

Kenmerk: ZN-SWP- 2025-001
Betreft: Standpunt inzake vergoeding adjuvante behandeling van stadium-III melanoom met dabrafenib in combinatie met trametinib (ID2832/2823)
Datum: Februari 2025

=====



Standpunt betreft indicaties 2832 en 2833

Dabrafenib in combinatie met trametinib voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III (stadium IIIA [met lymfekliermetastase >1mm], IIIB, IIIC) met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie én met een ECOG 0-1 status.

Conclusie stand van wetenschap en praktijk

In de COMBI-AD-studie werd geen statistisch significante toename van de algehele overleving (OS) aangetoond bij patiënten met een complete resectie van een stadium III melanoom die adjuvant behandeld werden met dabrafenib in combinatie met trametinib. [2] De resultaten van deze studie voldoen derhalve niet aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling en daarom concludeert de CieBAG, in navolging van het definitieve standpunt van de cieBOM [19], dat deze indicaties niet meer voldoen aan stand van de wetenschap en praktijk.

Toelichting en argumentatie

Op basis van significante toename van recidiefvrije overleving (RFS) en een niet statistisch significant numeriek verschil in overleving in de COMBI-AD studie is deze behandeling in het verleden positief geëvalueerd. [21] In dit pakketadvies van Zorginstituut Nederland stond reeds vermeld: *'...is het namelijk nog onduidelijk of de behandeling leidt tot overlevingswinst in vergelijking met afwachten'*. In juni 2024 is de finale analyse van de algehele overleving (OS) van deze studie gepubliceerd, wat op 21 november 2024 leidde tot het aangepaste cieBOM advies. Dit advies in combinatie met de nieuwe analyse is voor CieBAG aanleiding geweest om een herbeoordeling uit te voeren van deze indicatie.

Methode

Een literatuursearch op basis van de PICO is uitgevoerd (zie bijlage) op basis van dezelfde zoektermen als tijdens het pakketadvies van 2020. Voor de literatuur die reeds beoordeeld is in het pakketadvies van 2020, wordt de conclusie uit het pakketadvies overgenomen. Literatuur welke gepubliceerd is na pakketadvies worden geïncorporeerd en beoordeeld. Op basis van de oude en nieuwe conclusies samen wordt een herbeoordeling uitgevoerd. In eerste instantie worden dus updates van de eerder door het Zorginstituut beoordeelde literatuur beoordeeld omdat in 2020 zoals eerder benoemd nog onduidelijk is of de behandeling leidt tot overlevingswinst in vergelijking met afwachten. Hierna wordt weging gegeven aan het bredere perspectief van overige adjuvante behandelingen voor melanoom.

Conform werkwijze van het Zorginstituut Nederland gaat bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk de voorkeur uit naar OS. Alleen als de gegevens over de OS niet voldoende matuur zijn kan worden gekeken naar surrogaatuikomstmaten zoals RFS. Verder kijkt CieBAG conform werkwijze van het Zorginstituut Nederland naar de kwaliteit van leven (QoL), ernstige ongunstige

effecten en stakers vanwege ongunstige effecten. De volgende klinische relevantiegrenzen worden gehanteerd:

- Klinische relevantiegrens OS: de cieBOM hanteert voor adjuvante behandelingen een winst op OS na minstens 3 jaar mediane follow-up van $>5\%$ als grens voor een positief advies. Een winst op OS van $>3\%$ is ook klinisch relevant als de HR $<0,7$ is. Voor DFS (of EFS) hanteert de cieBOM als klinische relevantiegrens een HR van $<0,6$ voor een voorlopig positief advies met een herbeoordeling zodra gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up duur van 10 jaar. [19]
- Voor de QoL, ernstige ongunstige effecten en stakers: Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect. [21]

Uitkomsten literatuursearch

Uit de search komen twee nieuwe updates van de COMBI-AD trial, hiervan voldoen beide aan de PICO, echter is alleen de laatste update beschreven omdat deze de langste follow-up biedt. Verder zijn het laatste cieBOM advies en de laatste ESMO richtlijn geïncorporeerd.

Uitkomsten beoordeling relevante uitkomsten

Beoordeling van de algehele overleving:

1. De geschatte 8-jaars overleving was 71 procent in de dabrafenib in combinatie met trametinib-groep en 65 procent in de placebogroep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,62-1,01]; $p = 0,06$). Dit verschil was niet statistisch significant. De OS data zijn voldoende matuur, om deze reden is conform werkwijze van het Zorginstituut de overige surrogaateindpunt(en) buiten beschouwing gelaten. GRADE beoordeling:
 - a. Risk of bias: in de placeboarm lijken visueel (veel) meer patiënten gecensureerd, het is onduidelijk wat de reden is van deze extra censoring. Het meest duidelijk is de censoring op het begin van de curve (eerste 12 maanden) De onbalans in censoring beïnvloedt de data en is mogelijk 'informed'. Het effect van deze onbalans kan zowel betekenen dat het effect van de interventie wordt onderschat (indien patiënten die relatief ongezond zijn gecensureerd worden) als overschat (indien relatief gezonde patiënten gecensureerd worden). Het is dus onduidelijk is welke kant het effect van de censoring opgaat. Daarnaast is OS niet het primaire eindpunt van de trial wat bias introduceert vanwege verminderde power. Er is eenmaal afgewaardeerd voor risico op bias.
 - b. Inconsistentie: niet gevonden
 - c. Indirect bewijs: In deze studie kreeg de meerderheid (63%) van de patiënten in de placebogroep bij recidief BRAF-gerichte therapie of immuuntherapie (52%). Dit is waarschijnlijk minder dan in de huidige Nederlandse praktijk. Dat overschat mogelijk het gevonden OS-effect: het effect is hierdoor mogelijk groter dan wanneer alle patiënten in de placebogroep bij recidief BRAF-gerichte of immuuntherapie hadden ontvangen. Omdat onbekend is wat het percentage patiënten is wat in de Nederlandse praktijk BRAF-gerichte therapie ontvang is niet afgewaardeerd.
 - d. Onnauwkeurigheid: 95% BHI gaat over de klinische relevantiegrens van 0,70 heen. Er is eenmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
 - e. GRADE-conclusie: Er zijn weinig aanwijzingen dat dabrafenib in combinatie met trametinib resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op sterfte (bewijs van

lage kwaliteit vanwege risico op bias [ongelijke censoring over de behandelarmen] en onnauwkeurigheid [de 95% BHI gaat over de klinische relevantiegrens van $HR < 0,7$ en over de 1.0 heen]).

2. Op verzoek van de registratiehouder is ook een analyse geïncordeerd waarin specifiek de patiënten met een BRAF-V600E mutatie zijn opgenomen. Subgroepanalyse suggereerde dat patiënten met een BRAF-V600E-mutatie (91 procent van de totale populatie) meer baat hadden bij behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib dan patiënten met een BRAF-V600K-mutatie (HR voor OS respectievelijk 0,75 [95%-BI; 0,58-0,96.] en 1,95 [95%-BI; 0,84-4,50]). Uit het aantal events kan het absolute verschil worden bepaald, dit is 4,95%, en vanwege de onbalans in censoring tussen de armen is het onduidelijk hoe betrouwbaar dit getal is. Omdat dit getal officieel niet gerapporteerd is in de studieresultaten wordt het buiten beschouwing gelaten en is hiermee de absolute winst in overleving onbekend. De studie was hier bovendien niet gepowered voor deze subgroep analyse. De resultaten binnen deze subgroep voldoen niet aan de PASKWIL-criteria van adjuvante behandeling waarmee geen sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving (meer dan >5% OS winst of >3% met een $HR < 0,70$). Verder is de kwaliteit van bewijs als zeer laag geclassificeerd. GRADE beoordeling:
 - a. Risk of bias: in de placeboarm lijken visueel (veel) meer patiënten gecensureerd, het is onduidelijk wat de reden is van deze extra censoring. Het meest duidelijk is de censoring op het begin van de curve (eerste 12 maanden) De onbalans in censoring beïnvloedt de data en is mogelijk 'informed'. Het effect van deze onbalans kan zowel betekenen dat het effect van de interventie wordt onderschat (indien patiënten die relatief ongezond zijn gecensureerd worden) als overschat (indien relatief gezonde patiënten gecensureerd worden). Het is dus onduidelijk is welke kant het effect van de censoring opgaat. Daarnaast is dit een ongepowerde, ongeplande, post-hoc subgroepanalyse van een trial waarbij OS secundair eindpunt is, wat beide het risico op bias vergroot. Om deze reden is tweemaal afgewaardeerd.
 - b. Inconsistentie: niet gevonden
 - c. Indirect bewijs: In deze studie kreeg de meerderheid (63%) van de patiënten in de placebogroep bij recidief BRAF-gerichte therapie, maar ruim een derde ontving dit niet. Het gevonden OS-effect is hierdoor mogelijk overschat en is groter dan wanneer alle patiënten in de placebogroep bij recidief BRAF-gerichte therapie hadden ontvangen. Omdat onbekend is wat het percentage patiënten is wat in de Nederlandse praktijk BRAF-gerichte therapie ontvang is niet afgewaardeerd.
 - d. Onnauwkeurigheid: 95% BHI gaat over de klinische relevantiegrens van 0,70 heen.
 - e. GRADE-conclusie: Het effect van dabrafenib in combinatie met trametinib op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege risico op bias [ongelijke censoring over de behandelarmen , en post-hoc ongeplande subgroepanalyse van niet primair eindpunt] en onnauwkeurigheid [de 95% BHI gaat over de klinische relevantiegrens van $HR < 0,7$ heen])).

Beoordeling QoL, ernstige ongunstige effecten en stakers:

Uit de literatuursearch zijn geen nieuwe gegevens gekomen t.o.v. de beoordeling van het Zorginstituut. Om deze reden wordt de oude conclusie van het Zorginstituut overgenomen [21]:

Beoordeling ernstige ongunstige effecten en stakers: Op basis van deze beoordeling is de conclusie: 'Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib in combinatie met trametinib ten opzichte van placebo. Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib.

Beoordeling QoL: 'Wanneer er gekeken werd naar de verschillen tussen de behandelarmen op basis van een mixed-model repeated measures analyse, werd er geen significant verschil gevonden in thermometer of utiliteitsscores tussen de twee behandelarmen en veranderingen van baseline waren minimaal voor alle metingen tijdens de behandelperiode en gedurende de follow-up na de behandelperiode.'

Eindbeoordeling

Adjuvante behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib bij resectabel melanoom heeft vergeleken met actief volgen geen bewezen klinisch relevante meerwaarde op de algehele overleving, QoL, ernstige ongunstige effecten of stakers.

Richtlijnen en overige overwegingen

Richtlijnen en beoordeling beroepsgroep

Naast de wetenschappelijke literatuur is er door de CieBAG ook gekeken naar andere relevante nationale en internationale behandelrichtlijnen. De Europese ESMO-richtlijn [20] geeft aan dat er geen OS winst is aangetoond voor deze behandeling, maar zien het toch als behandeloptie voor stadium-III melanoompatiënten die een BRAF V600E-mutatie hebben. De ESMO heeft overigens haar oordeel op basis van de ESMO-MCBS-criteria gewijzigd naar 'No Evaluable Benefit'. De EMSO concludeert dus dat het eventuele voordeel van de behandeling niet aanbevolen voor om in aanmerking te komen voor het positieve advies van ESMO met betrekking tot vergoeding, hiervoor is 'substantial benefit' noodzakelijk. De ESMO geeft dus zowel een 'negatief advies op basis van de ESMO-MCBS als een positief advies in haar richtlijn.

De cieBOM heeft in november 2024 een negatief advies afgegeven voor deze indicatie [19], welke aansluit bij de ESMO-MCBS beoordeling waarin geen meerwaarde is aangetoond. De cieBOM maakt hierin geen onderscheid tussen de V600E groep en totale populatie omdat dit een ongeplande post-hoc analyse betreft wat zoals in de GRADE-beoordeling genoemd voor een groot risico op bias zorgt.

Overige overwegingen

Binnen de adjuvante behandeling van melanoom zijn sinds de introductie van adjuvante behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib meerdere nieuwe behandelingen beschikbaar gekomen, dit zijn neoadjuvante behandeling met pembrolizumab of nivolumab-ipilimumab gevolgd door adjuvante behandeling met pembrolizumab of nivolumab respectievelijk. Binnen het zogenaamde NADINA-schema werd in de trial adjuvant behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib of met adjuvant nivolumab (bij BRAF-wt). Binnen de PICO zouden deze behandelingen gezien kunnen worden als de vergelijkende behandeling, echter komt uit de COMBI-AD trial dat adjuvante behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib bij resectabel melanoom vergeleken met actief volgen geen bewezen klinisch relevante meerwaarde op de algehele overleving, QoL, ernstige ongunstige effecten of stakers. Omdat de individuele therapie vergeleken met actief volgen geen OS winst opleverde heeft het geen nut om een vergelijking uit te voeren met andere behandelingen omdat hier automatisch uit volgt dat de meerwaarde van de therapie niet is aangetoond.

Conclusie

CieBAG komt tot de conclusie dat adjuvante behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib bij resectabel melanoom vergeleken met actief volgen geen bewezen klinisch relevante meerwaarde op de algehele overleving, QoL, ernstige ongunstige effecten of stakers:

1. Het effect op de sterfte van dabrafenib in combinatie met trametinib in zowel de gehele populatie als in de analyse BRAF-V600E gemuteerde patiënten (post hoc, ongepland) is niet bewezen klinisch relevant.
2. Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib in combinatie met trametinib ten opzichte van placebo. Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib.
3. Er werd geen significant verschil gevonden bij dabrafenib in combinatie met trametinib ten opzichte van placebo in de kwaliteit van leven beoordeling.

Op grond van het ontbreken van een klinisch relevant effect op de relevante uitkomstmaten komt CieBAG tot de conclusie dat de adjuvante behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib bij resectabel melanoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wat betekent dit voor de vergoeding?

Dabrafenib in combinatie met trametinib (indicaties 2832 en 2833) zal per 1 maart 2025 op aanspraak nee staan.

- De CieBAG adviseert de zorgverzekeraars om voor hun verzekerden die op 1 maart 2025 nog behandeld, de vergoeding via een machtingsaanvraag te continueren na 1 maart 2025.

Declareren indicaties dabrafenib in combinatie met trametinib ID 2832 en ID2833 voor patiënten die vóór 1 maart 2025 gestart zijn met de behandeling

Voor de betreffende patiënten mag het ziekenhuis een individuele machtiging aanvragen bij de zorgverzekeraar en declareren met indicatie ID 99999995. Alle zorgverzekeraars zijn hiervan op de hoogte.

Het is voldoende om alle patiënten, gestart met de behandeling voor 1 maart 2025 per zorgverzekeraar aan te leveren met de volgende gegevens:

- Naam patiënt
- BSN patiënt
- Polisnummer patiënt
- Datum en aantal verstrekkingen
- Indicatie
- AGB-code behandelaar en ziekenhuis

Bijlagen

1. Literatuursearch en PICO

De PICO uit het Zorginstituut Nederland rapport uit 2020 is overgenomen [21], hierbij is wordt meegegaan met de in de beoordeling uit 2020 waarin actief volgen als controlebehandeling is opgenomen omdat dabrafenib in combinatie met trametinib wordt toegepast bij patiënten die niet in aanmerking komen voor immuuntherapie.

Pubmed search op: dabrafenib + trametinib + melanoma + adjuvant

Alleen artikelen vanaf 2019 geïnccludeerd omdat oudere studies reeds in het pakketadvies van het Zorginstituut zijn opgenomen. Hierbij zijn 18 studies uit de pubmed search gekomen op 5 december 2024. Tevens is naast de literatuursearch het laatste cieBOM advies, de EMSO richtlijn melanoma en het pakketadvies van het Zorginsituut uit 2020 opgenomen. De Nederlandse consensusrichtlijn Melanoom is niet opgenomen in deze beoordeling omdat hier de finale resultaten van de COMBI-AD trial niet zijn opgenomen in tegenstelling tot de ESMO richtlijn.

Referentie	Studie	Reden in/exclusie
1.	<u>Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma.</u> Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005493. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877599 Clinical Trial.	Inclusie – voldoet aan PICO, echter zijn nieuwe studiedata van deze trial beschikbaar (zie Long et al.) om deze reden niet verder besproken.
2.	<u>Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma.</u> Long GV, Hauschild A, Santinami M, Kirkwood JM, Atkinson V, Mandala M, Merelli B, Sileni VC, Nyakas M, Haydon A, Dutriaux C, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Larkin J, Tan M, Adnaik SB, Burgess P, Jandoo T, Dummer R. N Engl J Med. 2024 Nov 7;391(18):1709-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2404139. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38899716 Clinical Trial.	Inclusie – voldoet aan PICO
3.	<u>Neoadjuvant pembrolizumab, dabrafenib and trametinib in BRAF^{V600}-mutant resectable melanoma: the randomized phase 2 NeoTrio trial.</u> Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G, Spillane AJ, Shannon KF, Gyorki DE, Hsiao E, Kapoor R, Thompson JR, Batula I, Howle J, Ch'ng S, Gonzalez M, Saw RPM, Pennington TE, Lo SN, Scolyer RA, Menzies AM. Nat Med. 2024 Sep;30(9):2540-2548. doi: 10.1038/s41591-024-03077-5. Epub 2024 Jun 21.	Exclusie: voldoet niet aan PICO

	PMID: 38907159 Free PMC article. Clinical Trial.	
4.	<u>Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF^{V600}-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial.</u> Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, Gusenleitner D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Flaherty K, Larkin J, Robert C, Kefford R, Kirkwood JM, Hauschild A, Schadendorf D, Long GV. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):358-372. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30062-0. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007138 Clinical Trial.	Exclusie: voldoet niet aan PICO (slecht biomaker analyse)
5.	<u>Adjuvant Therapy in Acral Melanoma: A Systematic Review.</u> Zhu Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, Li J. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024 Sep 25;17:2141-2150. doi: 10.2147/CCID.S477155. eCollection 2024. PMID: 39345988 Free PMC article. Review.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
6.	<u>Neoadjuvant treatment for stage III and IV cutaneous melanoma.</u> Gorry C, McCullagh L, O'Donnell H, Barrett S, Schmitz S, Barry M, Curtin K, Beausang E, Barry R, Coyne I. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 17;1(1):CD012974. doi: 10.1002/14651858.CD012974.pub2. PMID: 36648215 Free PMC article. Review.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
7.	<u>Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAF^{V600E} or BRAF^{V600K} mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.</u> Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Lesimple T, Plummer R, Schachter J, Dasgupta K, Manson S, Koruth R, Mookerjee B, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM, Long GV. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):701-710. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30940-9. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928620 Clinical Trial.	Exclusie: reeds in ZIN rapport besproken
8.	<u>Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma.</u> Sharma R, Koruth R, Kanthers S, Druyts E, Tarhini A. J Comp Eff Res. 2019 Dec;8(16):1349-1363. doi: 10.2217/cer-2019-0061. Epub 2019 Nov 28.	Exclusie: voldoet niet aan PICO

	PMID: 31778073	
9.	<u>Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies.</u> Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, Garbe C, Pellacani G. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(5):956-966. doi: 10.1111/jdv.16074. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31721319 Review.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
10.	<u>Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline.</u> Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, Faries MB, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Khushalani NI, Meyers MO, Robert C, Santinami M, Sehdev A, Sondak VK, Spurrier G, Tsai KK, van Akkooi A, Funchain P. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228358	Exclusie: voldoet niet aan PICO
11.	<u>Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Therapy for BRAF-Mutant Resected Stage III Melanoma in Medicare Patients.</u> Mojtahed SA, Boyer NR, Rao SA, Gajewski TF, Tseng J, Turaga KK. Ann Surg Oncol. 2021 Dec;28(13):9039-9047. doi: 10.1245/s10434-021-10288-4. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34129153 Clinical Trial.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
12.	<u>Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis.</u> Christofyllakis K, Pföhler C, Bewarder M, Müller CSL, Thurner L, Rixecker T, Vogt T, Stilgenbauer S, Yordanova K, Kaddu-Mulindwa D. Front Oncol. 2021 Feb 18;10:637161. doi: 10.3389/fonc.2020.637161. eCollection 2020. PMID: 33680957 Free PMC article.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
13.	<u>Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in resected melanoma: a systematic review and network meta-analysis.</u> Sheng F, Yan Y, Zeng B. Front Pharmacol. 2023 Nov 7;14:1284240. doi: 10.3389/fphar.2023.1284240. eCollection 2023. PMID: 38026956 Free PMC article.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
14.	<u>Contemporary Neoadjuvant Therapies for High-Risk Melanoma: A Systematic Review.</u>	Exclusie: voldoet niet aan PICO

	Boulva K, Apte S, Yu A, Tran A, Shorr R, Song X, Ong M, Nessim C. Cancers (Basel). 2021 Apr 15;13(8):1905. doi: 10.3390/cancers13081905. PMID: 33920967 Free PMC article. Review.	
15.	<u>New emerging treatment options for metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis of skin cancer therapies.</u> Jarab AS, Al-Qerem WA, Khmour LM, Mimi YA, Khmour MR. Arch Dermatol Res. 2024 Nov 1;316(10):735. doi: 10.1007/s00403-024-03467-2. PMID: 39485529	Exclusie: voldoet niet aan PICO
16.	<u>Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis.</u> Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. BMC Cancer. 2021 Jan 5;21(1):3. doi: 10.1186/s12885-020-07538-1. PMID: 33402121 Free PMC article.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
17.	<u>Impact of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy on health-related quality of life of people with stage III and IV melanoma: a mixed-methods systematic review.</u> Lai-Kwon J, Inderjeeth AJ, Lisy K, Sandhu S, Rutherford C, Jefford M. Eur J Cancer. 2023 May;184:83-105. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.005. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36907021	Exclusie: voldoet aan niet PICO
18.	<u>An Update of Cutaneous Melanoma Patients Treated in Adjuvancy With the Allogeneic Melanoma Vaccine VACCIMEL and Presentation of a Selected Case Report With In-Transit Metastases.</u> Mordoh A, Aris M, Carri I, Bravo AI, Podaza E, Pardo JCT, Cueto GR, Barrio MM, Mordoh J. Front Immunol. 2022 Apr 1;13:842555. doi: 10.3389/fimmu.2022.842555. eCollection 2022. PMID: 35432383 Free PMC article. Clinical Trial.	Exclusie: voldoet niet aan PICO
19.	cieBOM: Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. Medische Oncologie 2024.11.22 https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-dabrafenib-in-combinatie-met-trametinib-bij-stadium-iii-melanoom/?meta	Inclusie: laatste advies Nederlandse beroepsgroep

20.	<u>Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.</u> Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, Dummer R, Garbe C, Gershenwald JE, Gogas H, Guckenberger M, Haanen J, Hamid O, Hauschild A, Höller C, Lebbé C, Lee RJ, Long GV, Lorigan P, Muñoz Couselo E, Nathan P, Robert C, Romano E, Schadendorf D, Sondak V, Suijkerbuijk KPM, van Akkooi ACJ, Michelin O, Ascierto PA; Ann Oncol. 2025 Jan;36(1):10-30. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.006. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39550033.	Inclusie: laatste richtlijn Europese beroepsgroep
21.	<u>Pakketadvies sluisgeneesmiddel dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met stadium III melanoom (herbeoordeling)</u> Zorginstituut Nederland, 2024.06.04	Inclusie: laatste pakketadvies Zorginstituut Nederland

2. GRADE-beoordeling

Literatuur: Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BRAF/MEK	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

OS - totale groep (follow up: mediaan 8.33 jaar)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	125/438 (28.5%)	136/432 (31.5%)	HR 0.80 (0.62 tot 1.01)	54 minder per 1.000 (from 106 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{a,b}	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-------------------------	--	-----------------------------	----------

OS V600E (follow up: mediaan 8.33 jaar)

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	110/397 (27.7%)	129/395 (32.7%)	HR 0.75 (0.58 tot 0.96)	70 minder per 1.000 (from 122 minder tot 11 minder)	⊕○○○ Zeer laag ^a	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	---------	---------------	-----------------	-----------------	-------------------------	---	--------------------------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. Ongebalanceerde censoring tussen de twee armen, onduidelijk welke kant dit effect op gaat. Daarnaast is OS niet het primaire eindpunt van de trial. Er is eenmaal afgewaardeerd voor risico op bias.

b. 95% BHI van HR komt onder 0,70, om deze reden is eenmaal afgewaardeerd.

c. Ongebalanceerde censoring tussen de twee armen, onduidelijk welke kant dit effect op gaat. Daarnaast is dit een ongepowerde, ongeplande post-hoc subgroepanalyse van een trial waarbij OS secundair eindpunt is, wat beide het risico op bias vergroot. Om deze reden is tweemaal afgewaardeerd.