

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Offentliggørelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69816
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	27. juni 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2020

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på godkendte lægemidler til adjuverende behandling indenfor de to relevante patientpopulationer: patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III eller IV med eller uden BRAF- mutation.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab.

I dokumentet ”baggrund for behandlingsvejledning” er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af de lægemidler, som fagudvalget har vurderet. Indplaceringen er foretaget på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang og kliniske vurderinger.

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til adjuverende behandling af modermærkekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend”, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Tabel 1: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 2: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IV uden BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Tabel 3: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Nivolumab eller pembrolizumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge) Pembrolizumab: højst 9 serier (ved dosis hver 6. uge) eller højst 18 serier (ved dosis hver 3. uge)
Overvej**	Dabrafenib i kombination med trametinib	Højst 52 uger
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

** Dabrafenib i kombination med trametinib kan overvejes til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi.

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Tabel 4: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IV med BRAF-mutation som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 100 % af populationen	Nivolumab†	Nivolumab: højst 13 serier (ved dosis hver 4. uge) eller højst 26 serier (ved dosis hver 2. uge)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

† Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab.

Vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab og pembrolizumab

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering eller vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i den del af behandlingsvejledningen, der omhandler nivolumab eller pembrolizumab. Det gælder, uanset hvilken type doseringsinterval indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation vedrørende adjuverende behandling af modermærkekræft alene gælder fast dosering af nivolumab hver 2. og 4. uge og fast dosering af pembrolizumab hver 3. og 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende adjuverende behandling af modermærkekræft.

Klinisk spørgsmål 1: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV uden BRAF-mutation, som opfylder opstartskriterierne.

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem nivolumab og pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadie III og IV uden BRAF-mutation. For patienter med stadium IV-sygdom anvendes nivolumab alene, jf. EMA-indikation. Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For de øvrige kritiske effektmål (recurrence free survival (RFS) og uønskede hændelser grad 3-4 (AE's grad 3-4) var der ingen klinisk betydende forskel mellem nivolumab og pembrolizumab. Bivirkninger for begge lægemidler vurderes at være håndterbare i den kliniske hverdag. Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne.
---	---

Andre overvejelser	Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger.
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Administrationsfrekvensen er forskellig for pembrolizumab og nivolumab. Derfor kan de behandlingsrelaterede omkostninger være forskellige for nivolumab og pembrolizumab.

Klinisk spørgsmål 2: Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV med BRAF-mutation, som opfylder opstartskriterierne

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget ønsker at fremhæve en bekymring for langtidseffekten ved behandling med BRAF-MEK-hæmmerne dabrafenib/trametinib ift. immunterapi med pembrolizumab og nivolumab. Bekymringen er så væsentlig, at fagudvalget finder det nødvendigt, at behandling med nivolumab og pembrolizumab prioriteres som førstevalg fremfor dabrafenib/trametinib. Denne prioritering er i overensstemmelse med Medicinrådets vurdering af dabrafenib/trametinib fra 2018, hvor bekymring om langtidseffekt også blev inddraget i vurderingen af den nye kombinationsbehandling. Kritiske effektmål: Der foreligger ikke data for det kritiske effektmål samlet overlevelse (OS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. For recurrence free survival (RFS) var der ikke klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de inddragne studiers opfølgningstid, men fagudvalget inddrager usikkerheden omkring langtidseffekt ved behandling med dabrafenib/trametinib. Trods forskelle i bivirkningsprofiler fandt fagudvalget ikke, at der var klinisk betydende forskelle mellem de tre behandlingsmuligheder (dabrafenib/trametinib, nivolumab og pembrolizumab) for effektmålet bivirkninger. Bivirkningerne for begge stofgrupper (PD-1-hæmmere og BRAF-MEK-hæmmer) er håndterbare i den kliniske hverdag. Vigtige effektmål: Der foreligger ikke data for de vigtige effektmål livskvalitet og distant metastasis-free survival (DMFS) med tilstrækkelig opfølgningstid til at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Baseret på foreliggende data og erfaring fra behandling af metastatisk modermærkekræft vurderer fagudvalget, at nivolumab og pembrolizumab er de mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på en bekymring for langtidseffekten for dabrafenib/trametinib, da effektforskellen på RFS sammenlignet med placebo aftager over tid. Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Samme aftagende effekt over tid ses ikke ved behandling med immunterapi ved metastatisk sygdom, hvor der ses et plateau med stabil overlevelse efter cirka to år.
---	--

Andre overvejelser	Alle stadium III- og IV-resecerede patienter bør omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes. Der bør ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger.
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Administrationsfrekvensen er forskellig for pembrolizumab og nivolumab. Derfor kan de behandlingsrelaterede omkostninger være forskellige for nivolumab og pembrolizumab.

Klinisk spørgsmål 3: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål, der omhandler pembrolizumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at der kan være en risiko for at overse eventuelle bivirkninger tidligt nok ved doseringsinterval hver 6. uge ift. behandling hver 3. uge. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon) hver 3. uge i starten af behandlingsforløbet. Derefter vil kontrolblodprøver og kliniske kontakter formentlig kunne neddrøses.
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Behandlingsforløb for behandling med vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens. Forskelle i ressourceforbrug vil være relateret til doseringsinterval (hver 3. eller 6. uge) og lægemiddelprijs.

Klinisk spørgsmål 4: Vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af nivolumab. Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål, der omhandler nivolumab. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at der kan være en risiko for at overse eventuelle bivirkninger tidligt nok ved doseringsinterval hver 4. uge ift. behandling hver 2. uge. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon) hver 2. uge i starten af behandlingsforløbet. Derefter vil kontrolblodprøver og kliniske kontakter formentlig kunne neddrøses.
Evidensens kvalitet	Meget lav

Ressourceforbrug ved anvendelse	Behandlingsforløb for behandling med vægtbaseret og fast dosering af nivolumab er ens. Forskelle i ressourceforbrug vil være relateret til doseringsinterval (hver 2. eller 4. uge) og lægemiddelpriis.
--	---

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Behandlingslængde, dosisjustering, doseringsregime

Kriterier for igangsætning af behandling

Alle stadium III- og IV-resecerede patienter skal omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, før behandling igangsættes, og at der ved denne information lægges vægt på det manglende kendskab til risikoen for permanente bivirkninger samt eventuelt dødelige bivirkninger.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Forventet behandlingslængde/antal doser af dabrafenib/trametinib (dagligt, maks. 12 måneder), nivolumab (maks. 13 serier hver 4. uge eller 26 serier hver 2. uge svarende til 12 måneders behandling) og pembrolizumab (maks. 18 serier hver 3. uge eller 9 serie hver 6. uge svarende til 12 måneders behandling). For alle tre lægemidler gælder, at den samlede behandlingsvarighed inkl. pauser (f.eks. på grund af bivirkninger) er ét år.

Fagudvalget har en bekymring omkring doseringsregimer med et langt tidsinterval, eksempelvis administration af nivolumab hver 4. uge eller pembrolizumab hver 6. uge. Bekymringen skyldes, at klinikerne risikerer ikke at fange bivirkninger tidligt nok. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan håndteres med blodprøve og klinisk kontakt (telefon).

Mens den adjuverende behandling foregår, følges patienten rutinemæssigt med PET-CT hver 3. måned. Scanningerne foretages ved opstart af behandling samt i alt fire gange i behandlingsperioden. Derudover laves en objektiv undersøgelse hver 3. måned.

Kriterier for seponering af behandling

Adjuverende behandling med både immunterapi og BRAF-MEK-hæmmer ophører ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske.

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.