

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Tafinlar og Mekinist
Generisk navn	Dabrafenib og trametinib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE23 og L01XE25
Virkningsmekanisme	Dabrafenib: reversibel RAF-kinase inhibitor Trametinib: selektiv MEK1 og MEK2 inhibitor
Administration/dosis	Dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt, administreret som per oral tablet behandling Trametinib 2 mg 1 gang dagligt, administreret som per oral tablet behandling. Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.
Forventet EMA-indikation	Dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III melanom med BRAF V600 mutation efter komplet resektion.
Godkendelsesdato	03.07.2018
Offentliggørelsesdato	03.07.2018
Dokumentnummer	21895
Versionsnummer	1.1

Indhold

1	Formål	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Dabrafenib i kombination med trametinib.....	5
3	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.1	Valg af effektmål	6
	Kritiske effektmål	7
	Vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14

Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AE:	<i>adverse events</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>
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 dabrafenib i kombination med trametinib som mulig standardbehandling som 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 i den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dabrafenib i kombination med trametinib modtaget 09. april 2018.

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

Dabrafenib har på nuværende tidspunkt indikation til BRAFV600-positivt ikke-resektabelt eller metastatisk melanom som monoterapi eller i kombination med trametinib.

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 (sårdannelse) 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 afsnit 6, Andre overvejelser.

2.2 Dabrafenib i kombination med trametinib

Dabrafenib er en reversibel selektiv inhibitor af RAF kinase. Prækliniske data viser at dabrafenib hæmmer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) pathway hos BRAF V600E muterede melanom celler.

BRAF genet koder for B-Raf proteinet, som er en serin/threonin protein kinase, der aktiverer mitogen aktiveret protein kinase (MAPK) signalvejen. Omkring 50 % af alle modermærkekræftpatienter har aktiverende BRAF mutationer, som resulterer i konstitutiv aktivering af MAPK signalvejen. Mutationen er forbundet med øget celleproliferation og dermed tumorvækst. Mutationsundersøgelsen foretages på nuværende tidspunkt kun rutinemæssigt hos patienter med metastaser (regionalt eller fjernmetastaser) [6].

Trametinib er en reversibel selektiv inhibitor af MEK1 og MEK2, som aktiverer mitogen aktiveret protein (MAP).

Den forventede indikationsudvidelse for dabrafenib i kombination med trametinib til adjuverende behandling gælder for patienter med komplet resekeret stadium III modermærkekræft. Af de 150 – 200 patienter, som fagudvalget vurderer, kan være kandidater til adjuverende behandling, som beskrevet i afsnit 2.1, vil cirka 50 % have en BRAF mutation svarende til omkring 75 – 100 patienter årligt, der kan være kandidater til dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling.

Den ansøgte indikationsudvidelse er baseret på COMBI-AD studiet, hvor dabrafenib i kombination med trametinib er sammenlignet med placebo [7].

Til adjuverende behandling af modermærkekræft administreres dabrafenib i kombination med trametinib som en peroral tablet behandling med henholdsvis 150 mg 2 gange dagligt og 2 mg én gang dagligt. Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

3 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III?

Population

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

Intervention

Dabrafenib i kombination med trametinib, beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

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

Effektmål

Beskrevet i Tabel 1

3.1 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 dabrafenib i kombination med trametinib baseres på en tidshorisont på længst mulig opfølgningstid. Tidsangivelser i tabellen er defineret på baggrund af den foreløbige ansøgning.

Kritiske effektmål

Overlevelse

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

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

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

Recurrence free survival (RFS)

Patienter der er kandidater til adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib har komplet resekeret stadium III modernærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modernærkekræft med det primære effektmål RFS [8–10]. RFS defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald eller død.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [11] samt gode behandlingsmuligheder ved progression. Fagudvalget vurderer, at en forskel i RFS rate ved 3 år på 10 %-point mellem dabrafenib i kombination med trametinib 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 dabrafenib i kombination med trametinib som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resekerede modernærkekræft 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 [12], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem dabrafenib i kombination med trametinib og placebo behandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med dabrafenib i kombination med trametinib til metastatisk modernærkekræft, 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 dabrafenib i kombination med trametinib 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 dabrafenib i kombination med trametinib i metastatisk behandling, hvor ophør grundet bivirkninger er velkendt.

Kendte bivirkninger

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

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) [13]. 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 (værest 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 [14,15].

Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Patienter censureres på datoen for sidste sygdomsvurdering [16]. 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 dabrafenib i kombination med trametinib 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 angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Dabrafenib/Tafinlar AND trametinib/Mekinist	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 syntesemåde (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.

Fagudvalget bemærker, at ved adjuverende behandling med dabrafenib i kombination med trametinib vil klinisk praksis skulle ændres, da mutationsundersøgelsen BRAF skal indføres i denne patientpopulation.

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. RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
13. 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.
14. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
15. 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.
16. 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.

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)