

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	27. juni 2019
Dokumentnummer	52088
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 27. juni 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Modermærkekræft.....	4
3.2	Behandling af modermærkekræft.....	5
3.3	Lægemidler.....	6
4	Kliniske spørgsmål.....	7
5	Beskrivelse af de valgte effektmål.....	10
6	Andre overvejelser.....	12
	Patienters værdier og præferencer.....	12
	Opstart, skift og seponering af behandling.....	12
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	13
a.	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
b.	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	13
c.	Udvælgelse af litteratur.....	13
8	Kvalitetsvurdering.....	13
9	Databehandling og analyse.....	13
10	Referencer.....	16
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	18
12	Versionslog.....	20

1 Forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
CI:	Konfidensinterval
CLND:	<i>Complete lymph node dissections</i>
DMFS:	<i>Distant metastasis-free survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (System til vurdering af evidens)</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>
PRO:	<i>Patient reported outcomes</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	<i>Randomized clinical trials</i>
RFS:	<i>Recurrence free survival</i>
RR:	Relativ risiko
SN:	<i>Sentinel node</i>

2 Formål

Medicinrådet ønsker i denne regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for om der er klinisk betydnende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- Siden den seneste opdatering af RADS' behandlingsvejledning for terapiområdet modermærkekræft fra december 2016 er der tilkommet et nyt behandlingsparadigme med adjuverende behandling. Nivolumab, dabrafenib i kombination med trametinib samt pembrolizumab er anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet i hhv. november og december 2018 samt marts 2019.

3 Baggrund

3.1 Modermærkekræft

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 Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2018 registreret 3.015 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1]. Modermærker kan optræde andre steder end i huden, men terapigennemgangen fokuserer på behandling af kutan modermærkekræft.

Stadieinddeling

Patienter med komplet resekeret American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadium III- og IV-sygdom, er kandidater til adjuverende medicinsk behandling.

Prognose

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [2].

Internationale tal for 5 års- og 10 årsoverlevelsen er for hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 % [3].

Kandidater til adjuverende behandling

Patienter, der er opereret for stadium III-modermærkekræft, 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 (forebyggende behandling mod tilbagefald). Udover stadie har tumortykkelse og ulceration (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III- og 31 patienter med resektabel stadium IV-modermærkekræft [1,8]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 260 nydiagnosticerede patienter pr. år. Dertil kommer patienter, som på diagnosetidspunktet ikke var kandidater til adjuverende behandling, men som recidiverer i opfølgingsforløbet og som kan opereres radikalt. Skønsmæssig er dette cirka 100 patienter årligt. Det vil sige i alt omkring 360 patienter årligt vil blive tilbudt samtale om muligheden for adjuverende behandling. Fagudvalget vurderer, at en del af disse patienter enten vil frasige sig behandling eller ikke opstartes i adjuverende behandling.

3.2 Behandling af modermærkekræft

Den primære behandling af lokaliseret sygdom er operation.

Behandlingsmulighederne for adjuverende behandling af komplet resektabel modermærkekræft i Danmark har indtil november 2018 været ”*watch and wait*” efter kirurgisk behandling, og der eksisterer derfor ingen behandlingsvejledning for adjuverende behandling. Komplet resektion defineres ved, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN-biopsi og/eller ved excision af klinisk erkendelige metastaser.

Målrettet behandling af modermærkekræft ud fra tumorkarakteristika:

BRAF-mutation

Patienter med denne mutation har flere behandlingsmuligheder med en række lægemidler, der virker målrettet (targeteret) på mutationen sammenlignet med patienter, der ikke har denne mutation. Omkring 50 % af patienter med kutant modermærkekræft har en BRAF V600-mutation. BRAF-genet koder for B-Raf-proteinet, som er en serin/threonin proteinkinase, der aktiverer mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen. Mutationen er forbundet med øget celledeling og dermed tumurvækst. Mutationsundersøgelsen foretages enten på det primære melanom eller på en metastase, når patienten får sin første metastase [6].

PD-L1

Melanomceller kan undgå et immuncelleangreb på flere måder, bl.a. ved at udtrykke proteiner på overfladen (PD-L1), som stimulerer receptorer (bremser) på cytotoxiske T-cellers overflade (programmed cell death protein (PD-1)) og dermed undgå T-cellernes angreb [9]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller. Denne behandlingsmodalitet indenfor immunterapi kaldes ”check-point inhibition”.

På nuværende tidspunkt er tre lægemidler godkendt af EMA og anbefalet af Medicinrådet til denne indikation: PD-1-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab, samt BRAF-hæmmeren dabrafenib i kombination med MEK-hæmmeren trametinib. Sidstnævnte er anbefalet af Medicinrådet til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi. PD-1 hæmmerne kan gives i forskellige doseringsregimer.

For nuværende er den foretrukne adjuverende standardbehandling i Danmark af patienter med komplet resekeret modermærkekræft, uanset BRAF V600-mutationsstatus, immunterapi i form af checkpoint-hæmmere. Checkpoint-hæmmere foretrækkes, fordi der er dokumenteret en langtidseffekt til metastatisk sygdom med disse, som endnu ikke er påvist ved kombinationsbehandling med BRAF-kinasehæmmer og MEK-hæmmer. Dette afspejles også i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber [9]. Behandlingssigtet er forebyggelse mod tilbagefald. Fagudvalget bemærker, at der endnu ikke er klart definerede internationale retningslinjer for efterfølgende behandling, da adjuverende behandling af modermærkekræft er nyt. Dette vurderes ved behandlingsvejledningen for behandling af ikke-resektabel metastatisk sygdom. Man anvender ikke sekventiel behandling, dvs. behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme, ved sygdomstilbagefald under adjuverende behandling.

Mens den adjuverende terapi foregår, følges patienten rutinemæssigt med PET-CT hver 3. måned. Scanningerne ligger ved opstart af behandling samt i alt tre gange i behandlingsperioden, på 1 år, med mindre behandlingen må afbrydes pga. bivirkninger. Efter endt forløb i adjuverende terapi overgår patienten til vanlig kontrol (opfølgingsprogram for højrisiko patienter), hvilket er en klinisk kontrol hver 3. måned i år 2 og en rutinemæssig PET-CT-skanning 24 og 36 måneder efter primærbehandlingen. Endvidere ultralydsskannes den region, hvori der er fundet positiv sentinel node, og det sker samtidig med klinisk kontrol og på tidspunkter, hvor der ikke samtidig foretages PET-CT-skanning (dvs. efter 15, 18, 21, 30, 42, 48, 54 og 60 måneder).

3.3 Lægemidler

I tabel 1 ses lægemidler, der er godkendt af EMA til adjuverende behandling af komplet resektabel modermærkekræft. Lægemidlerne i tabel 1 vil blive vurderet i gennemgangen af terapiområdet.

Tabel 1. Oversigt over EMA-godkendte lægemidler til adjuverende behandling af komplet resekeret modermærkekræft

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi, jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering
Checkpoint-hæmmere				
L01XC17	Nivolumab	Monoterapi	Monoklonalt antistof PD-1-hæmmer	<u>IV-regime:</u> 3 mg/kg over 60 minutter hver anden uge, behandlingsvarighed højst 12 måneder.
L01XC18	Pembrolizumab	Monoterapi	Monoklonalt antistof PD-1-hæmmer	<u>IV-regime:</u> 200 mg over 30 minutter hver tredje uge eller 400 mg over 30 minutter hver 6. uge, behandlingsvarighed højst 18 doser
BRAF-hæmmere				
L01XE23	Dabrafenib	Monoterapi eller i kombination med trametinib	Proteinkinase-hæmmer	<u>Oralt regime</u> 150 mg 2 gange daglig, behandlingsvarighed højst 12 måneder
MEK-hæmmere				
L01XE25	Trametinib	Kombination med dabrafenib	Proteinkinase-hæmmer	<u>Oralt regime</u> 2 mg 1 gang dagligt, behandlingsvarighed højst 12 måneder

4 Kliniske spørgsmål

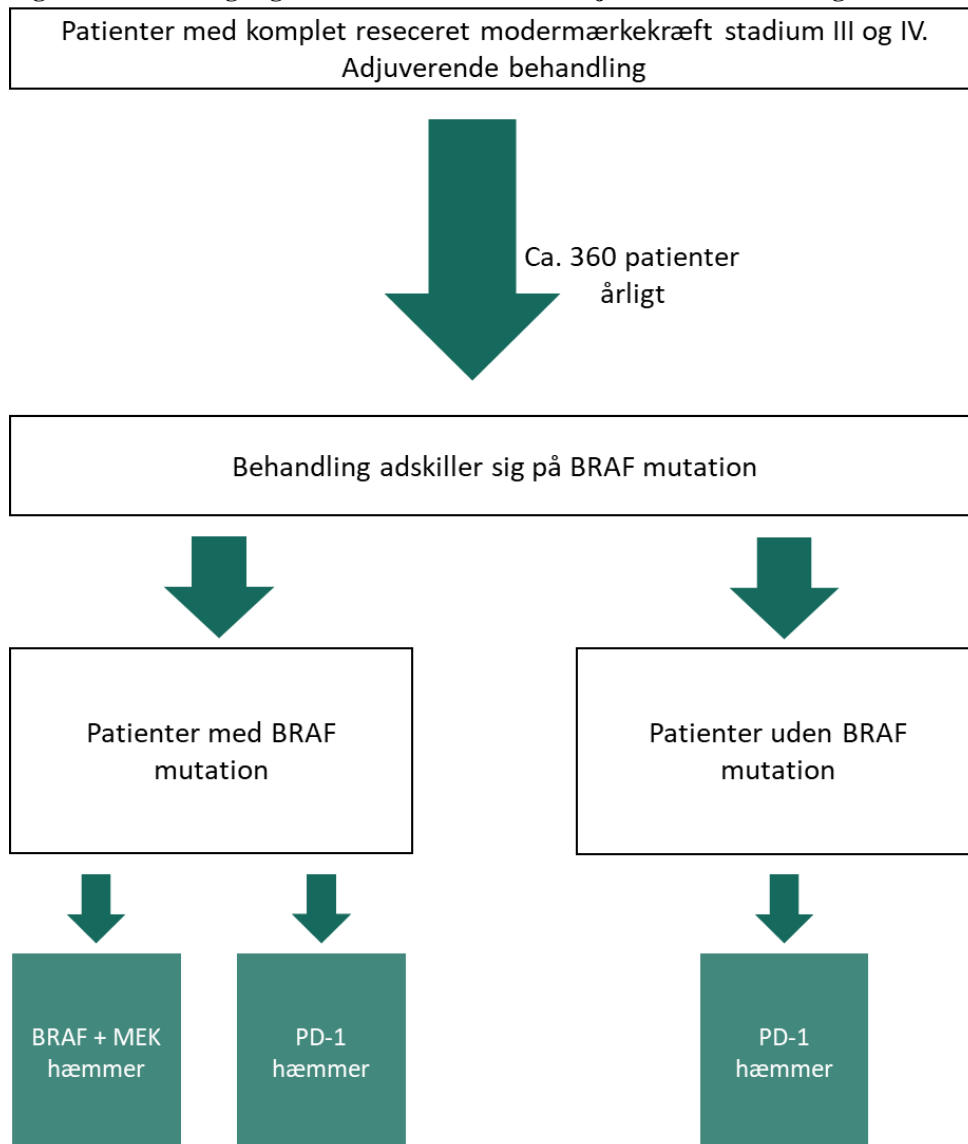
De kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

De kliniske spørgsmål er fordelt på følgende populationer:

- Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III eller IV med eller uden BRAF-mutation (Figur 1).

På baggrund af klinisk spørgsmål 3 og 4 vil Medicinrådet tage stilling til dosering af hhv. pembrolizumab og nivolumab til de relevante populationer.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for kandidater til adjuverende behandling af modermærkekræft



1. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV uden BRAF-mutation?

Population

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV uden BRAF-mutation.

Intervention

Nivolumab.

Pembrolizumab.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 2.

2. Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV med BRAF-mutation?

Population

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III eller IV med BRAF-mutation.

Intervention

Dabrafenib/trametinib.

Nivolumab.

Pembrolizumab.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 2.

3. Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modermærkekræft?

Population

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft

Intervention

Pembrolizumab fast dosis intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge*

Pembrolizumab fast dosis intravenøst infusion 400 mg hver 6. uge*

Pembrolizumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 2 mg/kg hver 3. uge

Pembrolizumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 4 mg/kg hver 6. uge

* EMA-godkendt dosering.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 2.

4. *Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret modermærkekræft?*

Population

Patienter med komplet resekeret modermærkekræft

Intervention

Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 3 mg/kg hver 2. uge*

Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 6 mg/kg hver 4. uge

Nivolumab fast dosis intravenøs infusion 240 mg hver 2. uge

Nivolumab fast dosis intravenøs infusion 480 mg hver 4. uge

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 2.

* EMA-godkendt dosering.

5 Beskrivelse af de valgte effektmål

Tablet 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Justerede mindste klinisk relevante forskelle
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	OS-rate ved 5 år	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS-rate ved 3 år	En forskel på ≥ 7 %-point	$\geq 3,5$ %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring over tid i livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS-rate ved 3 år	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point

* Med mindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

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.

Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til en forskel på 5 %-point i OS-rate ved 5 år mellem grupperne. Fagudvalget vil som udgangspunkt vurdere overlevelsesserater ved 5 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 5 år, vil fagudvalget lave en vurdering baseret på overlevelsesserater efter længst mulig opfølgningstid.

Recurrence free survival (RFS)

Patienter, der er kandidater til adjuverende behandling, har komplet reseceret stadium III eller IV modermærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modermærkekræft med det primære effektmål RFS [10–13]. RFS anvendes som et surrogatmål for overlevelse og defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald (dvs. påvist tumor eller spredning efter at have været uden målbar sygdom) eller død. Såfremt der ikke foreligger OS-data vil fagudvalget

derfor anvende RFS-data til vurdering af, om der er en klinisk betydende forskel i effekt mellem lægemidlerne.

Et studie har undersøgt korrelationen mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modermærkekræft. Det er en metaanalyse (udført på studier vedr. adjuverende behandling med interferon til modermærkekræft), der viste en høj korrelation mellem hazard ratioerne for RFS (hvis disse var på 0,77 eller herunder) og OS ($R^2 = 0,91$) [14]. Fagudvalget understreger dog, at der skal tages følgende forbehold for metaanalysens anvendelighed i forhold til vurderingen af de nye adjuverende behandlingstilbud:

- Korrelationen er belyst ved behandling med interferon, der ikke længere anvendes.
- Der er tale om en anden population (stadie II og III).
- Korrelationen er belyst med 10 år gamle data, hvor den efterfølgende behandling ved tilbagefald har ændret sig markant.

I forlængelse af metaanalysen bemærker fagudvalget, at studiet af ipilimumab til adjuverende behandling (EORTC 18071-studiet), hvilket er det første studie med en checkpoint-hæmmer som adjuverende behandling, viser, at RFS-, DMFS- og OS-data peger i retning af, at en observeret positiv effekt på RFS og DMFS kan forudsige en positiv effekt på OS. I studiet så man hazard ratioer på henholdsvis 0,76 (RFS), 0,76 (DMFS) og 0,72 (OS).

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) version 1.1, form 1 [15], samt gode behandlingsmuligheder ved recidiv. Fagudvalget fastsætter en forskel på 7 %-point i RFS-rate ved 3 år mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel. Såfremt det ikke er muligt at indhente data ved 3 år, vurderes RFS-rater efter længst mulig opfølgningstid.

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AE's)) grad 3-4, da det belyser, hvorvidt 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 [16], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %-point mellem grupperne.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget foretager derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med behandling med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne.

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) [17]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala 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 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 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem interventionerne er klinisk relevant [18,19].

Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS er et supplerende surrogatmål for OS og defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Påvisning af fjernmetastaser i fx indre organer forringer patientens prognose væsentligt sammenlignet med spredning kun til hud eller lymfeknuder. Fagudvalget finder derfor, at DMFS er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for om behandlingen kan nedbringe antallet af patienter, der oplever at få uheldeligt tilbagefald.

Fagudvalget fastsætter en forskel på 5 %-point i DMFS-rate ved 3 år mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget har skønnet, at det er klinisk relevant med dette effektmål efter 3 år baseret på klinisk praksis, hvor patienten scannes de første 3 år. Efter dette ophører man med scanning/kontrol, da risikoen for fjernmetastaser herefter er væsentlig mindre [20]. Fagudvalget lægger vægt på, at den mindste klinisk relevante forskel skal være mindre end for RFS, da fjernmetastaser er alvorligere end lokale eller regionale metastaser. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år, vurderes DMFS-rater efter længst mulig opfølgningstid

6 Andre overvejelser

Patienters værdier og præferencer

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patienterne i fagudvalget.

Opstart, skift og seponering af behandling

Kriterier for opstart, monitorering af effekt samt behandlingsskift i forbindelse med tilbagefald vil blive beskrevet ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Beskrivelsen af kriterier for behandlingsskift vil inkludere overvejelser vedrørende lægemidlernes virkningsmekanismer. Beskrivelsen af monitorering af effekten vil inkludere overvejelser vedrørende konsultationstyper.

I denne proces vil overvejelser vedrørende nødvendige procedurer/undersøgelser/forhold blive beskrevet. Disse overvejelser kan blive inddraget i det udvidede sammenligningsgrundlag.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

a. Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører checkpoint-hæmmere og BRAF-/MEK-hæmmere til adjuverende behandling. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

b. Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

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

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne (tabel 1) og indikation. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter. Der søges udelukkende efter randomiserede studier.

c. Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

9 Databehandling og analyse

Vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles, vil basere sig på en statistisk sammenligning af de relative effekter. De fastsatte mindste klinisk relevante forskelle for de absolutte effektforskelle vil blive brugt til at vurdere, om eventuelle statistisk signifikante forskelle er klinisk betydende.

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS ekstraheres primært hazard ratio som mål på effekt. Hvis denne ikke er tilgængelig for et studie, ekstraheres median overlevelse og antal hændelser i stedet.

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

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle primært beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlig at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder) i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [24]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS, version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på normal likelihoods for tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS og på binomial likelihoods for øvrige dikotome effektmål. For OS og PFS er den statistiske model baseret på logHR med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Ved estimation af HR for OS og PFS vil metoden beskrevet i Woods et al. [25] blive benyttet. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed-effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimeret på effekt (inklusive kredibel-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

10 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016 [internet]. Annual report. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kraeft/dansk-melanom-database/>
2. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
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* [internet]. 2017 [citeret 9. maj 2018];67(6):472–92. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
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* [internet]. 2019;108:25–32. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.002>
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for metastaserende malignt melanom. 2016.
7. 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).
8. Kjeldsen, JW., Donia, M. SI. Cancerimmunoterapi. *Ugeskr læger*. 2019;1:51–4.
9. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: Version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–23.
10. 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* [internet]. 2018;NEJMoa1802357. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
11. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* [internet]. 2016 [citeret 20. marts 2018];375(19):1845–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
12. 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* [internet]. 2017;NEJMoa1708539. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539>
13. 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* [internet]. 2017 [citeret 20. marts 2018];377(19):1824–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>
14. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 2018;110(1):1–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922786>
15. 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* [internet]. 2017;(October):2340–66.

Tilgængelig fra:

<http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>

16. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
17. 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>
18. 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>
19. 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.
20. Leiter U, Buettner P, Eigentler T, Bröcker E, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):37–45.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
22. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294–301.
23. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731–41.
24. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [internet]. 2008 [citeret 24. august 2018];17(3):279–301. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280207080643>
25. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

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

Formand	Indstillet af
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
I perioden april til juli 2019 varetager overlæge Lars Bastholt formandsposten for Marco Donia.	
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSKR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig)
Pernille Køfoed Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent)
Jeppe Schultz Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent)
Charlotte Wulf Johansen (fagudvalgskordinator)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator)
Tenna Bekker (teamleder)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.