-	median 0.2 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/180 (21.1%)	8/179 (4.5%)	OR 5.72 (2.59 to 12.66)	166 more per 1000 (from 63 more to 327 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/178 (10.7%)	45/171 (26.3%)	RR 0.41 (0.25 to 0.66)	155 fewer per 1000 (from 89 fewer to 197 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should pembrolizumab 10 mg vs pembrolizumab 2 mg be used in P6?

Settings:

Bibliography: Ribas et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab 10 mg	Pembrolizumab 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up median 10 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181	180	-	median 0.0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/181 (24.9%)	38/180 (21.1%)	OR 1.24 (0.76 to 2.02)	38 more per 1000 (from 42 fewer to 140 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up median 10 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/179 (14%)	19/178 (10.7%)	RR 1.31 (0.75 to 2.29)	33 more per 1000 (from 27 fewer to 138 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s):

Date: 2016-11-10

Question: Should nivolumab vs dacarbazin or carboplatin + paclitaxel be used in P6?

Settings:

Bibliography: Weber et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Dacarbazine or carboplatin + paclitaxel	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/272 (50%)	66/133 (49.6%)	HR 0.82 (0.32 to 2.05) ¹	66 fewer per 1000 (from 299 fewer to 259 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/120 (31.7%)	5/47 (10.6%)	OR 3.89 (1.43 to 10.62)	210 more per 1000 (from 39 more to 452 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 2.0-5.3 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/268 (9%)	32/102 (31.4%)	RR 0.29 (0.18 to 0.46)	223 fewer per 1000 (from 169 fewer to 257 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

¹ 99,99% CI

Bilag 3: Sammenligning af risici ved lægemiddelhåndtering

Sammenligning af risici ved lægemiddelhåndtering: Parenteral administration

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Pembrolizumab	Aktivt indholdsstof: Nivolumab	Aktivt indholdsstof: Ipilimumab	Aktivt indholdsstof: Dacarbazine
Firma		MSD	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	Medac*
Dispenseringsform		Pulver til konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	pulver til injektions- og infusionsvæske, opl.
Præparatnavn		Keytruda	Opdivo	Yervoy	Dacarbazine "Medac"
Styrke		50 mg	100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml	5 mg/ml (10 eller 40 ml)	200 mg og 500 mg
Dispensering og administration					
Lægemidlet er et infusionskoncentrat.	Risiko for indgift af koncentrat uden fortynding.	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. ¹	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Kan gives ufortyndet. ²	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Kan gives ufortyndet. ³	Pulver til injektions- infusionsvæske, opløsning. Pulver til infusionsvæske, opløsning. ⁴
Lægemidlet kræver særlige forhold eller specielt udstyr ifm. dispensering, fx filter, sprøjter, pumper og slanger.	Risiko for fejl og forvekslinger ved brug af udstyr.	Infusionsblandingen skal gives ved hjælp af et in-line eller add-on filter med en porestørrelse på 0,2 til 5 µm. ¹	Infusionsblandingen skal gives ved hjælp af et in-line filter med en porestørrelse på 0,2 til 1,2 µm. ²	Der skal anvendes et infusionsset og et in-line filter med en porestørrelse på 0,2 til 1,2 µm. ³	Dacarbazin er lysfølsomt. Skal beskyttes mod lys også under indgift. ⁴
Lægemidlet kan kun opløses i et eller få blandemidler.	Risiko for at det forkerte blandemiddel benyttes.	Kan blandes med både isotonisk natriumklorid og isotonisk glukose. ¹	Kan blandes med både isotonisk natriumklorid og isotonisk glukose. ²	Kan blandes med både isotonisk natriumklorid og isotonisk glukose. ³	Kan blandes med både natriumkloridinfusionsvæske og isotonisk glukose. ⁴
Der er særlige hensyn at tage i relation til lægemidlets administration.	Risiko for fejl ved administrationen.	Intravenøs infusion over 30 minutter. ¹	Intravenøs infusion over 30 minutter. ²	Intravenøs infusion over 90 minutter. ³	Kan gives som langsom intravenøs injektion, hvis dosis er under 200 mg/m, risiko for at Dacarbazin gives som injektion ved doser over 200 mg/m ² . Intravenøs infusion gives over 15 til 30 minutter afhængig af dosis. ⁴

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Pembrolizumab	Aktivt indholdsstof: Nivolumab	Aktivt indholdsstof: Ipilimumab	Aktivt indholdsstof: Dacarbazine
Firma		MSD	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	Medac*
Dispenseringsform		Pulver til konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	pulver til injektions- og infusionsvæske, opl.
Præparatnavn		Keytruda	Opdivo	Yervoy	Dacarbazine "Medac"
Styrke		50 mg	100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml	5 mg/ml (10 eller 40 ml)	200 mg og 500 mg
Der er særlige hensyn at tage i relation til lægemidlets dispensering og dosering.	Risiko for fejldosering.	Kræver flere trin; rekonstitution med 2,3 ml vand til injektionsvæsker, hvile 5 minutter og efterfølgende overførelse af ønsket volumen til infusionspose. ¹ Risiko for forkert fortynding af infusionskoncentrat, da koncentrationen af Keytruda skal ligge mellem 1 og 10 mg/ml i den færdige infusionsvæske. Risiko for regnefejl i forbindelse med dosering, da koncentrationen af infusionskoncentratet er 25 mg/ml.	Risiko for forkert fortynding af infusionskoncentrat, da koncentrationen af Opdivo skal ligge mellem 1 og 10 mg/ml i den færdige infusionsvæske. ² Kan dog gives ufortyndet. Risiko for regnefejl i forbindelse med doseringen, da koncentrationen af infusionskoncentratet er 10 mg/ml. Risiko for regne- eller lægefejl, da indholdet er angivet som 100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml, hvilket kan forveksles med en koncentration på 100 mg/ml og 40 mg/ml.	Risiko for forkert fortynding af infusionskoncentrat, da koncentrationen af Yervoy skal ligge mellem 1 og 4 mg/ml i den færdige infusionsvæske. ³ Kan dog gives ufortyndet. Risiko for regnefejl i forbindelse med doseringen, da koncentrationen af infusionskoncentratet er 5 mg/ml.	Skal rekonstitueres med vand til injektion. Kan fortyndes yderligere. ⁴ Risiko for regnefejl i forbindelse med doseringen, da koncentrationen i infusionskoncentratet er mellem 1,4 og 2,0 mg/ml og koncentrationen af injektionsvæsken er 10 mg/ml.
Lægemidlets dosering er atypisk, fx ugentlig.	Risiko for fejldosering fordi sundhedspersonalet forventer daglig dosering.	2 mg/kg hver 3. uge ¹	Monoterapi: 3 mg/kg hver 2. uge. I kombination med ipilimumab: 1 mg/kg hver 3. uge, efter 4 doser følges fase 2, hvor 3 mg/kg gives hver 2. uge. ²	Induktionsbehandling: 3 mg/kg hver 3. uge til i alt 4 doser. ³	200 til 250 mg/m ² /legemsoverflade/dag som intravenøs injektion i 5 dage hver 3. uge. Alternativt kan gives 850 mg/m ² /legemsoverflade dag 1 og så én gang hver 3. uge som intravenøs infusion. ⁴

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Pembrolizumab	Aktivt indholdsstof: Nivolumab	Aktivt indholdsstof: Ipilimumab	Aktivt indholdsstof: Dacarbazine
Firma		MSD	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	Medac*
Dispenseringsform		Pulver til konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	pulver til injektions- og infusionsvæske, opl.
Præparatnavn		Keytruda	Opdivo	Yervoy	Dacarbazine "Medac"
Styrke		50 mg	100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml	5 mg/ml (10 eller 40 ml)	200 mg og 500 mg
Der skal dosisjusteres til særlige grupper, fx ældre eller pt. med nedsat nyrefunktion.	Risiko for fejldosering.	Sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion. ¹	Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion samt moderat eller svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population. Anvend med forsigtighed. ²	Sikkerhed og effekt ikke undersøgt for patienter med svær nedsat nyrefunktion. Administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion. ³	Ingen dosisreduktion ved alene mild til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. Kontraindiceret hos patienter med alvorlig lever- eller nyresygdomme. Begrænsede erfaringer med ældre patienter. ⁴
Der er særlige forsigtighedsregler ved dosering til børn, gravide og ammende.	Risiko for skade hvis forsigtighedsregler overses.	Sikkerhed og effekt ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data. ¹ Bør ikke anvendes til gravide. Det er ukendt, om pembrolizumab udskilles i human mælk. ¹	Sikkerhed og effekt ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data. ² Bør ikke anvendes til gravide. Det er ukendt, om nivolumab udskilles i human mælk. ²	Sikkerhed og effekt ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år og bør ikke anvendes. ³ Bør ikke anvendes til gravide. Det er ukendt, om ipilimumab udskilles i human mælk. ³	Ingen særlige anbefalinger vedr. brug til børn før yderligere data foreligger. ⁴ Må ikke anvendes til gravide eller ammande. ⁴
Andet			Indeholder 0,1 mmol (2,5 mg) natrium pr. ml. lægemiddel. OBS hvis patienten er på natriumkontrolleret diæt. ²	Indeholder 0,1 mmol (2,3 mg) natrium pr. ml. koncentrat. OBS hvis patienten er på natriumkontrolleret diæt. ³	
Monitorering					
Der er krav om særlig monitorering, fx nyretal, blodprøver etc.	Risiko for manglende monitorering.	Nyre- og leverfunktion, hypofysefunktion og hormonniveauer, hyperglykæmi og thyreoideafunktionen. ¹	Ved kombinationsbehandling med ipilimumab: Laboratorieværdier, tegn på hepatitis fx aminotransferase og total-bilirubin. Nyrefunktion, endokrinopati, hyperglykæmi og thyreoideafunktionen. ²	Kontrol af levertal og thyreoideafunktionen inden hver administration. ³	Kontrol af leverstørrelse og - funktion. Monitorering af erythrocyt, leukocyt og trombocytniveauer. ⁴

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Pembrolizumab	Aktivt indholdsstof: Nivolumab	Aktivt indholdsstof: Ipilimumab	Aktivt indholdsstof: Dacarbazine
Firma		MSD	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	Medac*
Dispenseringsform		Pulver til konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	pulver til injektions- og infusionsvæske, opl.
Præparatnavn		Keytruda	Opdivo	Yervoy	Dacarbazine "Medac"
Styrke		50 mg	100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml	5 mg/ml (10 eller 40 ml)	200 mg og 500 mg
Opbevaring					
Der er særlige krav til opbevaring og holdbarhed, fx i køleskab og efter rekonstitution.	Risiko for fejl ved opbevaring og holdbarhed.	I køleskab (2°C – 8°C). Ét døgn før rekonstitution kan hætteglasset med det frysetørret pulver opbevares uden for køleskab (ved temperatur under 25°C). ¹ Efter rekonstitution: Kemisk og fysisk stabilitet af det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske er påvist i 24 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25°C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Den rekonstituerede eller fortyndede opløsning må ikke nedfryses. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringsbetingelserne og – forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og må ikke overskride 24 timer. Disse 24 timer kan inkludere opbevaring i op til 6 timer ved stuetemperatur. ¹	I køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. ² Efter åbning: Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet infunderes eller fortyndes og infunderes umiddelbart efter åbning. Efter klargøring af infusion: Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er der påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2°C – 8°C og beskyttet mod lys og i højst 4 timer ved 20 °C – 25°C og dagslys (de 4 timer af de i alt 24 timer er inklusive administrationsperioden). ²	I køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. ³ Efter åbning: Infusionsvæske: Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet infunderes eller fortyndes og infunderes umiddelbart efter åbning. Det er påvist, at det ufortyndede eller fortyndede koncentrat (mellem 1 og 4 mg/ml) har en kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet i 24 timer ved 25°C eller ved 2°C – 8°C. Hvis infusionsvæsken (ufortyndet eller fortyndet) ikke anvendes straks, skal den opbevares i køleskabet (2°C – 8°C) eller ved stuetemperatur (20°C – 25°C) og anvendes inden for 24 timer. ³	Ved maksimalt 25 °C og i ydre karton for at beskytte mod lys. ⁴ Efter genfortynding er opløsningen kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 20°C, når beskyttet mod lys- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes omgående. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og – forhold efter genfortynding i brugerens ansvar og burde normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C – 8°C, medmindre genfortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Den gen- og viderefertyndede opløsning bør anvendes omgående. ⁴
Patientinformation					
Patientinformation vedrørende behandling.	Risiko for mangelfuld /uforståelig patientinformation.	Informationskort samt indlægsseddel.	Informationskort samt indlægsseddel.	Informationskort, informationsbrochure samt indlægsseddel.	Indlægsseddel.

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Pembrolizumab	Aktivt indholdsstof: Nivolumab	Aktivt indholdsstof: Ipilimumab	Aktivt indholdsstof: Dacarbazine
Firma		MSD	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	Medac*
Dispenseringsform		Pulver til konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	Konc. til infusionsvæske, opl.	pulver til injektions- og infusionsvæske, opl.
Præparatnavn		Keytruda	Opdivo	Yervoy	Dacarbazine "Medac"
Styrke		50 mg	100 mg/10 ml og 40 mg/4 ml	5 mg/ml (10 eller 40 ml)	200 mg og 500 mg
Systematisk søgning i specifikke kilder					
European Medicines Agency (EMA)		Assesment report fundet. Intet relevant i denne sammenhæng.	Assesment report fundet. Intet relevant i denne sammenhæng.	Assesment report fundet. Intet relevant i denne sammenhæng.	Intet fundet.
Institute for Safe Medication Practices (ISMP)		Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.
National Patient Safety Agency (NPSA) under National Health Service (NHS)		Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.
Sygehus Apotekernes Informations Databaser (SAID)		Intet relevant.	Intet fundet.	Intet relevant	Intet relevant.
Dansk Patient-sikkerheds- database (DPSD) fra Patientombuddet		Intet fundet.	Der er indberettet 1 utilsigtede hændelse hvor Opdivo var involveret. Medicinen blev givet for hurtigt, da pumpen var indstillet forkert.	Der er indberettet 2 utilsigtede hændelser hvor Yervoy var involveret; en hændelse omkring for hurtig infusion af medicin grundet travlhed på afdelingen samt en hændelse hvor patienten ikke modtog sin behandling med Yervoy grundet manglende levering fra apoteket.	Intet fundet.

*: Dacarbazine i styrken 200 mg fremstilles ligeledes af Lipomed. Overensstemmelse antages.

Sammenligning af risici ved lægemiddelhåndtering: Peroral administration

Tjekpunkt	Patientsikkerheds problem	Aktivt indholdsstof: Trametinib	Aktivt indholdsstof: Vemurafenib	Aktivt indholdsstof: Cobimetinib	Aktivt indholdsstof: Dabrafenib	Aktivt indholdsstof: Temozolomid
Firma		GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Roche	Roche	Novartis	Accord**
Dispenseringsform		Filmovertrukne tabletter	Filmovertrukne tabletter	Filmovertrukne tabletter	Hårde kapsler	Hårde kapsler
Præparatnavn		Mekinist	Zelboraf	Cotellic	Tafinlar	Temozolomide Accord
Styrke		0,5 mg og 2 mg	240 mg	20 mg	50 mg, 75 mg	(5), 20, 100, 140, 180 og 250 mg
Dispensering og administration						
Der er særlige hensyn at tage i relation til lægemidlets administration.	Risiko for fejl ved administrationen. Kan lægemidlet være lokalirriterende.	Tages med et glas vand. Må ikke tygges eller knuses. Skal tages uden mad og mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid. Det anbefales at tage lægemidlet omtrent samme tid hver dag. ⁵	Skal synkes hele med vand. Kan tages med eller uden mad, men konsekvent indtagelse af begge doser på tom mave bør undgås. ⁶	Tabletterne synkes hele med vand. Kan tages sammen med eller uden mad. ⁷	Skal synkes hele samme med vand. Må ikke tygges eller åbnes og må ikke blandes med mad eller væsker. Skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid. Det anbefales at tage lægemidlet samme tid hver dag. ⁸	Bør indtages fastende. Kapslerne skal sluges hele med et glas vand og må ikke åbnes eller tygges. ⁹
Lægemidlets dosering er atypisk, fx ugentlig.	Risiko for fejldosering fordi sundhedspersonalet forventer daglig dosering.	Nej. 2 mg (1 tablet á 2 mg) én gang dagligt ⁵	Nej. 960 mg (4 tabletter á 240 mg) to gange dagligt. ⁶	Tages i en 28 dages cyklus. 60 mg (3 tabletter á 20 mg) én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause. ⁷	Nej. 150 mg (2 kapsler á 75 mg) to gange dagligt. ⁸	Tages i en 28 dages cyklus. 200 mg/m ² én gang daglig i 5 dage hver 28. dag (op til 12 gange). Dosis justeres efterfølgende. ¹⁰
Der skal dosisjusteres til særlige grupper, fx ældre eller pt. med nedsat nyrefunktion.	Risiko for fejldosering.	Skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion samt moderat til svær nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos ikke- kaukasiske patienter. ⁵	Begrænset data vedrørende patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, anbefales tæt monitorering især ved svært nedsat nyrefunktion samt moderat til svært nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for sikkerhed og	Der foreligger få data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion, anvendes med forsigtighed. Dosisjustering anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos ikke- kaukasiske patienter. ⁷	Der foreligger ingen data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion, anvendes med forsigtighed. Der foreligger ingen data for behandling af patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, anvend med forsigtighed.	Ingen data for anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion eller svær nedsat leverfunktion. Anvendes med forsigtighed. Ældre patienter (>70 år) har øget risiko for udvikling af neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre patienter. ⁹

		Det kan være nødvendigt med hyppigere dosering hos ældre over 65 år. ⁵	virkning hos ikke-kaukasiske patienter. ⁶		Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos ikke-kaukasiske patienter. ⁸	
Der er særlige forsigtighedsregler ved dosering til børn, gravide og ammende.	Risiko for skade hvis forsigtighedsregler overses.	Virkning og sikkerhed ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. ⁵ Må ikke administreres til gravide kvinder eller ammende mødre. ⁵	Virkning og sikkerhed ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data. ⁶ Det vides ikke om vemurafenib udskilles i human mælk. ⁶	Der er ingen data fra anvendelsen til gravide, må ikke anvendes medmindre det er strengt nødvendigt. Det vides ikke, om cobimetinib udskilles i human mælk. ⁷	Der foreligger ingen data for behandling til børn og unge under 18 år. ⁸ Bør ikke administreres til gravide kvinder. Der er ukendt, om dabrafenib udskilles i human mælk. ⁸	Begrænset erfaring med anvendelse til børn og unge. Der er ingen erfaring med anvendelsen af temzolomid til børn under 3 år. ⁹ Bør ikke anvendes til gravide eller ammende. Mænd i behandling med temozolomid frarådes at gøre nogen gravide i op til 6 måneder efter endt behandling. ⁹
Andet				Indeholder laktose. ⁷		Indeholder laktose. ⁹
Monitorering						
Der er krav om særlig monitorering, fx nyretal, blodprøver etc.	Risiko for manglende monitorering.	L VEF skal måles før opstart af behandling, én måned efter opstart og herefter med ca. 3 måneders mellemrum i behandlingsperioden. Blodtrykket skal måles ved baseline og monitoreres under behandlingen. ⁵ Det anbefales at patienter i behandling får målt leverfunktionen hver 4. uge i 6 måneder efter opstart, og leverfunktionen bør herefter monitoreres som klinisk indiceret. ⁵	Elektrokardiogram og elektrolytter skal monitoreres før igangsættelse af behandling, efter én måneds behandling og efter dosisjustering. Yderligere monitorering anbefales især hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion. Yderligere bør patienterne få foretaget en computer tomografi scanning af brystkassen før og hver 6. måned under behandlingen. Nyre og lever funktion bør måles før behandlingsstart og	L VEF skal måles før opstart af behandling, én måned efter opstart og herefter med ca. 3 måneders mellemrum i behandlingsperioden samt oftere ved dosisreduktion. Ved kombinations behandling med vemurafenib skal leverfunktionen vurderes inden påbegyndelse af behandling samt månedligt under behandling ⁷	Patienterne bør have foretaget en computer tomografi scanning af brystkassen/maveregionen før igangsættelse af behandlingen samt under behandlingen hvis det findes klinisk relevant. Blodprøver med komplet hæmatologi bør foretages når det anses for klinisk indiceret. Patienternes nyrefunktion anbefales monitoreret rutinemæssigt samt leverfunktionen hos patienter i kombinations behandling med trametinib. ⁸	Leverfunktionen bør undersøges inden initiering af behandlingen. En fuldstændig blodtælling skal foretages på dag 22. ⁹

			monitoreres under behandlingen. ⁶			
Opbevaring						
Der er særlige krav til opbevaring og holdbarhed, fx i køleskab og efter rekonstitution.	Risiko for fejl ved opbevaring og holdbarhed.	I køleskab (2 °C – 8°C). Opbevares i den originale beholder beskyttet mod lys og fugt. Efter anbrud kan opbevaring ske ved højst 30 °C i højst 30 dage. ⁵	Opbevares i yderpakning for at beskytte mod fugt. ⁶	Ingen særlige opbevaringsbetingelser. ⁷	Ingen særlige opbevaringsbetingelser. ⁸	Opbevares ved maksimalt 25 °C og i original pakning for at beskytte mod lys og fugt. ⁹
Patientinformation						
Patientinformation vedrørende behandling.	Risiko for mangelfuld /uforståelig patientinformation.	Indlægsseddel.	Indlægsseddel.	Indlægsseddel.	Indlægsseddel.	Indlægsseddel.
Systematisk søgning i specifikke kilder						
European Medicines Agency (EMA)		Assesment report fundet. Intet relevant i denne sammenhæng.	Intet fundet.	Intet fundet.	Assesment report fundet. Intet relevant i denne sammenhæng.	Intet fundet.
Institute for Safe Medication Practices (ISMP)		Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.
National Patient Safety Agency (NPSA) under National Health Service (NHS)		Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Rapid response report; Risks of incorrect dosing of oral anti-cancer medicines, 22 January 2008. I rapporten nævnes en lang række lægemidler herunder Temozolomide, hvor der gøres opmærksom på risiko for ukorrekt dosering. I perioden november 2003 til juli 2007 er der indberettet 8 hændelser vedr. Temozolomide. De enkelte indberetninger er ikke fundet.

Sygehus Apotekernes Informations Databaser (SAID)		Intet fundet.	Intet relevant.	Intet relevant.	Intet relevant.	Intet relevant.
Dansk Patient- sikkerheds-database (DPSD) fra Patientombuddet		Intet fundet.	Intet fundet.	Intet fundet.	Der er fundet 4 hændelser hvor Tafinlar var involveret. 2 omhandlende manglende /utilstrækkelig udlevering af medicin, 1 omhandlende manglende administration af dosis på plejebolig og 1 omhandlende administration af for lav dosis, da dosisændring ikke var registreret i det fællesmedicinkort.	Intet fundet.

**: Temozolomid i styrken 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg samt 250 mg fremstilles ligeledes af firmaerne Fair-Med Healthcare, STADA Nordic samt SUN Pharma. Overensstemmelse antages.

Referencer:

1. Produktresume Keytruda. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
2. Produktresume Opdivo. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
3. Produktresume Yervoy. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
4. Produktresume Dacarbazine "Medac". Produktresume gennem: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-100>
5. Produktresume Mekinist. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf
6. Produktresume Zelboraf. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf
7. Produktresume Cotellic. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf
8. Produktresume Tafinlar. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf
9. Produktresume Temozolomide. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001125/WC500079631.pdf
10. *Uptodate.com*.