

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Opdivo
Generisk navn	Nivolumab
Firma	BMS
ATC-kode	L01XC17
Virkningsmekanisme	(PD-1) immune checkpoint inhibitor
Administration/dosis	Nivolumab 3 mg/kg administreret som intravenøs infusion hver anden uge, behandlingsvarighed er højst et år.
Forventet EMA-indikation	OPDIVO som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom med involvering af lymfeknude eller metastatisk sygdom efter komplet resektion
Godkendelsesdato	03.07.2018
Offentliggørelsesdato	03.07.2018
Dokumentnummer	21893
Versionsnummer	1.1

Indhold

1	Formål	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Nivolumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål	7
	Kritiske effektmål	8
	Vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse	11
6	Andre overvejelser.....	12
7	Referencer	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15

Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AE:	<i>Adverse Event</i>
CI:	Konfidensinterval
CLND:	<i>Complete Lymph Node Dissections</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
MSLT-2:	<i>Melanoma Sentinel Lymph Node Trial-2</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PET scanning:	<i>Positron emission tomography-computed tomography</i>
RCT:	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RFS:	<i>Recurrence Free Survival</i>
RR:	Relativ Risiko
SN:	<i>Sentinel Node</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af nivolumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af patienter med modermærkekræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende nivolumab modtaget 23. marts 2018

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af nivolumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem nivolumab og observation (watch and wait) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Nivolumab har på nuværende tidspunkt indikation til ikke-resektabelt eller metastatisk melanom som monoterapi (ved PD-L1 positive) eller i kombination med ipilimumab (ved PD-L1-negative).

2 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Modermærkekræft Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1].

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: Tumor, Node (lymfeknude) og Metastase. Disse parametre siger noget om hvor fremskreden den primær tumor er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og status for fjernmetastaser, M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlige spredning til indre organer [2,3]. Stadietinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [4]. Internationale tal for 5 års- og 10 årsoverlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 % [3]. Prognosen er bedre, hvis der kun er spredning til huden eller til lymfeknuder fjernt fra tumorstedet (M1a), sammenlignet med spredning til indre organer (M1b, M1c eller M1d) [1].

Patienter, der er opereret for stadium III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse, og ulceration (sår dannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III og stadium IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Til at vurdere spredning til nærmeste lymfeknuderegion undersøger man de sentinelle lymfeknuder, også kaldet skildvagtlymfeknuder (sentinel nodes (SN)). Med radikal kirurgi menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN biopsi og/eller ved excision af klinisk erkendelige metastaser.

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016 blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III og 31 patienter med resektabel stadium IV modermærkekræft [1,5]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 150 – 200 patienter. Se i øvrigt punkt 6, Andre overvejelser.

2.2 Nivolumab

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Nivolumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeprotein PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [6]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1, herunder nivolumab, har indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusiv modermærkekræft, og er ifølge RADS behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft [7]:

- Nivolumab som mulig førstelinjebehandling til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-positive (PD-L1>1 %).
- Nivolumab som førstelinjebehandling i kombination med ipilimumab til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-negative (PD-L1<1 %).

European Medicines Agency's (EMA) forventede godkendelse af nivolumab til adjuverende behandling er uafhængig af PD-L1 status [8,9].

Nivolumab administreres med 3 mg/kg som intravenøs infusion hver anden uge.

Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet reseceret modermærkekræft¹ stadium III og IV?

Population

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet reseceret stadium IV jf. AJCC version 8.

Intervention

Nivolumab, beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Ingen farmakologisk adjuverende behandling: observation (watch and wait).

Effekt mål

Beskrevet i Tabel 1

¹ påvist ved sentinel lymfeknude alene eller klinisk/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	OS rate ved 5 år	En forskel på 5 %- point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS rate ved 3 år	En forskel på 10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på 30 %-point
			Andel af patienter, med behandlingsophør som følge af bivirkninger	En forskel på 15 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets spørgeskemaer (se nedenfor)
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS rate ved 3 år	En forskel på 7 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af nivolumab baseres på en tidshorisont på længst mulig opfølgningstid. Tidsangivelser i tabellen er defineret på baggrund af den foreløbige ansøgning.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i OS rate ved 5 år mellem nivolumab sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet overlevelseshaster på 5 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 5 år, ønskes supplerende information på overlevelseshaster efter længst mulig opfølgningstid.

Recurrence free survival (RFS)

Patienter der er kandidater til adjuverende behandling med nivolumab har komplet reseceret stadium III-IV modermærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modermærkekræft med det primære effektmål RFS [10–12]. RFS defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald eller død.

Fagudvalget vurderer imidlertid, at overlevelse er det vigtigste effektmål for at vurdere den reelle kliniske merværdi. Da der ifølge ansøger endnu ikke foreligger overlevelseshaster, ønsker fagudvalget data på RFS, da det på nuværende tidspunkt er bedste effektmål til at vurdere effekten af nivolumab til adjuverende modermærkekræft.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [13] samt gode behandlingsmuligheder ved progression. Fagudvalget vurderer, at en forskel i RFS rate ved 3 år på 10 %-point mellem nivolumab sammenlignet med placebo er klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet RFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på RFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AEs)) grad 3-4 samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, da det belyser, hvorvidt nivolumab som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resecerede modermærkekræft patienter. De uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang.

Uønskede hændelser grad 3-4 (Adverse events (AE))

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [14], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem nivolumab og placebo behandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med nivolumab til metastatisk modermærkekræft, at uønskede hændelser forbundet med behandlingen er håndterbare, hvorfor denne forskel i uønskede hændelser accepteres.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger reflekterer, hvorvidt nivolumab tolereres sammenlignet med placebo. Behandlingsophør på grund af alvorlige bivirkninger ønskes oplyst og fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fastlæggelsen af den mindste klinisk relevante forskel afspejler fagudvalgets kliniske erfaring med nivolumab i metastatisk behandling, hvor ophør grundet bivirkninger er velkendt under immunterapi, og at behandlingsvirkning ikke ophører ved behandlingsophør.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med nivolumab med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresumé for nivolumab.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

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

Livskvalitet vurderet ud fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [15]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som ≥ 5 point.

EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem dabrafenib i kombination med trametinib og komparator som værende klinisk relevant [16,17].

Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Patienter censureres på datoen for sidste sygdomsvurdering [8]. Fagudvalget finder, at DMFS er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for hvilke patienter, der får uheldeligt tilbagefald.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point i DMFS rate ved 3 år mellem nivolumab sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant. Fagudvalget lagde vægt på, at den mindste klinisk relevante forskel skulle være mindre end for RFS, da effektmålet indtræder på et senere tidspunkt, men dog større end OS.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet DMFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på DMFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
nivolumab, Opdivo	Adjuverende behandling modermærkekræft

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra

de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

Det skal fremgå hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål.

6 Andre overvejelser

På grund af diskrepans mellem de kliniske studiers AJCC klassifikation (7. version) og nuværende AJCC klassifikation (8. version), og fordi man ikke længere foretager fuld lymfeknuderømning, som de kliniske studier baserer sig på, er der behov for en mere klinisk relevant tilgang. Dette er dog ikke indenfor fagudvalgets arbejde, men derimod en diskussion der bør foregå i de kliniske selskaber med henblik på hvilke patienter med stadium III sygdom (specielt stadium IIIa sygdom) og hvilke med stadium IV, der er potentielle kandidater til adjuverende behandling.

7 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016. Annual report. 2016.
2. American Cancer Society. Melanoma of the Skin Staging. 2009.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–92.
4. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
5. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:543–8.
6. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma.* 2015;4(september):30–2.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, Protocol. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1709030.
9. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789–801.
10. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1708539.
11. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845–55.
12. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma Supplementary. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1709030.
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;(October):2340–66.
14. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and

VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Marco Donia Læge, Ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nord
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge	Region Midt
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Vurderet at udpegning ikke var relevant</i>	Region Sjælland
Marco Donia	Region Hovedstaden
Niels Jessen Overlæge, professor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich	Dansk Modermærkekræft Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen	Danske Patienter
Lene Ottesen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulf Johansen (koordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)