

Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

| | |
|--|---|
| Handelsnavn | Keytruda |
| Generisk navn | Pembrolizumab |
| Firma | MSD |
| ATC-kode | L01XC18 |
| Virkningsmekanisme | (PD-1) immune checkpoint inhibitor |
| Administration/dosis | Pembrolizumab 200 mg administreret som intravenøs infusion hver tredje uge, behandlingsvarighed op til 18 doser |
| Forventet EMA-indikation | Keytruda som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion. |
| Godkendelsesdato | 25.10.2018 |
| Offentliggørelsesdato | 26.10.2018 |
| Dokumentnummer | 28696 |
| Versionsnummer | 1.0 |
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe | Se afsnit 8 |

Indhold

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

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 pembrolizumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af patienter med modernærkekræft. 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 pembrolizumab modtaget den 4. juli 2018.

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

Pembrolizumab har på nuværende tidspunkt indikation til fremskreden (ikke resektabel eller metastatisk) melanom som monoterapi.

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 Modernærkekræft 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 primære 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 alvorlig spredning til indre organer [2,3]. Stadietinddeling af modernærkekræft baseres på disse parametre.

Prognosen for modernærkekræft 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-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 skildvagtslymfeknuder (sentinel nodes (SN)). Med radikal kirurgi menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN-biopsi og/eller ved ekscision af klinisk erkendelige metastaser.

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III-modermærkekræft [1,5]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater med resektabel stadie III-modermærkekræft til adjuverende behandling vil ligge på omkring 200-230 patienter. Se i øvrigt punkt 6, Andre overvejelser.

2.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet 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 pembrolizumab, har indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusive modermærkekræft, og pembrolizumab er ifølge RADS' behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft [7]:

- mulig førstelinjebehandling til alle patienter med metastatisk modermærkekræft
- mulig andenlinjebehandling efter targeteret behandling med BRAF/MEK-hæmmere til patienter med metastatisk modermærkekræft.

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

Pembrolizumab administreres med 200 mg som intravenøs infusion hver tredje uge. Der gives op til 18 doser 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 pembrolizumab til patienter med komplet reseceret modermærkekræft¹ stadium III?

Population

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

Intervention

Pembrolizumab, beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

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

Effektmål

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 ansøgningsskemaet. 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 samt deres kroniske karakter | 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 livskvalitetsspørgeskemaer (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 pembrolizumab 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 pembrolizumab og placebo er 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 pembrolizumab, 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 [8–11]. 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 overlevelseshæfter, ønsker fagudvalget data på RFS, da det på nuværende tidspunkt er bedste effektmål til at vurdere effekten af pembrolizumab 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 [12] samt gode behandlingsmuligheder ved progression. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i RFS-rate ved 3 år mellem pembrolizumab og 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 pembrolizumab som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resecerede modermærkekræftpatienter. 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 [13], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem pembrolizumab- og placebobehandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 forbundet med pembrolizumab med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne, med fokus på de endokrine bivirkninger. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresumé for pembrolizumab.

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) [14]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer 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 går 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 pembrolizumab og komparator som værende klinisk relevant [15,16].

Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. 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 pembrolizumab og placebo er 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 |
|---------------------------|--|
| pembrolizumab, Keytruda | 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 i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

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

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. 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;NEJMoa1802357.
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. 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. 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. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824–35.
12. 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.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
14. 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.
15. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
16. 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 modernærkekræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

| | |
|--|--|
| <i>Formand</i> | <i>Indstillet af</i> |
| Marco Donia <i>Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden |
| <i>Medlemmer</i> | <i>Udpeget af</i> |
| Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
| Trine Heide Øllegaard <i>Afdelingslæge, ph.d.</i> | Region Midtjylland |
| Lars Bastholt <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| <i>Kan ikke udpege</i> | Region Sjælland |
| <i>Afventer udpegning</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) |
| <i>Har ikke udpeget</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS) |
| Mathilde Skaarup Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i> | Dansk Patologiselskab (DPAS) |
| Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.</i> | Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSKR) |
| Lisbet Rosenkrantz Hölmich | Dansk Melanom Gruppe (DMG) |
| Søren Chrestensen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Lene Ottesen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | 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) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder) |