

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler, Medicinrådet vurderer, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.*

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	100677
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Modermærkekræft .....	6
3.1.1	Aggressiv sygdom.....	8
3.1.2	Øvrige prognostiske markører .....	11
3.2	Behandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft .....	13
3.3	Lægemidlerne .....	14
<b>4.</b>	<b>Medicinrådets kliniske spørgsmål.....</b>	<b>16</b>
4.1	Kliniske spørgsmål.....	16
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	17
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	18
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3.....	18
4.1.4	Klinisk spørgsmål 4.....	19
4.1.5	Klinisk spørgsmål 5.....	19
4.1.6	Klinisk spørgsmål 6.....	20
4.2	Valg af effektmål .....	20
4.2.1	Effektmål vedr. klinisk spørgsmål 1-4 (patienter uden karakteristika for aggressiv sygdom) .....	20
4.2.2	Effektmål vedr. klinisk spørgsmål 5-6 (patienter med aggressiv sygdom).....	22
4.2.3	Kritiske effektmål .....	22
4.2.4	Vigtige effektmål .....	24
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	25
4.3.1	Patientværdier og præferencer .....	25
<b>5.</b>	<b>Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>25</b>
5.1	Monitorering af effekt .....	25
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering .....	26
5.3	Dosering af immunterapi .....	26
<b>6.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>26</b>
<b>7.</b>	<b>Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>27</b>
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	27
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	27
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	28



8.	Kvalitetsvurdering .....	29
9.	Databehandling og analyse.....	29
10.	Referencer .....	30
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	33
12.	Versionslog .....	35



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AE</b>	<i>Adverse events (uønskede hændelser)</i>
<b>BRAF</b>	<i>B-Raf-proteinet</i>
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTLA4</b>	<i>Cytotoksisk T-Lymfocyt associeret antigen 4</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>EORTC-QLQ</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire</i>
<b>EQ-5D</b>	<i>EuroQol 5 dimensions</i>
<b>GRADE</b>	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>LDH</b>	<i>Laktatdehydrogenase</i>
<b>MEK</b>	<i>Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PD-1</b>	<i>Programmed cell death protein 1</i>
<b>PD-L1</b>	<i>Programmed cell death protein 1 - ligand</i>
<b>PFS</b>	<i>Progression free survival</i>
<b>PICO</b>	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
<b>PP</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>PS</b>	<i>Performance status</i>
<b>RADS</b>	<i>Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin</i>



<b>RCT</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RR</b>	Relativ risiko
<b>SMD</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TNM</b>	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (TNM-klassifikation)



## 2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernmærkekræft og non-melanom hudkræft, fordi Medicinrådet den 10. oktober 2018 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modernmærkekræft. Medicinrådet besluttede dette, fordi der siden den seneste opdatering af RADS' behandlingsvejledning for dette terapiområde fra december 2016 er tilkommet et nyt behandlingsparadigme for adjuverende behandling af modernmærkekræft. Det er derfor nødvendigt at tage stilling til efterfølgende behandling ved tilbagefald. Derudover er lægemidlerne encorafenib i kombination med binimetinib anbefalet i februar 2019 til behandling af ikke-resektabel metastatisk modernmærkekræft med BRAF V600-mutation, og der er derfor mulighed for ligestilling af lægemidler.

Behandling af ikke-resektabel modernmærkekræft opdeles i første- og andenlinjebehandling. Da valget af andenlinjebehandling afhænger af, hvilke lægemidler der kan ligestilles i første linje, vil fagudvalget først udarbejde denne behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af ikke-resektabel modernmærkekræft og derefter udarbejde en behandlingsvejledning vedr. andenlinjebehandling.

## 3. Introduktion

### 3.1 Modernmærkekræft

Modernmærkekræft udvikles i pigmentproducerende celler (melanocytter) i modernmærker, på almindelig hud eller i skønhedspletter og er i Danmark den fjerde hyppigste kræftform hos kvinder og den femte hyppigste hos mænd. Ifølge årsrapporten fra Dansk Melanom Gruppe (DMG) blev der i 2019 registreret 3.032 nye tilfælde af invasiv modernmærkekræft i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 80 år, mens omkring 10 % af tilfældene ses hos yngre personer [1]. Modernmærkekræft kan optræde andre steder end i huden, såsom på slimhinder eller i øjet, og kan udvikle sig meget forskelligt. Hos flertallet af patienter er sygdommen lokaliseret, og kirurgisk behandling med fjernelse af det kræftramte hudområde er tilstrækkelig. Dog vil en række patienter til trods for operation og evt. adjuverende behandling udvikle metastatisk sygdom. Denne terapigennemgang fokuserer på behandling af modernmærkekræft i huden og fokuserer kun på behandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modernmærkekræft.

#### **Ikke-resektabel metastatisk modernmærkekræft**

Ved primær diagnose vurderes stadier af modernmærkekræft ud fra den internationalt anerkendte standardiserede Tumor, Node, Metastasis classification (TNM-klassifikationen). Tumorklassifikationen er baseret på en vurdering af den primære tumors tykkelse (T0-T4), samt i hvor høj grad tumoren har bredt sig til nærliggende lymfeknuder (N0-N3). Da TNM vurderes ved primær diagnose, er denne kun relevant for



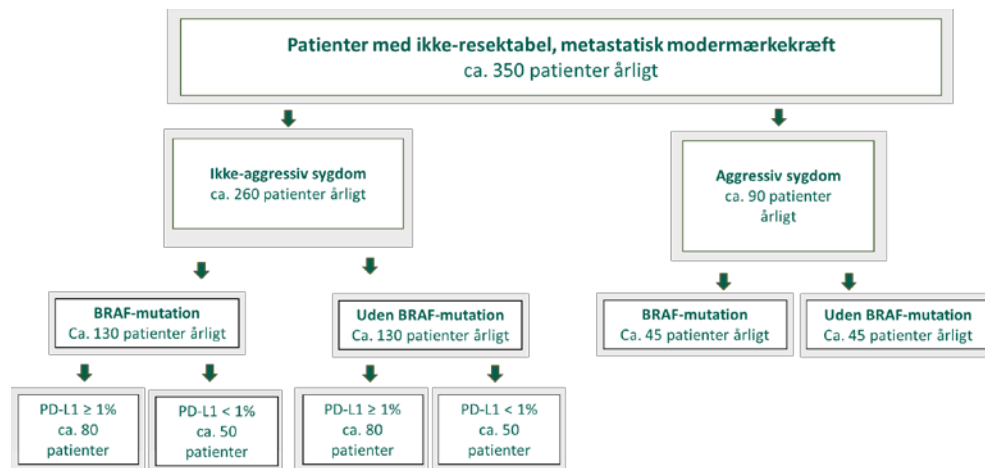
patienter, som ved diagnostetidspunktet får konstateret enten ikke-resektabel (stadium III) og/eller metastatisk (stadie IV) modermærkekræft. Stadium IV er defineret ved, at patienterne har spredning af modermærkekræft til andre organer (fjernmetastaser) eller ikke-regionale lymfeknuder [2,3].

Jf. en ny opgørelse fra Dansk Melanom Database (endnu ikke publiceret) diagnosticeres der i Danmark samlet set ca. 350 patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft om året, se figur 1. De fleste af disse patienter (ca. 90 %) har tidligere modtaget behandling med kirurgi for resektabel modermærkekræft – og evt. modtaget adjuverende behandling – og har efterfølgende fået tilbagefald med ikke-resektabel sygdom eller udviklet metastatisk sygdom.

De organer, sygdommen hyppigst metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men metastaser til knogler, knoglemarv, milt og andre organer, samt til muskler og bindevæv forekommer også. Forekomst af metastaser er generelt forbundet med en meget dårlig prognose. En dansk opgørelse fra 2012 viste, at patienter med stadie IV modermærkekræft havde en femårsoverlevelsesrate på ca. 13 % [4,5].

Fagudvalget forventer dog, at overlevelsen sidenhen er forbedret grundet nyere medicinske behandlingsmuligheder såsom immunterapi og targeteret behandling. F.eks. var 1-års overlevelsen forbedret fra 62 % i 2014 til 80 % i 2016, og median overlevelse for alle patienter diagnosticeret med metastatisk modermærkekræft i Danmark var forbedret fra 6,9 måneder i 2012 til 14,1 måneder i 2016 [6].

**Figur 1. Oversigt over patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk sygdom opdelt efter relevante sygdoms karakteristika**



Patienter med ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft opdeles alt efter, om de har aggressiv sygdom eller ej. Dertil afhænger behandlingsvalg af, om patienten har mutationer i B-Raf-proteinet (BRAF), samt om patientens tumor udtrykker programmed cell death protein ligand (PD-L1). I dansk klinisk praksis skelnes der mellem en PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$  (PD-L1 positiv) og  $< 1\%$  (PD-L1 negativ). Antallet af patienter, som er hhv. PD-L1-negative og -positive, stammer fra et internationalt studie [7]. Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen kvalificere dette estimat for danske patienter. Vedr. nuværende estimat fra danske kilder, se afsnit 3.1.2.

For at sikre et optimalt behandlingsvalg til den enkelte patient er det nødvendigt at definere undergrupper blandt patienter med ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft, baseret på om sygdommen optræder aggressivt eller ej. Derudover afhænger behandlingsvalget af, om patienten har mutationer i B-Raf-proteinet (BRAF), og om patientens tumor udtrykker programmed cell death protein ligand (PD-L1).





### 3.1.1 Aggressiv sygdom

Hos ca. 25 % af patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft er biologien af sygdommen så aggressiv, at en intensiv behandling er indiceret for at sikre patienterne den bedste chance for at respondere på behandlingen. Disse patienter kan på grund af sygdommens aggressivitet kun forventes at kunne gennemgå én enkelt behandlingslinje, og de vil ved svigt af den primære behandling ofte kun have mulighed for palliativ pleje efterfølgende. Behandlingen til denne gruppe skal derfor igangsættes hurtigst muligt for at sikre bedst mulig chance for sygdomskontrol og/eller akut lindring af de symptomer, som patienterne oplever på grund af metastaser. Man kan ikke entydigt definere begrebet "aggressiv sygdom" med objektive parametre alene. Dette er også beskrevet i en artikel, der har forsøgt at definere begrebet sygdomskinetik [8]. I dansk klinisk praksis indgår en række objektive parametre i den samlede lægelige vurdering for at identificere patienter med aggressiv sygdom:

- Højt niveau af laktatdehydrogenase (LDH, en blodprøvemærker)
- Lokalisation af metastaser, f.eks. tilstedeværelse af hjernemetastaser
- Hastig sygdomsprogression (klinisk vurdering)
- Stor tumorbyrde (ekstra- og intrakranielt).

Jf. nuværende dansk klinisk praksis foretages der en helhedsvurdering af patienterne før behandlingsopstart.

Det er således vigtigt, at man foruden ovenstående parametre foretager en samlet lægelig, klinisk vurdering. En patient med stor tumorbyrde kan godt have været syg længe og have en langsomt voksende tumor, som ikke skal behandles med intensiv behandling. Tilsvarende kan en patient, hvis metastaser påvises ved rutine PET/CT, vise sig at have en meget aggressiv voksende tumor, hvor hurtig behandling er afgørende. Følgende parametre indgår som baggrund for valg af behandlingsstrategi i dansk klinisk praksis:

- Mål med behandlingen (kurativt eller palliativt)
- Komorbiditet
- Patientpræferencer.

Der er for nyligt udgivet en konsensus-udtalelse fra European Society of Medical Oncology (ESMO) [9], som understøtter tilgangen med at identificere patienter med dårlig prognose, hvor særlige overvejelser i forbindelse med behandlingsvalg er nødvendige. Dog diskuteres en specifik afgrænsning af patientgruppen stadig [9].

Hvis en patient vurderes at have aggressiv sygdom, vil patienten vurderes som kandidat til behandling med enten ipilimumab/nivolumab eller BRAF/MEK-hæmmere (såfremt patienten er BRAF-muteret), da disse anses for at være de mest effektive behandlinger fremfor monoterapi med anti-PD-1-lægemidler. I RADS' behandlingsvejledning indgik lignende overvejelser ift. patienter med karakteristika på aggressiv sygdom, omend der primært blev fokuseret på patienter med symptomatiske hjernemetastaser eller højt LDH [10]. Fagudvalget vurderer, at der sidenhen er kommet mere klinisk viden ift. at definere aggressiv sygdom og behandlingsvalg i denne subgruppe af patienter.



Prognosen for patienter med aggressiv sygdom er væsentlig dårligere end prognosen for den samlede gruppe af patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft, se næste afsnit vedr. prognose i forbindelse med niveau af LDH og hjernemetastaser.

Der foreligger endnu ikke kliniske studier, som specifikt undersøger behandlingseffekt for gruppen af patienter med aggressiv sygdom, jf. ovenstående definition. På den baggrund gennemgås i det følgende hvert enkelt karakteristikum for aggressiv sygdom, og der gives en beskrivelse af fagudvalgets forventning om, hvordan databehandling vedr. patienter med aggressiv sygdom vil blive håndteret i behandlingsvejledningen.

### **LDH**

Laktatdehydrogenase (LDH) er den markør, der er bedst beskrevet og hyppigst benyttet til at identificere patienter med særlig dårlig prognose. Det menes, at LDH stiger grundet højere glykolyse forbundet med høj tumorbyrde, stor tumorbækst eller tumornekrose [11]. En metaanalyse viser, at patienter med højt LDH har dårligere samlet overlevelse og kortere progressionsfri overlevelse end patienter uden højt LDH [12]. Således er LDH en prognostisk markør, der vurderes på diagnosetidspunktet, og som monitoreres ved sygdomsprogression [2,3].

I randomiserede prospektive studier har der dog været benyttet forskellige definitioner for lavt og højt LDH-niveau. I RADS' behandlingsvejledning var højt niveau af LDH defineret som over to gange den øvre grænse for normalen [10]. I kliniske studier benyttes derimod overvejende en grænse defineret som LDH-niveau over den øvre grænse for normalen [11].

LDH er derfor en hyppigt benyttet stratifikationsvariabel i kliniske forsøg. Hvis der ikke er inkluderet patienter med stor tumorbyrde eller hjernemetastaser i de kliniske forsøg, vurderer fagudvalget, at subgruppen af patienter med højt LDH kan benyttes til at belyse behandlingseffekten for patienter med aggressiv sygdom. Fagudvalget vurderer, at det er mest hensigtsmæssigt at benytte den internationalt anerkendte grænse for LDH, dvs. højt LDH-niveau defineret som over den øvre grænse for normalen.

### **Hjernemetastaser**

Hjernemetastaser ses hos 25 % af patienterne med metastatisk modermærkekræft ved diagnosetidspunktet, mens helt op til 75 % udvikler hjernemetastaser i løbet af deres sygdomsforløb. Udviklingen af hjernemetastaser er associeret med en meget dårlig prognose med en median overlevelse på omkring 4 måneder [13]. Den dårlige prognose understøttes af, at op til 54 % af alle dødsfald blandt patienter med modermærkekræft skyldes tilstedeværelsen af symptomatiske hjernemetastaser. Andre metastaser i centralnervesystemet, f.eks. i rygmarven (medulla spinalis) eller i hjerne- og rygmarvshinderne (leptomeningeale metastaser), bør på grund af deres biologi og kliniske karakteristika betragtes som hjernemetastaser [14]. Patienter med asymptomatiske hjernemetastaser er også i stor risiko for at udvikle symptomer fra de cerebrale metastaser med en ofte betydelig forringelse af deres livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at både patienter med symptomatiske og asymptomatiske hjernemetastaser bør kategoriseres som havende aggressiv sygdom.

Patienter med asymptomatiske hjernemetastaser har kunnet indgå i de kliniske studier, og der vil ofte være stratificeret herfor. Patienter med symptomatiske hjernemetastaser



er dog som oftest ekskluderet fra kliniske studier af immunterapi på grund af deres dårlige prognose, og på den baggrund er effekten af immunterapi i denne population ukendt. Fagudvalget vurderer, at det derfor vil være muligt at finde data for patienter med asymptomatiske hjernemetastaser, og at responsen hos disse patienter kan benyttes til at indikere lægemidlers effekt for patienter med hjernemetastaser, uanset om de er symptomatiske eller ej.

### **Hastig sygdomsprogression**

Hastig sygdomsprogression nævnes ofte som en vigtig prognostisk faktor. Fagudvalget vurderer, at kliniske studier ikke har skelnet imellem patienter med hastig sygdomsprogression og mindre hastig sygdomsprogression. Patienter med aggressiv sygdom vil dog ofte have en af de faktorer, som er nævnt ovenfor, dvs. højt niveau af LDH, hjernemetastaser eller stor tumorbyrde.

### **Stor tumorbyrde**

I nyere studier er tumorbyrde undersøgt som prognostisk faktor, men ud fra forskellige definitioner af tumorbyrde. Særlige lokalisationer af metastaser med risiko for påvirkning af kritiske organer (f.eks. metastaser som medfører sammenpresning af rygmarven (epidural kompression i medulla spinalis)) kan indgå i vurdering af tumorbyrde. I et studie af BRAF-/MEK-hæmmere blev der skelnet mellem, om patienterne havde < 3 eller  $\geq 3$  metastatiske lokalisationer [15]. En undersøgelse af immunologisk respons af immunterapi definerede tumorbyrde som værende summen af længden af alle tumorer, der kunne måles [16]. Andre studier har i stedet benyttet LDH-niveauer som surrogatmarkør for tumorbyrde [3]. De mange forskellige definitioner reflekteres også i ESMOs konsensus guidelines, som konkluderer, at den manglende konsensus om definitionen af tumorbyrde betyder, at tumorbyrde ikke kan bruges som markør for valg af behandling [9]. Fagudvalget konkluderer derfor, at stor tumorbyrde er et brugbart karakteristikum, når den enkelte patients sygdom vurderes, men at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at benytte tumorbyrde til at afgrænse patientpopulationen i behandlingsvejledningen.

### **Tilgang til subgruppeanalyse for patienter med aggressiv sygdom i behandlingsvejledningen**

Fagudvalget vurderer, at en subgruppeanalyse, hvor der fokuseres på én af de ovennævnte karakteristika, som i dansk klinisk praksis medvirker til at identificere patienter med aggressiv sygdom, kan bruges som evidensgrundlag til at belyse behandlingseffekten for patienter med aggressiv sygdom. Baseret på ovennævnte gennemgang af de fire karakteristika vurderer fagudvalget, at det er mest sandsynligt, at der kan findes data for patienter med forhøjet LDH-niveau. Desuden er der også størst sandsynlighed for, at subgruppeanalyser for patienter med højt LDH-niveau vil være præspecificeret og derfor stratificeret for i randomiseringen i de kliniske studier. Hvis der ikke findes data for patienter med højt LDH, vil en alternativ mulighed være at benytte effektestimater for patienter med hjernemetastaser. For disse patienter skelnes der dog mellem, om hjernemetastaserne er symptomatiske eller asymptomatiske, og det vil primært være patienter med asymptomatiske hjernetumorer, der kan inkluderes i kliniske forsøg, da patienter med symptomatisk sygdom vil have for dårlig



helbredstilstand. Fagudvalget vurderer således, at der er større usikkerhed ift., om patienter med hjernemetastaser reflekterer de øvrige karakteristika for aggressiv sygdom (højt LDH, hastig sygdomsprogression og stor tumorbyrde).

### 3.1.2 Øvrige prognostiske markører

De resterende ca. 75 % af patienterne med ikke-resektabel og/eller metastatisk modernærkekræft har ingen af de ovennævnte karakteristika, hvorfor det vurderes, at de på tidspunktet for henvisning til onkologisk terapi har en relativt ikke-aggressiv form for metastatisk modernærkekræft. Da der som nævnt ovenfor endnu ikke er konsensus om definitionen af aggressiv sygdom, og der derfor ikke foreligger studier specifikt for denne patientgruppe, er det ligeledes ikke sandsynligt, at der foreligger studier, som undersøger effekten specifikt for patienter med ikke-aggressiv sygdom. Da fagudvalget ønsker at belyse effekten for lægemidler til hhv. patienter med og uden karakteristika for aggressiv sygdom, vil de kliniske spørgsmål blive opdelt efter disse parametre, omend der vil være specifikke overvejelser om, hvad der udgør det bedste datagrundlag. I forhold til datagrundlaget for patienter uden karakteristika for aggressiv sygdom, se afsnit 4.

Udover at bestemme, om patienterne har karakteristika for aggressiv sygdom, afhænger behandlingsvalget – både internationalt og i Danmark – af, om patienten har en BRAF-mutation. Dertil har det i dansk klinisk praksis været kutyme at opdele patienterne efter PD-L1-status, omend denne praksis ikke er internationalt anerkendt [9,17].

#### **BRAF-mutation**

BRAF-genet, der koder for B-Raf-proteinet, er en serin/threonin proteinkinase, der er involveret i at kontrollere cellevækst ved at aktivere mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen. Mutationer i dette gen er forbundet med øget celledeling og dermed tumorvækst. Mutationsundersøgelsen foretages enten på det primære melanom eller på en metastase, når patienten får sin første metastase [18]. Analysesvaret er ikke afhængigt af, om man analyserer på primærtumor eller på en metastase. Omkring 50 % af patienterne med kutan modernærkekræft har en BRAF-V600-mutation.

Patienter med BRAF-mutation har flere behandlingsmuligheder end patienter, der ikke har BRAF-mutation, da der findes en række lægemidler, der virker målrettet (targeteret) på mutationen. Behandlingsmulighederne er en selektiv hæmmer af RAF-kinase, der hæmmer den mitogenaktiverede proteinkinase.

Som beskrevet ovenfor vurderer fagudvalget, at det stadig er relevant at skelne imellem patienter med aggressiv sygdom baseret på BRAF-mutationsstatus.

#### **PD-L1**

Tumorceller kan undgå at blive angrebet af immunsystemet på flere måder. Det kan blandt andet være ved at udtrykke proteinet PD-L1 på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptorer kaldet programmed cell death protein (PD-1) på cytotoksiske T-cellers overflade, og derved kan kræftcellerne undgå angreb fra de cytotoksiske T-celler [19]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere



immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed inden for immunterapi kaldes "checkpoint-hæmning" (check-point inhibition). En tumor defineres i Danmark som PD-L1-positiv, når  $\geq 1\%$  af tumorcellerne er PD-L1-positive, og tilsvarende som PD-L1-negativ, når  $< 1\%$  af tumorcellerne er PD-L1-positive. Tærskelværdien på  $1\%$  er baseret på CheckMate 067-studiet, hvor effekten adskilte sig ved  $1\%$  PD-L1-ekspression [20]. I Danmark har RADS anbefalet forskellige immunterapi til behandling af hhv. PD-L1-positive og -negative patienter, se afsnit 3.2 vedr. immunterapi. I internationale retningslinjer benyttes PD-L1 dog ikke som en markør for behandlingsvalg ift. brug af immunterapi [17,21]. Eksampleringen af PD-L1 på melanomcellerne kan ændres over tid, hvorfor analysen bør foretages på metastatisk væv, der er biopteret/fjernet højst tre måneder før opstart af systemisk behandling. Fagudvalget understreger, at der trods standardisering af testen på tværs af regioner i Danmark stadig er meget stor usikkerhed forbundet med analysen. Dansk Melanom Databases (DAMMED) årsrapport for 2019 beskriver, at  $65\%$  af tilfældene er PD-L1-negative, men med store regionale variationer (PD-L1-negative: fra  $59,3\%$  i Region Hovedstaden/Sjælland til  $81,3\%$  i Region Syddanmark) [22] og med store forskelle fra tidligere rapporterede data fra internationale forsøg ( $41,2\%$  PD-L1-negative i studie CheckMate 067) [23]. Dermed er styrken af PD-L1 som markør for behandlingsvalg ikke på højde med undersøgelser af BRAF-mutation. Der er et igangværende projekt (under NordiQC) om kvalitetssikring, hvor det undersøges, om central vurdering af PD-L1-testen kan resultere i mindre regionale forskelle på tværs af de 6 patologi-afdelinger i Danmark. Fagudvalget understreger, at PD-L1-ekspression ikke er en afgørende prognostisk markør for patienter med aggressiv sygdom. Årsagen hertil er, at karakteristika forbundet med aggressiv sygdom er så betydende for patienternes almene status og prognose. Derfor vil de kliniske spørgsmål for patienter med aggressiv sygdom ikke være opdelt baseret på PD-L1-status.

#### *Definition af behandlingslinjer*

Nogle lægemidler såsom nivolumab, pembrolizumab og dabrafenib plus trametinib benyttes både som adjuverende behandling og til behandling af metastatisk modermærkekræft (se tabel 3.1). Det har derfor betydning for behandlingsvalget af metastaserende modermærkekræft, om patienten tidligere har modtaget adjuverende medicinsk behandling. Hvis en patient har modtaget adjuverende behandling, skelner fagudvalget imellem, hvornår tilbagefaldet sker, da patienter med tidligt tilbagefald med stor sandsynlighed har udviklet primær resistens. Det har desuden betydning, om patientens tilbagefald er resektabelt eller ikke-resektabelt og/eller metastatisk.

Der er endnu ikke klart definerede internationale retningslinjer for, hvordan patienter, som er progredieret *under* eller *efter* adjuverende behandling, skal behandles for metastatisk sygdom. Fagudvalget forventer at arbejde ud fra følgende tilgang:

Patienter, der får tilbagefald *efter* afsluttet adjuverende behandling (dvs. mere end 6 måneder efter endt adjuverende behandling), og som ikke kan behandles kirurgisk, betragtes af fagudvalget som behandlingsnaive (ikke modtaget behandling tidligere) ift. metastatisk sygdom og kan modtage førstelinjebehandling af metastatisk sygdom.



Patienter, der får tilbagefald *under eller kort tid efter* adjuverende behandling (dvs. under eller mindre end 6 måneder efter endt adjuverende behandling), og som ikke kan behandles kirurgisk, vil modtage andenlinjebehandling af metastatisk sygdom. Disse patienter bør altså ikke modtage lægemidler af samme klasse i næste behandlingslinje, som de modtog som adjuverende behandling. Metastatisk behandling i anden linje vil ikke blive inkluderet i denne protokol eller dertilhørende behandlingsvejledning.

Ovenstående tilgang understøttes af ESMO konsensus-udtalelse [9].

## 3.2 Behandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft

Det primære formål med behandlingen er at kurere patienterne for deres sygdom. Grundet de seneste års forbedring af behandlingen vurderes det nu, at op mod 50 % af patienterne med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft kan blive langtidsoverlevende [21]. De sekundære formål med behandlingen for de patienter, som ikke kan kureres, er at forlænge patienternes liv uden at påføre markant flere bivirkninger, at symptomlindre og om muligt at forbedre patienternes livskvalitet.

I behandlingen af ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft anvendes både immunterapi (PD1-hæmmere og CTLA4-antistof) og proteinkinase-hæmmere (BRAF- og MEK-hæmmere).

### *Immunterapi*

Den foretrukne standardbehandling i Danmark af patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft er immunterapi for de fleste subgrupper af patienter [10]. Immunterapi foretrækkes, fordi der er dokumenteret en langtidseffekt af disse. Tumorrespons opnået ved kombinationsbehandling med BRAF-hæmmere og MEK-hæmmere er typisk hurtigere indsættende, men også af kortere varighed [24,25]. Dertil opnår en subgruppe af patienterne, som er behandlet med disse stoffer, også langtidseffekt af behandlingen [26]. RADS har anbefalet forskellige immunterapi-behandlinger til patienter, som er hhv. PD-L1-positive og -negative, f.eks. har RADS kun anbefalet ipilimumab/nivolumab-kombinationen til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % [10]. Fagudvalget understreger, at karakteristika for sygdomsaggressivitet (se afsnit 3.1.1 vedr. karakteristika for aggressiv sygdom) også bør tages i betragtning. I internationale retningslinjer benyttes PD-L1 dog ikke som en markør for behandlingsvalg ift. brug af immunterapi [17,21]. Den første immunterapi, som blev markedsført til ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft, var ipilimumab monoterapi. Denne behandling benyttes dog ikke længere i dansk klinisk praksis som førstelinjebehandling, efter at nivolumab, pembrolizumab og ipilimumab/nivolumab-kombinationen blev godkendt som førstelinjebehandling af patientgruppen. Det skyldes, at der er tydelig evidens for, at ipilimumab er mindre effektiv og samtidig mere toksisk sammenlignet med de øvrige behandlingsmuligheder [9,27]. Ipilimumab monoterapi vil derfor ikke indgå som en intervention i behandlingsvejledningen (men vil potentielt fremgå i analyserne for at tillade indirekte sammenligninger af de øvrige behandlingsmuligheder). Se afsnit 5.3 for overvejelser vedr. hhv. vægtbaseret og fast dosis af immunterapi.



### *BRAF-/MEK-hæmmere*

Selvom den foretrukne førstelinjebehandling i dansk klinisk praksis er behandling med immunterapi, tages der også højde for patienternes BRAF-status, da patienter med BRAF-mutation har flere behandlingsmuligheder grundet BRAF-/MEK-hæmmere. Jf. EMA-indikationerne kan BRAF-hæmmere gives som monoterapi eller i kombination med en MEK-hæmmer, se tabel 3.1. I dansk klinisk praksis kombineres en BRAF-hæmmer altid med en MEK-hæmmer. Dette skyldes, at der er tydelig evidens for, at BRAF-hæmmere som monoterapi er inferiøre sammenlignet med kombination med en MEK-hæmmer [28–30]. Derfor vil monoterapi med BRAF-hæmmere ikke indgå i behandlingsvejledningen (de kan dog benyttes i metaanalyser for at tillade indirekte sammenligninger af de øvrige interventioner).

## 3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af tabel 3.1.

**Tabel 3.1. Overblik over EMA-godkendte lægemidler til ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft**

ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	Monoterapi/ kombinationsterapi	Administration og dosering , jf. SpC	Virkningsmekanisme
<b>Immunterapi</b>				
L01XC11*	Ipilimumab (Yervoy)	Monoterapi	3 mg/kg over 90 minutter hver tredje uge, i alt 4 doser, IV	Monoklonalt antistof, CTLA4-antistof
L01XC17	Nivolumab (Opdivo)	Monoterapi	240 mg over 30 minutter hver anden uge <i>eller</i> 480 mg over 60 minutter hver fjerde uge, IV	Monoklonalt antistof, PD-1-hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	Monoterapi/ kombinationsterapi	Administration og dosering , jf. SpC	Virkningsmekanisme
L01XC11/ L01XC17	Ipilimumab + nivolumab (Yervoy/Opdivo)	Kombinationsterapi	<u>Ipilimumab</u> 3 mg/kg over 90 minutter hver tredje uge, i alt 4 doser, IV  <u>Nivolumab</u> Initialt 1 mg/kg over 30 minutter hver tredje uge. De første 4 doser gives i kombination med ipilimumab 3 mg/kg. Herefter gives nivolumab 3 mg/kg hver tredje uge <sup>^</sup> , IV	Monoklonalt antistof, CTLA4-antistof + PD-1- hæmmer
L01XC18	Pembrolizumab (Keytruda)	Monoterapi	200 mg over 30 minutter hver tredje uge eller 400 mg hvert sjette uge <sup>^^</sup> , IV	Monoklonalt antistof, PD-1-hæmmer
<b>BRAF- og MEK- hæmmere**</b>				
L01XE15	Vemurafenib (Zelboraf)	Kombinationsterapi	960 mg 2 gange dagligt, oralt	BRAF-hæmmer
L01XE38	Cobimetinib (Cotellic)		60 mg 1 gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause i en 28- dages cyklus, oralt	MEK-hæmmer
L01XE23	Dabrafenib (Tafinlar)	Kombinationsterapi	150 mg 2 gange dagligt, oralt	BRAF-hæmmer
L01XE25	Trametinib (Mekinist)		2 mg 1 gang dagligt, oralt	MEK-hæmmer
L01XE46	Encorafenib (Braftovi)	Kombinationsterapi	450 mg 1 gang dagligt	BRAF-hæmmer
L01XE41	Binimetinib (Mektovi)		Binimetinib 45 mg 2 gange dagligt	MEK-hæmmer

\*Ipilimumab har indikation som monoterapi, men da denne i RADS' behandlingsvejledning blev vurderet som inferiør ift. øvrige behandlingsvejledninger, indgår ipilimumab monoterapi ikke som intervention i de kliniske spørgsmål. \*\*BRAF-hæmmerne er godkendt af EMA som monoterapi og i kombination med en MEK-hæmmer, men bliver i dansk klinisk praksis kun anvendt i kombination med MEK-hæmmere. <sup>^</sup>Nivolumab kan efter de første 4 doseringer også administreres som 240 mg hver anden uge eller 480 mg hver fjerde uge. <sup>^^</sup>Den anbefalede dosis af pembrolizumab monoterapi til patienter med ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft er 200 mg over 30 minutter hver tredje uge eller 400 mg hvert sjette uge, men pembrolizumab kan også gives 2 mg/kg hver tredje uge.





Ipilimumab monoterapi vil ikke indgå som en intervention i behandlingsvejledningen, da den anses som værende inferior sammenlignet med de øvrige interventioner (se afsnit 3.2).

Ipilimumab/nivolumab-kombinationen var i RADS' behandlingsvejledning [27] kun anbefalet til patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men fagudvalget vurderer, at det også er relevant at undersøge effekten af kombination til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq$  1 %.

Ipilimumabs virkningsmekanisme adskiller sig fra de øvrige immunterapier ved at være et antistof målrettet CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). CTLA-4 er hovedsageligt udtrykt på aktiverede T-celler, og interaktion mellem CTLA-4 og antigenpræsenterende celler fører til hæmning af T-cellerne. CTLA-4 anses ikke som en prognostisk markør.

## 4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

### 4.1 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål er fordelt på følgende populationer (se figur 1):

- Patienter med ikke-resektabel, metastatisk modermærkekræft, uden karakteristika for aggressiv sygdom.
- Patienter med ikke-resektabel, metastatisk modermærkekræft, med aggressiv sygdom (se afsnit 3.1.1).

For patienter, som *ikke* har karakteristika for aggressiv sygdom, er populationen delt yderligere op på (se figur 1):

- om patienten har BRAF-mutation eller ej.
- patientens niveau af PD-L1-ekspression: PD-L1-ekspression er < 1 % (negativ) eller  $\geq$  1 % (positiv), se afsnit 3.1.2.

For patienter, som har aggressiv sygdom, er populationen delt yderligere op på (se figur 1):

- om patienten har BRAF-mutation eller ej.



Fagudvalget ønsker at belyse effekten af lægemidlerne specifikt for hhv. patienter med og uden karakteristika for aggressiv sygdom. Dette vil være muligt ved f.eks. at benytte effektestimater for patienter med henholdsvis højt eller normalt LDH-niveau, da dette afspejler patienter med hhv. aggressiv og ikke-aggressiv sygdom, se afsnit 3.1.1. Hvis fagudvalget vurderer, at det ikke er muligt at finde et solidt datagrundlag for patienter uden karakteristika for aggressiv sygdom, vil fagudvalget i stedet overveje at benytte effektestimater for ITT-populationen af patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft. Fagudvalget ønsker at understrege, at kommende anbefalinger i lægemiddelrekommandationen vil være opdelt efter, om patienterne har karakteristika for aggressiv sygdom eller ej.

Nedenfor beskrives derfor 6 kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1-negative tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?
2. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1-positive tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?
3. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1-negative tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?
4. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1-positive tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?
5. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom uden BRAF-mutation?
6. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom med BRAF-mutation?

#### **4.1.1 Klinisk spørgsmål 1**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1-negative tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?*



#### *Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1 < 1 %, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom.

#### *Interventioner*

- Nivolumab
- Nivolumab/ipilimumab
- Pembrolizumab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

#### *Komparator*

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

#### *Effekt mål*

Se afsnit 4.2.

### **4.1.2 Klinisk spørgsmål 2**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1-positive tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?*

#### *Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft uden BRAF-mutation og PD-L1  $\geq$  1 %, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom.

#### *Interventioner*

- Nivolumab
- Nivolumab/ipilimumab
- Pembrolizumab.

#### *Effekt mål*

Se afsnit 4.2.

### **4.1.3 Klinisk spørgsmål 3**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1-negative tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?*

#### *Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1 < 1 %, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom.

#### *Interventioner*

- Dabrafenib/trametinib
- Encorafenib/binimetinib



- Vemurafenib/cobimetinib
- Nivolumab
- Ipilimumab/nivolumab
- Pembrolizumab.

*Effektmål*

Se afsnit 4.2.

#### **4.1.4 Klinisk spørgsmål 4**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1-positive tumorer, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom?*

*Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med BRAF-mutation og PD-L1  $\geq 1$  %, som ikke har karakteristika for aggressiv sygdom.

*Interventioner*

- Dabrafenib/trametinib
- Encorafenib/binimetinib
- Vemurafenib/cobimetinib
- Nivolumab
- Ipilimumab/nivolumab
- Pembrolizumab.

*Effektmål*

Se afsnit 4.2.

#### **4.1.5 Klinisk spørgsmål 5**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom uden BRAF-mutation?*

*Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom uden BRAF-mutation.

*Interventioner*

- Nivolumab
- Ipilimumab/nivolumab
- Pembrolizumab.

*Effektmål*

Se afsnit 4.2.



#### **4.1.6 Klinisk spørgsmål 6**

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom med BRAF-mutation?*

##### *Population*

Patienter med ikke-resektabel og/eller metastaserende modermærkekræft med aggressiv sygdom med BRAF-mutation.

##### *Interventioner*

- Dabrafenib/trametinib
- Encorafenib/binimetinib
- Vemurafenib/cobimetinib
- Nivolumab
- Ipilimumab/nivolumab
- Pembrolizumab.

##### *Effektmål*

Se afsnit 4.2.

## **4.2 Valg af effektmål**

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i tabel 4.1.

### **4.2.1 Effektmål vedr. klinisk spørgsmål 1-4 (patienter uden karakteristika for aggressiv sygdom)**



**Tabel 4.1. Effektmål, patienter uden karakteristika for aggressiv sygdom.** For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	OS-rate ved 3 år	5 %-point
		Median OS	5 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	PFS-rate ved 3 år	5 %-point
		Median PFS	3 måneder
Bivirkninger	Vigtige	Andel patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang	-
Livskvalitet	Kritisk	Ændring over tid i livskvalitetsspørgeskemaer (EORTC-QLQ-C30 eller EQ-5D)	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer, beskrevet nedenfor

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.



#### 4.2.2 Effektmål vedr. klinisk spørgsmål 5-6 (patienter med aggressiv sygdom)

**Tabel 4.2. Effektmål, patienter med aggressiv sygdom.** For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	OS-rate ved 3 år	5 %-point
		Median OS	3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	PFS-rate ved 3 år	5 %-point
		Median PFS	3 måneder
Bivirkninger	Vigtige	Andel af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang	-
Livskvalitet	Kritisk	Ændring over tid i livskvalitetsspørgeskemaer. (EORTC-QLQ-C30 eller EQ-5D)	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer, beskrevet nedenfor

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

#### 4.2.3 Kritiske effektmål

##### *Overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse betragtes som højeste standard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag. OS vægtes som kritisk effektmål, også i førstelinjebehandling, omend fagudvalget er opmærksom på, at mange studier benytter crossover efter progression. Fagudvalget ønsker, at effektmålet undersøges på to deleffektmål: 1) overlevelseshraten for at belyse, hvor mange patienter der bliver langtidsoverlevende 2) median overlevelse. Fagudvalget vægter raten tungest, da det primære



behandlingsformål er at sikre langtidsoverlevelse. Fagudvalget anser median overlevelse som en supplerende information.

Som nævnt i afsnit 3.2 er overlevelseshastighederne forbedret væsentligt de seneste år grundet nye behandlingsmuligheder såsom BRAF-/MEK-hæmmere og immunterapi. 1-års overlevelsen for patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft var således ca. 80 % i 2016 [5]. Median overlevelse var i 2014 18,8 måneder [5]. For patienter med aggressiv sygdom er prognosen væsentligt dårligere, f.eks. er udvikling af hjernemetastaser associeret med en median overlevelse på 6,9 måneder [5].

Fagudvalget vil vurdere, hvor mange patienter som bliver langtidsoverlevende vha. overlevelseshastigheden ved 3 år. Omvendt prognoserne er væsentligt forskellige for patienter med aggressiv sygdom og for patienter, der ikke har karakteristika for aggressiv sygdom, vurderer fagudvalget, at 3 år er relevant for begge patientgrupper ift. langtidsoverlevende, da dette ligger betydeligt efter medianen for begge grupper. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i OS-rate ved 3 år mellem grupperne er den mindste kliniske relevante forskel. Ovenstående definition af MRKF for median OS og OS-raten (samt vurdering af raten ved 3 år) er i overensstemmelse med ESMOs guideline vedr. Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) 1.1, som definerer en forskel på 5 %-point ift. overlevelseshastigheden ved 3 år som relevant for behandlinger med kurativt potentiale [27]. ESMO MCBS 1.0 har defineret en forskel i median overlevelse på 3 måneder som relevant for sygdomme med en forventet median overlevelse under 12 måneder (hvilket er forventeligt ved aggressiv sygdom). For sygdom med en forventet median overlevelse over 12 måneder har ESMO MCBS defineret en klinisk relevant forskel i median overlevelse til > 5 måneder [28]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 5 måneder i median overlevelse for patienter, der ikke har karakteristika for aggressiv sygdom, og en forskel på 3 måneder i median overlevelse for patienter med aggressiv sygdom er de mindste klinisk relevante forskelle.

#### *Progressionsfri overlevelse*

PFS defineres som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v 1.1 [32] eller dødsfald. PFS vægtes (ligesom OS) som kritisk effektmål, da der er tale om førstelinjebehandling. Mange studier benytter overkrydsning efter progression, hvilket har betydning for effekten i relation til samlet overlevelse, da denne inkluderer effekten af førstelinjebehandling og effekten af senere linjer. PFS derimod er kun betegnende for effekten af førstelinjebehandling.

Fagudvalget ønsker, at PFS opgøres som to deleffektmål: 1) PFS-raten for at belyse, hvor mange patienter der bliver helbredt af behandling 2) median PFS for at belyse effekten for en større andel af patienter samt de patienter, som ikke opnår helbredelse. Fagudvalget vægter raten tungest, da det primære behandlingsformål er at helbrede patienterne. Fagudvalget anser median PFS som supplerende information. Median PFS for patienter med metastatisk modermærkekræft som modtager enkeltstof-immunterapi er mellem 2,9 og 6,9 måneder. De foreløbige resultater for median PFS for patienter, der modtager nivolumab/ipilimumab-kombinationsbehandling indikerer, at median PFS forlænges væsentligt – op til 11,5 måneder – hvilket også reflekterer, at en





betydelig andel patienter nu kan kureres (omend disse resultater ikke opnåede statistisk signifikans, vurderer fagudvalget, at de giver det bedste estimat for patienternes forventede PFS) [7].

Fagudvalget vurderer, at PFS-raten skal undersøges ved 3 år for begge patientgrupper. På trods af at prognoserne er væsentligt forskellige for patientgrupperne, vurderer fagudvalget, at 3 år er relevant ift., om patienterne opnår helbredelse, da 3 år ligger betydeligt efter medianen for begge grupper. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til en forskel på 5 %-point i PFS-rate ved 3 år mellem grupperne.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 måneder i median PFS for begge patientgrupper er den mindste klinisk relevante forskel.

ESMO MCBS 1.0 har defineret en forskel i median PFS på 3 måneder som relevant for sygdomme med forventet median PFS over 6 måneder [27].

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at effekten af lægemidler på effektmålet *livskvalitet* kun kan analyseres i blindede randomiserede kliniske studier. 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) [33]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala 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  $\geq 5$  point [34].

EQ-5D-spørgeskemaet er et valideret 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 [35]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D visuel analog skala mellem interventionerne som klinisk relevant [35,36].

#### **4.2.4 Vigtige effektmål**

##### *Bivirkninger*

Fagudvalget finder det relevant at belyse uønskede hændelser (adverse events (AE's)) grad 3-4. Uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang.



#### **Uønskede hændelser grad 3-4 (adverse events (AE's))**

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 eller 5.0 [37], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point mellem grupperne. Baggrunden for denne MKRF er en klinisk vurdering baseret på, at det nu er muligt at kurere flere patienter grundet nyere behandling, hvorfor det vurderes acceptabelt, at patienterne oplever flere bivirkninger.

#### **Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med lægemidlerne med henblik på at vurdere typer af bivirkninger, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget ønsker at belyse antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger.

### **4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler**

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

#### **4.3.1 Patientværdier og præferencer**

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

## **5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen**

### **5.1 Monitorering af effekt**

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.



## 5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

## 5.3 Dosering af immunterapi

EMAs anbefalede dosering af immunterapi til patienter med ikke-resektabel modermærkekræft er (som nævnt i afsnit 3.3.), jf. SpC'et:

- Pembrolizumab monoterapi, 200 mg hver tredje uge eller 400 mg hver sjette uge over 30 minutter.
- Nivolumab monoterapi, 240 mg over 30 minutter hver anden uge eller 480 mg over 60 minutter hver fjerde uge.
- Nivolumab (i kombination med ipilimumab), initielt 1 mg/kg hver tredje uge. De første 4 doser gives i kombination med ipilimumab 3 mg/kg. Herefter gives nivolumab som fast dosis, enten 240 mg hver anden uge eller 480 mg hver fjerde uge.

Derimod er der i EPAR nævnt følgende:

- Pembrolizumab monoterapi, 2 mg/kg hver tredje uge.
- Nivolumab monoterapi, 3 mg/kg hver anden uge.
- Nivolumab (i kombination med ipilimumab), initielt 1 mg/kg hver tredje uge. De første 4 doser gives i kombination med ipilimumab 3 mg/kg. Herefter gives nivolumab som fast dosis, 3 mg/kg hver anden uge.

Fagudvalget tog i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. adjuverende behandling af modermærkekræft stilling til, om effekten af vægtbaseret og fast dosering af hver enkelt immunterapi kunne ligestilles. Fagudvalget forventer generelt, at den gennemgang også er relevant og gældende for behandling af patienter med ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft. Fagudvalget vil dog i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. behandling af ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft gennemgå, om der er andre betragtninger, der bør tages med i overvejslen. F.eks. om der bruges samme tilgang på tværs af regionerne. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt med en ensrettet tilgang i alle regioner.

# 6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.



## 7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører immunterapi og BRAF-/MEK-hæmmere til behandling af ikke-resektabel metastatisk modermærkekræft fra internationale organisationer såsom ASCO og ESMO samt nationale retningslinjer fra Dansk Melanom Gruppe. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer indgå. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at der løbende er opdateringer ift. opdeling af patientgrupper, hvorfor der kan forventes at være forskel på PICO i de foreliggende retningslinjer.

Medicinrådet vil foretage en systematisk søgning efter retningslinjer. Litteratursøgningen vil være en iterativ proces, hvor Medicinrådet først afsøger området efter eksisterende retningslinjer, dernæst systematiske reviews (som regel metaanalyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCTs)) og efterfølgende primærlitteratur.

Medicinrådet søger efter kliniske retningslinjer på engelsk og nordiske sprog følgende steder:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane library HTA.

Hvis Medicinrådet finder en eller flere kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, vil Medicinrådet benytte denne/disse. Søgningen efter relevante kliniske retningslinjer er afgrænset til inklusion af litteratur fem år tilbage.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.



	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne, se tabel 3.1. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data<sup>1</sup>. Medicinerådet kan overveje at inddrage disse data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier.

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm studier (hvis der foreligger komparative studier, som kan benyttes som datagrundlag).

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#).



To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

## 8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere de udvalgte kliniske retningslinjers kvalitet vha. AGREE II. Tilsvarende vil to personer uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINEMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende metaanalyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

## 9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



## 10. Referencer

1. Database DM, Kvalitetsudviklingsprogram RK. Dansk Melanom Database ( DMD ) Årsrapport 2018 For opgørelsesperioden. 2019;(december 2018):1–79.
2. Tnm-klassifikation K, Tnm-klassifikation P, Tnm-kategori IT, Canceroverv F, Gruppe DM, Multidisciplin DD, et al. Tumor klassifikation i henhold til UICCs / AJCCs TNM-klassifikation ,. 2017;(december):1–8.
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).
4. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol* [internet]. 2016;8:543–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822097>
5. Donia M, Ellebaek E, Øllegaard TH, Duval L, Aaby JB, Hoejberg L, et al. The real-world impact of modern treatments on the survival of patients with metastatic melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;108:25–32.
6. Donia M, Hansen SW, Svane IM. Real-world evidence to guide healthcare policies in oncology. *Oncotarget.* 2019;10(44):4513–5.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34.
8. Grob JJ, Long G V., Schadendorf D, Flaherty K. Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: A call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(13):e522–6. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00003-0)
9. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;xxx(xxx).
10. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9.
11. Van Wilpe S, Koornstra R, Den Brok M, De Groot JW, Blank C, De Vries J, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity. *Oncoimmunology.* 2020;9(1).
12. Petrelli F, Ardito R, Merelli B, Lonati V, Cabiddu M, Seghezzi S, et al. Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019;29(1):1–12.
13. Long G V., Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672–81.
14. Glitza IC, Smalley KSM, Brastianos PK, Davies MA, McCutcheon I, Liu JKC, et al. Leptomeningeal disease in melanoma patients: An update to treatment, challenges, and future directions. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33(4):527–41.
15. Long G V., Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):871–8.
16. Alexander C. Huang. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2017;



17. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;(2):JCO.20.00198.
18. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
19. 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;NEJMoa1709030.
20. Hodi FS. Supplementary appendix Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4 year follow-up. 2018;2045(CheckMate 067).
21. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30(12):1884–901. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
22. Svane IM, Bastholt L, Schmidt H, Ellebaek E, Køhler UH, Klausen TW. Danish Melanoma Group Oncology Report on the Treatment of Danish Patients with Metastatic Melanoma 2019. 2020;
23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;
24. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Becker JC, Flaherty KT, Grob JJ, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;130:126–38.
25. Long G V., Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):667–73.
26. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;NEJMoa1904059.
27. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4245/behandlingsvejledning-for-metastaserende-malignt-melanom.pdf>
28. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315–27.
29. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–76.
30. Long G V., Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2017;JCO.2017.74.102.
31. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials Keith. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;367(18):1694–703. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020132>
32. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical





- benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* [internet]. 2015;26(8):1547–73. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>
33. 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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
  34. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
  35. 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.
  36. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
  37. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.



# 11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/ § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Marco Donia Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
Har ikke specialet	Region Sjælland
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Deltager ikke	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet