Vurdering vedrørende

Merlin Assay

til triagering af voksne patienter med primært kutant malignt melanom i forhold til risiko for metastaser i sentinel nodes

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

© Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 2026

Udgiver
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.sundk.dk

Version 1.0
Versionsdato: 22.10.2026

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Om evalueringsrapporten

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2022 i regi af Behandlingsrådet, og følger derfor det tidligere Behandlingsråds rammer og metodevejledning. Derfor fremgår navnet Behandlingsrådet både i evalueringsdesignet og nærværende evalueringsrapport. Anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut ultimo 2026.

Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts anbefaling vedr. Merlin Assay til triagering af patienter med primært kutant malignt melanom (T1-T3).

Proces

Rådet besluttede 7. marts 2024, at igangsætte evalueringen af Merlin Assay, til triagering af patienter med primært kutant malignt melanom (T1-T3), på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra SkylineDx. SkylineDx modtog herefter evalueringsdesignet som protokol for ansøgningen. Nærværende rapport tager udgangspunkt i ansøgningen fra SkylineDx, som blev valideret d. 12. februar 2026. Evalueringsrapporten har været i høring hos SkylineDx, som har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem fagudvalget vedrørende evaluering af Merlin Assay og Sundhedsvæsnets Kvalitetsinstitut. Fagudvalgets sammensætning fremgår under afsnit 10. Fagudvalget har bidraget med afgørende viden indenfor området samt vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække de fire perspektiver. Instituttet har understøttet fagudvalget som proces og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske og juridiske kompetencer. Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Sundhedsvæsnets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer samt sundhedsøkonomi. Belysningen af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den aktuelt tilgængelige evidens.

Citater fra ansøgningen angives i uredigeret form i kursiv med henvisning til, hvor i ansøgningen de stammer fra.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet jf. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

Indhold

Om evalueringsrapporten 3

Begreber og forkortelser 6

Resumé 7

1. Baggrund 10
   1.1 Malignt melanom 10
   1.2 Sentinel Node Biopsi 11
   1.3 Merlin Assay 12

2. Rammer for evalueringen 13
   2.1 Evalueringsspørgsmål og PIROT 13

3. Litteratursøgning 15

4. Klinisk effekt og sikkerhed 19
   4.1 Datagrundlag 19
      4.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier 19
   4.2 Databehandling 25
      4.2.1 Diagnostisk akkuratesse 25
      4.2.2 Patientrelevante effektmål 27
   4.3 Resultatgennemgang 28
      4.3.1 Diagnostisk akkuratesse 28
      4.3.2 Patientrelevante effektmål 38
   4.4 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet 48
      4.4.1 Intern validitet 48
      4.4.2 GRADE-vurdering 51
   4.5 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af Klinisk effekt og sikkerhed 55

5. Patientperspektivet 56
   5.1 Datagrundlag 56
      5.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier 56
   5.2 Resultatgennemgang 58
      5.2.1 Komplikationer 58
   5.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af patientperspektivet 60

6. Organisatoriske implikationer 61
   6.1 Datagrundlag 61
      6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier 61
   6.2 Resultatgennemgang 63
      6.2.1 Kompatibilitet 63
      6.2.2 GDPR 69
      6.2.3 Oplæring og kompetencer 70
      6.2.4 Ændringer i arbejdsgange 71

6.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af de organisatoriske implikationer 74

7. Sundhedsøkonomi 76
7.1 Datagrundlag 76
7.1.2 Litteratursøgning og inkluderede studier 76
7.2 Sundhedsøkonomisk analyse og model 76
7.2.2 Analyseperspektiv og tidshorisont 76
7.2.3 Population 77
7.2.4 Model 77
7.2.5 Kliniske input parametre 81
7.2.6 Effektestimater 82
7.2.7 Omkostningselementer 83
7.3 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse 88
7.4 Følsomhedsanalyser 88
7.5 Resultater 89
7.5.2 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse – baseret på forhandlet pris 89
7.5.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse – baseret på listepris 90
7.5.3.1 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser – baseret på listepris 90
7.6 Budgetkonsekvensanalyse og model 92
7.6.2 Population og markedsandel 92
7.6.3 Inkluderede udgifter 93
7.6.4 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse baseret på forhandlet pris 93
7.6.5 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse - baseret på listepris 94
7.7 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af sundhedsøkonomi 96

8. Øvrige overvejelser 98

9. Referencer 99

10. Fagudvalgets sammensætning 103

11. Bilag 104
11.1 Bilag til litteratursøgning 104
11.1.1 Søgestreng for guidelines 104
11.1.2 Søgestreng for Klinisk effekt og sikkerhed 106
11.1.3 Søgestreng for Patientperspektivet 108
11.1.4 Søgestreng for Organisatoriske Implikationer 115
11.1.5 Søgestreng for Sundhedsøkonomi 118
11.2 Bilag til Klinisk effekt og sikkerhed 120
11.2.1.1 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.1 relaps-free survival/tilbagefald 120
11.2.1.2 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.2 Distant metastasis-free survival 122
11.2.1.3 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.2 Melanoma specific survival eller Overall survival 123
11.3 Bilag til Sundhedsøkonomi 126
11.3.1 Følsomhedsanalyser 126

Begreber og forkortelser

CEA	Cost effectiveness analysis
CP-GEP	Clinicopathologic gene expression profile
CUA	Cost utility analysis
DMFS	Distant metastsis-free survival
FN	Falsk negativ
FP	Falsk positiv
GDPR	General Data Protection Regulation
HR	Hazard ratio
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
MM	Malignt melanom
NPV	Negativ prædiktiv værdi
OS	Samlet overlevelse (Overall survival)
PIROT	Population, Indekstest, Referencestandard, Outcome, Target disease
pT	Patologi T-stadie
PPV	Positiv prædiktiv værdi
RFS	Relaps-free survival
SNB	Sentinel node biopsi
SN	Sandt negativ
SP	Sandt positiv
TNM	Tumor Node Metastasis

Resumé

Rapportresumeet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende Merlin Assay til triagering af voksne patienter med primært kutant malignt melanom i forhold til risiko for metastaser i sentinel nodes. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør tilsammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder.

Evalueringsspørgsmål	Bør Merlin Assay anvendes til triagering af patienter med primært kutant malignt melanom (T1-T3) til at afgøre hvorvidt patienter bør undersøges yderligere med SNB?

Tabel 1 – Oversigt over resultater

Klinisk effekt og sikkerhed	Resultaterne fra afsnittet klinisk effekt og sikkerhed er baseret på en metaanalyse til besvarelse af den diagnostiske akkuratesse samt deskriptive analyser til besvarelse af de patientrelevante effektmål. De kliniske retningslinjer har ændret sig siden udarbejdelsen af evalueringsdesignet. Fagudvalget påpeger, at MKRF blev fastsat efter de daværende kliniske retningslinjer, og fagudvalget vurderer derfor, at de er fastsat relativt højt. Fagudvalget vurderer på baggrund af de ændret kliniske retningslinjer, at der ikke længere er i indikation for anvendelsen af Merlin Assay til T1-melanomer i dansk klinisk praksis. Resultaterne for den diagnostiske akkuratesse for T1-subgrupperne viste stor usikkerhed for flere af estimaterne, [redacted] For subgrupperne T2a og T2b er [redacted] Den samlede tiltro til evidensen er vurderet moderat til høj med GRADE. Fagudvalget accepterer, antallet af individer der får et falsk negativt resultat på en hypotetisk kohorte af 100 individer for begge subgrupper. Fagudvalget anerkender ligeledes, at de patienter der vurderes at være sandt negative ud fra analysen, kan undgå at få foretaget en SNB. Dog vurderer fagudvalget på baggrund af ovenstående analyser, at andelen af falsk positive resultater er for høj og for mange patienter unødigt vil få foretaget to diagnostiske tests. Effektmålene tilbagefald, tid til behandling og komplikationer er besvaret med deskriptive analyser. Da studierne ikke passer til den opstillede PIROT, er der ikke foretaget GRADE-vurderinger. Fagudvalget vurderer, at den deskriptive analyse for effektmålet tilbagefald indikerer, at Merlin Assay potentielt kan anvendes som prognostisk markør i forhold til klassificering af lav- og højrisiko for metastaser. Da studierne imidlertid ikke er end-to-end-studier, kan

	resultaterne ikke påvise en klinisk merværdi af Merlin Assay sammenlignet med SNB. Fagudvalget vurderer, at der mangler yderligere studier til at belyse den prognostiske værdi. For effektmålet tid til behandling indikerer resultaterne, at hvis prøven skal sendes ud af landet, vil det medføre, at behandlingsgarantien overskrides. Analyseres prøven centralt på de enkelte sygehuse, indikerer resultaterne en mindre forlængelse af udredningsforløbet. For effektmålet komplikationer vurderer fagudvalget, at analysen er lavet på baggrund af den potentielle reduktion i SNB. Sammenlignes dette med antallet af patienter, der får foretaget en SNB i Danmark, vurderer fagudvalget, at det generelt er en meget lille andel af patienter der vil opleve komplikationer i forbindelse med SNB. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk indikation for anvendelsen af Merlin Assay i T1-subgrupperne. For subgrupperne T2a og T2b vurderer fagudvalget, at der ikke er acceptable positive prædiktive værdier og dette udtynder den kliniske merværdi af Merlin Assay. Der er ligeledes ikke tilstrækkelig evidens til at vise, at prognosen for patienter diagnosticeret med Merlin Assay er bedre sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis.
Patientperspektivet	Patientperspektivet bygger på meget begrænset litteratur. Kun ét af de inkluderede studier er et egentligt fagfællebedømt studie, mens de øvrige kilder er en poster og et Letter to the Editor. Fagudvalget vurderer derfor evidensgrundlaget som svagt, men finder litteratursøgningen acceptabel. Merlin Assay anvendes som et diagnostisk beslutningsstøtteværktøj og kommer ikke i direkte kontakt med patienten. En potentiel fordel er, at nogle patienter kan undgå sentinel node biopsi (SNB) og dermed risikoen for komplikationer som sårinfektion, serom og lymfødem. Fagudvalget vurderer, at Merlin Assay kan reducere antallet af unødvendige SNB'er, men peger også på mulige ulemper. Falsk-positive resultater kan skabe bekymring hos patienterne, og nogle patienter kan opleve større tryghed ved at få foretaget SNB og få fjernet lymfeknuden. Samlet set vurderes det, at patientens oplevelse af Merlin Assay i høj grad afhænger af, hvordan lægen informerer om testresultaterne.
Organisatoriske implikationer	Evidensgrundlag for de organisatoriske implikationer ved Merlin Assay er begrænset og bygger på få studier, men fagudvalget vurderer litteratursøgningen som acceptabel. Merlin Assay kan enten udføres ved, at vævsprøver sendes til analyse i Holland, eller ved at analysen etableres på et centralt laboratorium i Danmark. Fagudvalget vurderer, at analyse i Holland indebærer risiko for forsinkelser, bortkomst af prøver og overskridelse af behandlingsgarantien på grund af transport- og analysetid. Hvis teknologien implementeres bredt, vurderes central analyse i Danmark

	som den mest hensigtsmæssige løsning, men da målgruppen efter ændrede retningslinjer er relativt lille, vurderes fordelene ikke at stå mål med omkostningerne ved at etablere danske laboratorier. Ansøger vurderes at leve op til GDPR-kravene, og eventuel oplæring af laboratoriepersonale vurderes ikke at være problematisk. Fagudvalget finder desuden, at Merlin Assay kun i begrænset omfang vil reducere ressourceforbrug og hospitalsbesøg, da de forventede besparelser ved færre sentinel node biopsier er små, mens teknologien samtidig medfører ekstra arbejde på patologiafdelingerne.
Sundhedsøkonomi	Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at der ikke er nogen forskel i QALY mellem Merlin Assay og standardbehandling for patienter med T2a og T2b melanomer. Ved anvendelse af den forhandlede pris for Merlin Assay viser analysen, at implementering af Merlin Assay er forbundet med [redacted] omkostninger i subgruppe T2a, [redacted] omkostninger i subgruppe T2b Fagudvalget vurderer, at implementeringen af Merlin Assay kan forventes at medføre et øget ressourcetræk relateret til både opdatering af kliniske retningslinjer og på patologiafdelinger hvor håndtering af Merlin Assay forventeligt skal foregå. Fagudvalget understreger, at området er i stor udvikling, både indenfor brugen af adjuverende behandling og potentiel udfasning af SNB for flere af subgrupperne. Fagudvalget påpeger i den forbindelse, at der aktuelt afventes studier med overlevelsesdata, som kan belyse værdien af adjuverende behandling baseret på stadieinddeling sammenlignet strategien, hvor behandling først iværksættes ved tilbagefald. Resultaterne af disse studier kan få betydning for vurderingen af den kliniske værdi af tidlig identifikation af patienter med behov for adjuverende behandling. Dernæst fremhæver fagudvalget, at implementering af Merlin Assay forventes at reducere antallet af SNB-procedurer, men understreger, at der samtidig forventes at være en høj andel falsk-positive resultater. Dette betyder at disse patienter vil gennemgå yderligere diagnostik uden klinisk gevinst, hvilket medfører unødvendigt ressourceforbrug. Fagudvalget vurderer derfor, at de potentielle gevinster ved færre SNB-procedurer i vid udstrækning opvejes af den betydelige andel af patienter, der gennemgår både Merlin Assay og efterfølgende SNB, hvorfor interventionens samlede kliniske og ressourcemæssige merværdi vurderes som yderst begrænset.

1. Baggrund

I følgende afsnit introduceres teknologien Merlin Assay samt det sygdomsområde, som teknologien anvendes inden for.

1.1 Malignt melanom

Malignt melanom (MM), også kaldet modermærkekræft, er en kræftsygdom der kan opstå i de pigmentproducerende celler i huden, som også er ophav til benigne modermærker (1) . MM kan være vanskeligt at opdage, dog optræder det ofte ved forandringer i modermærker, eller ved dannelse af et nyt modermærke. MM kan forekomme andre steder end i huden, såsom i øjets pigmentproducerende celler. (2) Nærværende evaluering dækker udelukkende MM i huden.

En indledende vurdering af suspekte modermærker foretages ved brug af ABCDE-kriterierne: Asymmetri, Border (afgrænsning), Colour (farve), Diameter og Evolution (udvikling) (2). Denne vurdering foretages typisk af patienten selv, patientens praktiserende læge eller en hudlæge. De to sidstnævnte kan henvise til en plastikkirurg, hvis MM mistænkes. Den endelige diagnose kræver, at det suspekte modermærke fjernes komplet, med efterfølgende patologi undersøgelse, hvorved subtype, tykkelse, tilstedeværelse af mitoser og ulceration kan vurderes og den fremtidige behandling planlægges (3, 4). Fjernelse af primærtumoren foretages ved en plastikkirurg eller dermatolog.

I Danmark er incidensen af MM omkring 4 – 5 % årligt, dog er denne stigende, hvilket også er tilfældet i resten af Europa (2, 3, 5). Incidensen er højere for kvinder end for mænd, og stigende med alderen. På trods af den stigende incidens ses mortaliteten uændret (3). Dette resulterer i en relativ stor prævalens, hvorved der i 2018 var omkring 33.000 individer diagnosticeret med MM i Danmark (2). Prognosen for patienter med MM er god, dog forværres denne markant ved metastase af sygdommen. Yderligere er kendte prognostiske forværrende faktorer mandligt køn, stor tumor tykkelse, ulceration og alder (6). Disse kendte prognostiske faktorer benyttes samlet set til at stadieinddele melanomet (7).

Maligne melanomer stadieinddeles ved brug af Tumor-Node-Metastasis (TNM)-systemet. Der skelnes mellem en klinisk og en patologisk TNM-klassificering og stadie (2, 7). TNM-systemet består af en vurdering af tre elementer: Tumorens størrelse og udbredning (T), metastase til nærliggende lymfeknuder (N), samt fjernmetastaser (M). Ved brug af TNM-systemet inddeles melanomer i kliniske stadier som har betydning for eventuel videre udredning og behandling (7).

Ved brug af T-domænet for patologi (pT) kan melanomet inddeles i følgende kategorier ud fra tumortykkelse og ulceration (patologisk sårdannelse) (indsæt kilde 7 her i stedet):

- pT1: ≤ 1 mm (pT1a hvis der ikke er ulceration og pT1b hvis der er ulceration)
- pT2: 1,01-2 mm (pT2a hvis der ikke er ulceration og pT2b hvis der er ulceration)
- pT3: 2,01-4 mm (pT3a hvis der ikke er ulceration og pT3b hvis der er ulceration)
- pT4: > 4 mm (pT4a hvis der ikke er ulceration og pT4b hvis der er ulceration)

T-domænet og det patologiske stadie på diagnosetidspunktet, er bestemmende for det efterfølgende udrednings- og behandlingsforløb (3). N-domænet vurderes ud fra metastase til nærliggende lymfeknuder, hvortil lymfeknudeoperation, såkaldt 'Sentinel Node biopsi', kan benyttes (2, 7). I nærværende evalueringsrapport benævnes de patologiske stadier (pT) som stadie T.

1.2 Sentinel Node Biopsi

Sentinel Node Biopsi (SNB), også kaldet skildvagtslymfeknudebiopsi, er et kirurgisk indgreb der benyttes til at bestemme regionale metastaser af bl.a. MM (2). Indgrebet foretages i generel anæstesi. Ved SNB identificeres sentinel node, som er den eller de lymfeknuder, hvortil primærtumoren drænerer direkte (8). Identifikationen af sentinel node starter med en præoperativ lymfekarundersøgelse (lymfeskintigrafi) (8, 9). Intraoperativt foretages injektion af blåt og/eller radioaktivt farvestof omkring primærtumoren, hvorefter sentinel nodes kan identificeres ved brug af en håndholdt gammaprobe (8). Sentinel node fjernes derefter kirurgisk og testes for metastase på en patologiafdeling. Positivt fund (metastase) ved SNB er stærkt prognostisk for sygdomsforløbet og medfører, at sygdomsstadiet ændres til stadie III (7).

SNB kan medføre postoperative komplikationer, som ifølge nogle kilder er rapporteret til 6 – 17 % (1, 8). De hyppigste komplikationer er sårinfektioner og serum, men lymfeødem kan ligeledes forekomme efter SNB (8, 10).

Jf. de gældende kliniske retningslinjer fra november 2024 anbefales SNB som udgangspunkt ikke til patienter med T1-melanomer, dog med undtagelse af ulcererede tumorer (T1b) hos patienter hvor man vil overveje at tilbyde adjuverende terapi (kan diskuteres på multidisciplinær team konference) (11). I den tidligere retningslinje (2022-2024) blev SNB anbefalet til (yngre) patienter under 65 år med T1a-melanomer (<0,8 mm), hvis der var fundet mitoser i melanomets dermale komponent, samt til alle patienter med T1b-melanomer (0,8–1,0 mm) med mitoser (8).

Seneste opgørelser fra Dansk Melanom Database årsrapport fra 2024 (12) og 2025 (13) fremgår antal patienter med invasive melanomer udført SNB i 2023 og 2024 fordelt på tumorstadium, se Tabel 2 og Tabel 3. De opdaterede retningslinjer fra november 2024 har indsnævret indikationen betydeligt, og antallet af SNB-procedurer i 2024 kan ikke tolkes som udtryk for et aktuelt udækket behov. Det forventes derfor, at antallet af udførte SNB i 2025 og fremadrettet, er betydeligt lavere.

Tabel 2 – Opgørelse fra Årsrapport 2024 fra Dansk Melanom Database, over patienter der får foretaget SNB fordelt på stadierne T1-T2 i 2023 (12).

Subgruppe	Patienter med invasive tumorer 2023	Antal patienter med udført SNB i 2023
T1a	1374	116
T1b	462	171
T2a	511	465
T2b	52	41

Tabel 3 – Opgørelse fra Årsrapport 2025 fra Dansk Melanom Database, over patienter der får foretaget SNB fordelt på stadierne T1-T2 i 2024 (13).

Subgruppe	Patienter med invasive tumorer 2024	Antal patienter med udført SNB i 2024
T1a	1351	79
T1b	441	155
T2a	513	455

T2b	60	54

Efter udført SNB stadieinddeles patienten på baggrund af undersøgelsens resultat. Det tildelte sygdomsstadie danner herefter grundlag for valg af opfølgningsprogram og eventuel adjuverende behandling (11).

1.3 Merlin Assay

Merlin Assay er en non-invasiv genekspressionprofileringstest, der kombinerer kliniske og patologiske faktorer for at identificere, om patienter har høj eller lav risiko for metastase til de nærliggende lymfeknuder. De kliniske og patologiske (CP) faktorer omfatter patientens alder og tumorens tykkelse, mens genekspressionensprofileringstesten (GEP) baseres på undersøgelse af tumorens RNA for otte gener (SERPINE2, PLAT, LOXL4, TGFBR1, GDF15, ITGB3, IL8, MLANA).

Merlin Assay anvender væv fra primærtumoren og kan derfor udføres allerede i forbindelse med den primære patologi undersøgelse.(14)

Såfremt en patient ifølge Merlin Assay vurderes at være i høj risiko for metastaser i sentinel nodes, vil patienten efterfølgende gennemgå SNB. Merlin Assay kan derfor betragtes som et triageringsværktøj forud for eventuel anvendelse af SNB. Patienter, der vurderes at have lav risiko for metastaser i sentinel nodes, anses for sikkert at kunne undgå SNB og overgår derfor til observation.

Merlin Assay blev CE-mærket i 2022 som diagnostisk udstyr i risikoklasse IVD-C (14).

2. Rammer for evalueringen

En afgrænsning af evalueringen vedrørende Merlin Assay er udarbejdet på baggrund af virksomhedens evalueringsforslag. I nedenstående afsnit præsenteres evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PIROT samt en uddybning af de til- og fravalg, der er foretaget i forbindelse med afgræsningen.

2.1 Evalueringsspørgsmål og PIROT

For at fokusere evalueringen af Merlin Assay har fagudvalget opstillet nedenstående evalueringsspørgsmål, som Rådet skal træffe en national anbefaling på baggrund af.

Evalueringsspørgsmål	Bør Merlin Assay anvendes til triagering af patienter med primært kutant malignt melanom (T1-T3) til at afgøre, hvorvidt patienter bør undersøges yderligere med SNB?

Baseret på fagudvalgets kendskab til den eksisterende litteratur, forventes perspektivet *klinisk effekt og sikkerhed primært* at kunne belyses med evidens vedrørende teknologiens diagnostiske akkuratesse. Fagudvalget efterspørger dog også patientrelevante effektmål i Tabel 4, som ansøger bør belyse, såfremt sådanne data forligger for den aktuelle teknologi.

Med udgangspunkt i evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen af Merlin Assay bedst understøttes af den PIROT, der er angivet i Tabel 4. PIROT indeholder en beskrivelse af population, indekstest, referencestandard, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, samt måldiagnose (*target disease*), som evalueringsspørgsmålet skal besvares i henhold til.

For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevante forskel (MKRF). MKRF er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, der er at foretrække frem for nuværende klinisk praksis.

Tabel 4 - Specifikationer for PIROT

PIROT	Specifikation
Population:	Patienter over 18 år med ny diagnosticeret T1-T3 primært kutant malignt melanom, som er kandidater til SNB jf. gældende kliniske retningslinjer[1]. Subgrupper inddelt efter tumor tykkelse (T) - T1a < 0,8 mm og < 65år - T1b - T2a - T2b - T3a - T3b
Indekstest:	Merlin Assay (CP-GEP)
Referencestandard:	Sentinel Node Biopsi (Skildvagtslymfeknudebiopsi, SNB)

[1]Retningslinje *Sentinel node biopsi procedure for melanom* af Dansk Melanom Gruppe udgivet i 2022.

Effektmål (vigtighed):	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Diagnostisk akkuratesse		
Sensitivitet	Andel patienter med positivt fund ved referencestandarden, som får positivt fund ved indekstesten	For T1a-T2a: 0,95 For T2b-T3b: 0,98
Specificitet	Andel patienter med negativt fund ved referencestandarden, som får negativt fund ved indekstesten	0,9
Patientrelevante effektmål		
Tilbagefald (Kritisk)	Forskel i andel af patienter der får tilbagefald efter længst mulig opfølgningstid	For T1a-T2a: 5 %-point For T2b-T3b: 2 %-point
Tid til behandling (Kritisk)	Forventet gennemsnitlig tid fra primær diagnose til re-excision (evt. inklusiv SNB)	1 dag
Komplikationer (Kritisk)	Forskel i andel patienter med én eller flere komplikationer	20 %-point
Target disease	Metastase af kutant malignt melanom til sentinel node	

Vedrørende specifikationen beskriver ansøger følgende:

> *" Although Merlin's performance has been studied across all primary tumor classifications (pT1-pT4), the test has the most clinical impact in the pT1-pT2 group; therefore, the dossier focuses on this group of pT1-pT2 melanomas, accounting for roughly 68% of the newly diagnosed patients undergoing SLNB in 2023 (7)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 2 side 10*

Fagudvalgets vurdering af specifikationen

Fagudvalget bemærker, at ansøger har indsnævret evalueringens population. Det betyder, at Merlin Assay kun kan vurderes i subgrupperne T1-T2, som er de subgrupper ansøger har valgt at basere ansøgningen på.

Fagudvalget gør desuden opmærksom på, at retningslinjerne i dansk klinisk praksis har ændret sig siden publiceringen af ovenstående design og PIROT. I henhold til de gældende danske kliniske retningslinjer fra 2025, anbefales det som udgangspunkt ikke længere at udføre SNB ved T1-melanomer, bortset fra i særlige tilfælde (11).

På den baggrund påpeger fagudvalget, at MKRF for den diagnostisk akkuratesse er fastsat efter de daværende gældende retningslinjer. Fagudvalget vurderer, at denne fastsættelse ikke fuldt ud afspejler nuværende klinisk praksis, og at MKRF for den diagnostiske akkuratesse er fastsat relativt højt. MKRF vil stadigvæk blive anvendt i analysen, men fagudvalget vil ligeledes gennemgå betydningen af falsk positive og falsk negative resultater for den diagnostiske akkuratesse.

3. Litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet foretager instituttets informationsspecialist, i samarbejde med fagudvalget, en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver: *kliniske effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer* og *sundhedsøkonomi*.

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning er den systematiske litteratursøgning foretaget i tre trin. Først er der søgt efter eksisterende HTA-rapporter. I henhold til evalueringsdesignet blev der ikke identificeret eksisterende HTA-rapporter, som helt eller delvist kunne besvare evalueringsspørgsmålet.

Derfor er der foretaget systematisk litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler samt primærlitteratur, som ansøger har fået stillet til rådighed.

I ansøgningen beskrives følgende vedr. håndtering af den systematiske søgning:

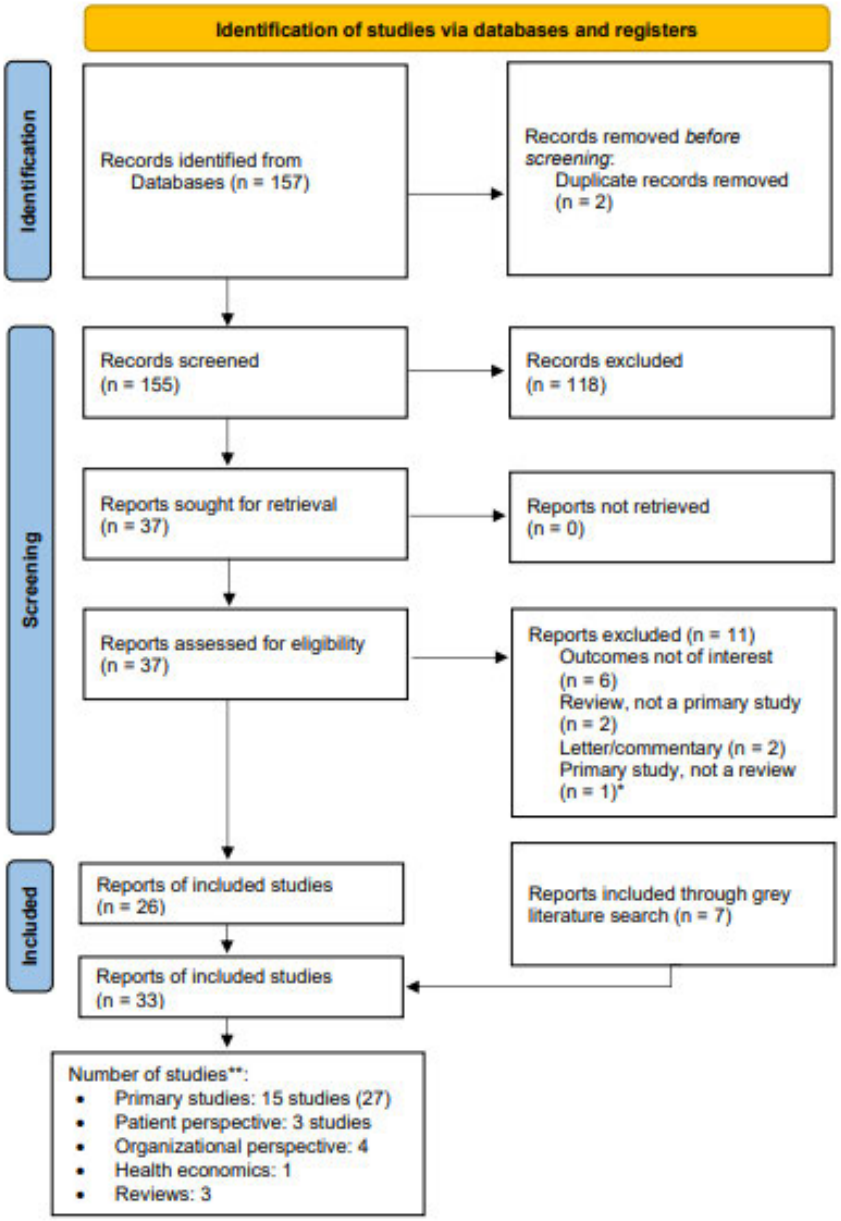
> *" Herein, two reviewers independently conducted screening during the title and abstract stage using the inclusion and exclusion criteria …"*
>
> *Ansøgningen afsnit 4.1 s. 22*

Samt

> *" Overall, 155 references were screened for eligibility during title and abstract phase, of which 118 were excluded. Subsequently, 37 references were screened in the full-text selection. During full-text selection, 11 references were excluded, leading to a total of 26 eligible reports, pertaining to 14 different studies. Additionally, desk research was carried out to select the most recent publications, which led to another 7 publications found through desk research or that were published after the date of searching for a total of 33 reports (18 separate studies)"*
>
> *Ansøgningens afsnit 4.1 s 22*

Ansøger har vedlagt nedenstående PRISMA-diagram i ansøgningens afsnit 4.1 side 23:

Figur 1 – PRISMA-diagram der beskriver ansøgers selektion af studier til evalueringen



**Literature search aimed at searching for reviews in the 4 topics of interest, hence primary studies were not of interest: reports [studies]. **Literature search identified publications that pertain to multiple topics, as such the count is higher than 33 reports of included studies*

Ansøger beskriver at følgende studier er identificeret til at belyse de enkelte perspektiver:

> *" 15 studies report clinical effectiveness and safety data, 3 studies report patient perspectives, 3 studies report organizational implications and 1 study reports health economics reviews"*
>
> *Ansøgningens afsnit 4.1 side 22*

Dette er også vist i nedenstående tabel:

Tabel 5 – Tabel over inkluderet studier i de forskellige perspektiver (Ansøgningen afsnit 4.1 side 24)

Studies	Clinical effectiveness and safety	Patient perspective	Organizational implications	Health economics
1a	Stassen, 2023 (13)	Hieken, 2022b (4)**	Hieken, 2022b (4)**	Thao 2023 (28)
1b	Stassen, 2023 (34)	Meves 2020a (6)**	Meves 2020a (6)**	
2a	Hieken, 2022a (35)	Stassen (2024)§ (36)	Stassen, 2023 (13)	
2b	Hieken, 2023 (32)			
2c	Hieken, 2024§* (12)			
3a	Bellomo, 2020 (11)			
3b	Meves, 2020 (37)			
4	Arias-Meijas (37)			
5a	Mulder, 2019 (38)			
5b	Mulder, 2021 (14)			
6a	Yousaf, 2021 (16)			
6b	Meves, 2020b (39)			
7	Johansson, 2022 (15)			
8a	Weitemeyer 2024§(40)			
8b	Weitemeyer 2025§ (17)			
9	Hieken, 2022b (4)			
10a	Pittelkow, 2024 (41)			
10b	Pazhava, 2025§ (18)			
11	Wong 2025§ (19)			
12a	Eggermont 2020 (20)			
12b	Eggermont, 2020 (42)			
12c	Wever 2020 (23)			
13a	Amaral, 2022 (43)			
13b	Amaral, 2023 (21)			
14a	Mulder, 2022 (22)			
14b	Mulder, 2023 (44)			
15	Amaral, 2025§ (24)			

*§Manuscripts and abstracts that have not been identified through the search but are relevant to the research questions of this dossier. ** Meves and Hieken, were not obtained in the systematic search for patient perspective but contained data that is relevant for that topic.*

Selektion for henholdsvis *klinisk effekt og sikkerhed, organisatoriske implikationer, patientperspektivet* og *sundhedsøkonomi* redegøres ikke yderligere for i nærværende afsnit, men uddybes de respektive afsnit for de enkelte studier.

Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget bemærker, at ansøger har identificeret syv yderligere studier ud over dem, der er fremkommet igennem den systematiske litteratursøgning, herunder tre litteraturreviews. Derudover bemærker fagudvalget, at PRISMA-diagrammet ikke stemmer overens med Tabel 5.

Inden for kliniske effekt og sikkerhed er der opgivet 15 primærstudier, der er underbygget af 27 artikler. Dette fremgår af Figur 1 og Tabel 5. I resten af rapporten er der dog kun medtaget 26 artikler, idet kilde 37 fremgår to gange i Tabel 5. For organisatoriske implikationer er der i PRISMA-diagrammet (Figur 1) angivet fire studier, mens der er kun angivet tre studier i Tabel 5.

Derudover bemærker fagudvalget, at ansøger har flere søgninger vist i PRISMA-diagrammet, idet de indikerer eksklusion af review, men samtidig eksklusion af primære studier idet de ikke er et review.

Der identificeres derfor 15 studier til klinisk effekt og sikkerhed, tre studier til patientperspektivet og tre studier til organisatoriske implikationer.

Fagudvalget har ikke kendskab til yderlig litteratur, der kan bidrage til besvarelsen af evalueringsspørgsmålet. Fagudvalget uddyber bemærkninger vedrørende litteratursøgningen for de enkelte perspektiver i de respektive afsnit.

4. Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit præsenteres resultaterne vedrørende kliniske effekt og sikkerhed for Merlin Assay til triagering af patienter med primært kutant MM T1 - T2.

4.1 Datagrundlag

Datagrundlaget for perspektivet klinisk effekt og sikkerhed er baseret på den litteratursøgning, der præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier samt hvordan data er behandlet og analyseret.

4.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

I ansøgningen beskrives selektionen af studier til kliniske effekt og sikkerhed således:

> *" As described previously, a total of 15 different studies have been identified reporting on the clinical effectiveness and safety of Merlin. Studies are subdivided into studies that focus on nodal metastasis prediction and studies focusing on safety"*
>
> *Ansøgningen afsnit 5 side 25*

Ansøger har angivet nedenstående tabel over studier der fokuserer på den kliniske effekt:

Tabel 6 – Ansøgers overblik over inkluderede studier i forhold til den klinisk effekt. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 25

STUDIES FOCUSING ON NODAL METASTASIS PREDICTION			
Reference (author, year, country)	**Identification no. / short description**	**Intervention**	**Comparator**
Stassen (2023) (13,34) **Netherlands**	Prospective clinical validation study	Merlin	SLNB
Hieken (2025) (12,32,35) **United States**	Prospective clinical trial (MERLIN-001, NCT04759781)	Merlin	SLNB
Bellomo (2020) (11,37) **United States**	Signature discovery paper: prospectively collected data from archived patient samples.	Merlin	SLNB
Mulder (2021) (14,38) **Netherlands**	Clinical validation study; prospectively collected data from archived patient samples and medical records.	Merlin	SLNB
Yousaf (2021) (16,39) **United States**	Clinical validation study; prospectively collected data from archived patient samples and medical records.	Merlin	SLNB
Johansson (2021) (15) **Sweden**	Clinical validation study; prospectively collected data from archived patient samples.	Merlin	SLNB
Weitemeyer (2025) (17,40) **Denmark**	Clinical validation study; prospectively collected data from archived patient samples.	Merlin	SLNB
Hieken (2022) (4) **United States**	Complication study; prospectively collected data from archived patient samples and medical records.	Merlin	SLNB
Pazhava (2025) (18,41) **United States**	Clinical validation study in Head and Neck patients; prospectively collected data from archived patient samples.	Merlin	SLNB
Wong (2025) (19) **Netherlands, Sweden, United States**	Meta-analysis of 4 main cohorts	Merlin	SLNB

MERLIN_001, MElanoma Research Lymph Node Prediction Implementation National_001

Samt nedenstående tabel med studier, der fokuserer på sikkerhed:

Tabel 7 – Ansøgers overblik over inkluderet studier i forhold til den kliniske sikkerhed. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 26

STUDIES FOCUSING ON SAFETY

Reference (author, year), country)	Identification no. / short description	Intervention	Comparator
Eggermont (2020) (20,23,42) **United States**	Prognostic utility study & Sub analysis of IIA patients; Prospectively collected data from archived patient samples and medical records	Merlin	SLNB
Amaral (2023) (21,43) **Germany**	Prognostic utility study in SLNB negative patients	Merlin	
Mulder (2022) (22,44) **Netherlands**	Prognostic utility study in SLNB negative patients, prospectively collected data from archived patient samples and medical records	Merlin	
Pazhava (2025) (18,41) **United States**	Prognostic utility study in Head and Neck patients, prospectively collected data from archived patient samples and medical records	Merlin	
Amaral (2025) (24) **Germany**	Prognostic utility study in patients not undergoing SLNB, prospectively collected data from archived patient samples and medical records	Merlin	

Instituttet bemærker, at der ikke er 15 studier, men kun 14, idet ét studie går igen i relation til både prædiktion af nodal metastase og i sikkerhed. Derudover har instituttet bemærket, at artiklen af Johansson et al. (2022) i Tabel 5 er angivet med årstallet 2022, men i Tabel 6 er artiklen angivet med årstallet 2021. Det korrekte årstal for artiklen er 2022, og dette anvendes i nærværende rapport.

Ovenstående tabeller (Tabel 6 og Tabel 7) indikerer, at der er publiceret flere elementer pr. studie, derfor er der af instituttet udarbejdet en uddybende tabel (Tabel 8) som indeholder væsentlige studiekarakteristika for den evidens der er opgivet i ansøgningen.

Tabel 8 – Studiekarakteristika af inkluderede studier. Udarbejdet af instituttet med inspiration fra tabel 7 i ansøgningen

Reference	Titel	Studie	Studiedesign	Brugt i effektmål	Land
Hieken et al. (2025) (15)	*Gene Expression Profile–Based Test to Predict Melanoma Sentinel Node Status*	Merlin-001	Prospektiv multicenter studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	USA
Hieken et al. (2023) (16)[1]	*Abstract CT053: Merlin_001: a prospective registry study of a primary melanoma gene-signature to predict sentinel node (SN) status and determine its prognostic value for more accurate staging of SN-negative melanoma patients*				
Hieken et al. (2022) (17)[1]	*MERLIN 001: A prospective registry study of a primary melanoma gene-signature to predict sentinel node (SN) status and determine its prognostic value for more accurate staging of patients with SN-negative melanoma*				
Stassen et al. (2023) (18)	*Clinical evaluation of the clinicopathologic and gene expression profile (CP-GEP) in patients with melanoma eligible for sentinel lymph node biopsy: A multicenter prospective Dutch study*	Stassen 2023	Prospektiv multicenter studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse Tid til behandling	Holland
Stassen et al. (2022) (19)[2]	*Assay to identify patients with a low-risk for SN metastasis in a prospective multicenter Dutch study of a primary melanoma gene-signature (CP-GEP model) to predict sentinel node status during COVID-19*				
Bellomo et al. (2020) (20)	*Model Combining Tumor Molecular and Clinicopathologic Risk Factors Predicts Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma*	Bellomo 2020	Case-kontrol studie	Nodal Metastase Prognose	USA

Meves et al. (2020) (21)[1]	*18408 A combined clinicopathologic and gene expression model (CP-GEP) identifies primary cutaneous melanoma patients who can safely forgo sentinel lymph node biopsy*				
Mulder et al. (2021) (22)	*Validation of a clinicopathological and gene expression profile model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma*	Mulder 2021	Retrospektiv kohorte studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	Holland
Mulder et al. (2019) (23)[1]	*Validation of a clinicopathological and gene expression profile (CP-GEP) model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma*				
Yousaf et al. (2021) (24)	*Validation of CP-GEP (Merlin Assay) for predicting sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma patients: A U.S. cohort study*	Yousaf 2021	Retrospektiv kohorte studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	USA
Meves et al. (2020) (25)[1]	*Validation of a model combining clinicopathologic risk factors and a gene expression profile to identify primary melanoma patients who can safely forgo sentinel lymph node biopsy*				
Johansson et al. (2022) (26)	*Validation of a clinicopathological and gene expression profile model to identify patients with cutaneous melanoma where sentinel lymph node biopsy is unnecessary*		Retrospektiv kohorte studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	Sverige
Weitemeyer (2025) (27)	*Validation of a Clinicopathologic and Gene Expression Model for Predicting Sentinel Node Metastasis in Melanoma: A Multicenter Danish Cohort Study*	Weitemeyer 2025	Retrospektiv kohorte studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	Danmark
Weitemeyer (2024) (28)[1]	*Using a clinicopathologic and gene expression model to predict prognosis in stage I-II primary*				

	cutaneous melanoma: a multicenter Danish cohort study				
Hieken et al. (2022) (29)	*Using the Merlin assay for reducing sentinel lymph node biopsy complications in melanoma: a retrospective cohort study*		Retrospektiv kohorte studie	Komplikationer	USA
Pazhava et al. (2025) (30)	*Enhanced Risk Stratification for Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Melanoma Using the Merlin Assay (CP-GEP)*	Pazhava 2025	Prospektiv multicenter studie	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse Tilbagefald	USA
Pittelkow et al. (2024) (31)[1]	*Head & neck primary cutaneous melanoma patients stratified by CP-GEP (Merlin Assay): risk of nodal metastasis and long-term survival outcome*				
Wong et al. (2025) (32)	*Predictive performance of the clinicopathologic gene expression profile (CP-GEP) in identifying cutaneous melanoma patients for whom sentinel lymph node biopsy is unnecessary: A systematic review and meta-analysis*		Systematisk review og metaanalyse	Nodal Metastase Prognose Akkuratesse	-
Eggermont et al. (2020) (33)	*Identification of stage I/IIA melanoma patients at high risk for disease relapse using a clinicopathologic and gene expression model*	Eggermont 2020	Kohorte studie	Tilbagefald	USA
Wever et al. (2020) (34)[1]	*Identification of stage IIA melanoma patients at high risk for disease relapse using a clinicopathologic and gene expression model*				
Eggermont et al. (2020) (35)[1]	*Using a clinicopathologic and gene expression model to identify melanoma patients at high risk for disease relapse*				
Amaral et al. (2023) (36)	*Identification of stage I/II melanoma patients at high risk for recurrence using a model combining clinicopathologic factors with gene expression profiling (CP-GEP)*	Amaral 2023	Kohorte studie	Tilbagefald	Tyskland

Amaral et al. (2022) (37)[1]	*Prognostic significance of the CP-GEP assay combining clinicopathologic factors and gene expression profiling in patients (pts) with AJCC v8 stage I/II cutaneous melanoma (CM)*				
Mulder et al. (2022) (38)	*Using a Clinicopathologic and Gene Expression (CP-GEP) Model to Identify Stage I–II Melanoma Patients at Risk of Disease Relapse*	Mulder 2022	Retrospektiv validerings studie	Tilbagefald	Holland
Mulder et al. (2023) (39)[1]	*Using a clinicopathologic and gene expression (CP-GEP) model to identify stage I-II melanoma patients at risk for disease relapse*				
Amaral et al. (2025) (40)[1]	*Identification of patients at high risk for relapse using the Merlin Assay (CP-GEP) in an independent cohort of 930 patients (pts) with stage I/II melanoma who did not undergo sentinel lymph node biopsy*	Amaral et al.	Kohorte studie	Tilbagefald	Tyskland

[1]Abstract
[2]Poster

Fagudvalgets vurdering af datagrundlaget

Fagudvalget bemærker, at ansøger primært har anvendt publicerede og fagfællesbedømte artikler i ansøgningen, selvom der i Tabel 6 og Tabel 7 er oplyst understøttende abstracts og posters til de enkelte studier. Fagudvalget anvender udelukkende fagfællebedømt evidens i denne rapport, hvorfor alle abstracts og posters er ekskluderet.

Fagudvalget har derudover valgt at ekskludere studiet af Bellomo et al. (2020) (20), fra denne rapport, idet formålet med studiet var at udvikle en logistisk regressionsmodel til triagering af patienter med kutant melanom. I studiet blev variable med prædiktiv nytte udvalgt og modellen trænet til at udgøre Merlin Assay. Prædiktionsmodeller vil generelt levere gode prædiktioner på de data, som de er trænet på. Det er derfor mere relevant for evalueringen at vurdere Merlin Assays diagnostiske akkuratesse og kliniske nytte på nye data, dvs. i en såkaldt valideringskohorte. Af denne grund inddrages Bellomo et al. (2020) ikke yderligere i evalueringen (20). (2020) ikke yderligere i evalueringen (20).

Studiet af Wong et al. (2025) belyses ikke yderligere i denne rapport, idet de studier, der er anvendt i studiets metaanalyse, også indgår i nærværende rapport.

Fagudvalget har ikke kendskab til yderligere litteratur, hvorfor det konkluderes, at risikoen for at relevant evidens er blevet uberettiget ekskluderet, anses for at være minimal.

4.2 Databehandling

I det følgende afsnit gennemgås de anvendte metoder til besvarelse af de enkelte effektmål samt fagudvalgets vurdering af den valgte tilgang.

4.2.1 Diagnostisk akkuratesse

For at belyse effektmålet vedrørende den diagnostiske akkuratesse, har ansøger opdateret og gennemført en metaanalyse på baggrund af det identificerede evidensgrundlag samt upublicerede data. Upublicerede data håndteres jf. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts principper for anvendelse af upubliceret data (41). Evidenskvalitetsvurderingen af den upublicerede evidens foretages på baggrund af 001-studiet af Hieken et al. (2025) (15), idet data stammer fra dette studie.

Ansøger beskriver den anvendte databehandling således:

> ” *To determine the accuracy of Merlin (i.e., sensitivity and specificity, see Table 22 in section 8.2.5.2) in all substages, all clinical validation cohorts [five retrospective studies (14–18) and two prospective studies (12,13)] described in Table 10 and 11 were combined in a combined cohort analysis (unpublished, see Table 38) and predictive performance was assessed against SLNB outcome. To conduct the combined cohort analysis (meta-analysis), the statistical programming language R was used with the “metaprop” function from the “meta” package (v.8.1). To join the proportions from the individual studies we made use of a random intercept logistic regression model as described in Stijnen et al., 2010 (54). We decided in favor of the random intercept model because each study is based on a different cohort, from different hospitals and countries and the random intercept can account for cohort specific variations.*”
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.3 side 44*

Og

> *" For this combined cohort analysis (meta-analysis), all seven studies are peer-reviewed and publicly available, however detailed subgroup analysis was not always reported, therefore an unpublished subgroup breakdown per individual study is shown in Table 38."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.3 side 44*

4.2.1.1 Instituttets beregninger

Instituttet har valgt at supplere ansøgers analyser med frekvenstabeller, der angiver sandt positive (SP), sandt negative (SN), falsk positive (FP), falsk negative (FN), positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) pr. 100 individer testen er baseret på. Beregning anvender den observerede prævalens af metastatisk melanom diagnosticeret ved SNB, fra Dansk Melanom Database (DMD) (12).

Derudover gør ansøger opmærksom på, at der i to af de inkluderede studier er et overlap i deres kohorte. Ansøger beskriver følgende i forhold til deres håndtering af dette:

> *" In addition, one retrospective study [Pazhava et al., 2025, (18)] included 30 head and neck melanoma patients (T1–T4) who overlapped with the previously published cohort from Yousaf et al., 2021 (16). Because meta-analyses require independent datasets with no cohort overlap, a re-analysis was performed in which these 30 overlapping patients were removed from the Pazhava et al., 2025 dataset. Consequently, the combined cohort analysis used 220 patients instead of the original 250. As shown in Table 38, the impact on outcome measures was minimal when comparing the publicly available Pazhava dataset with the adjusted dataset excluding the 30 overlapping patients."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.3 side 44-45*

Ansøger har afrapporteret et yderligere effektmål i form af Nodal Metastasis Prediciton i afsnit 5.2.2.1, hvor reduktionsraten opgøres deskriptivt for hvert studie. Derudover opgøres effektmålet i metaanalysen, men hverken beskrives eller anvendes yderligere. Reduktionsraten er et udtryk for andele af patienter, der kan undgå SNB på baggrund af Merlin Assays udfald. Reduktionsraten beregnes som andelen af patienter, der tester negativt med Merlin Assay, i forhold til det samlede antal patienter der får fortaget SNB. Dette effektmål vil blive afrapporteret sammen med den diagnostisk akkuratesse.

Tiltroen til evidensen og de enkelte resultater er vurderet af instituttet ved brug af GRADE-metodikken. I forbindelse med vurderingen af GRADE domænet 'unøjagtighed' har instituttet beregnet den såkaldte *Optimal information Size* efter metoden beskrevet i Mustafa et al. (2024) (42).

4.2.1.1.1 Instituttets følsomhedsanalyser

Jævnfør evalueringsdesignet for Merlin Assay er fagudvalget bekendt med, at SNB er en uperfekt referencestandard. Af denne grund har instituttet udført følsomhedsanalyser med henblik på at vurdere resultaternes validitet. Udførelsen og resultaterne af disse analyser beskrives i nærværende afsnit.

Instituttet har identificeret et nyligt systematisk review, som kortlægger akkuratessen af SNB ved anvendelse af klinisk observation som guldstandard (43). Artiklen fokuserer på sensitiviteten af SNB og antager, at specificiteten er 1. I artiklen udføres en metaanalyse af sensitiviteten af SNB, hvorved

der fremkommer et samlet estimat på 0,85 (95 % KI: 0,8;0,88). Forfatterne anfører, at det ikke har været muligt at bestemme sensitiviteten for hvert substadie.

På baggrund af ovenstående resultat kan akkuratesseestimaterne for Merlin Assay korrigeres for at tage højde for unøjagtigheden ved SNB. Dette er foretaget efter metoder beskrevet af Brenner et al., (1996) (44, 45). I følsomhedsanalyserne er prævalensen af metastatisk sygdom antaget at være henholdsvis 2 %, 5 %, 9,9 % og 22 %. Resultatet af følsomhedsanalyserne samt de oprindelige akkuratesseestimater fremgår af Tabel 9.

Tabel 9 – Instituttets følsomhedsanalyser af akkuratesse korrigeret for uperfekt reference standard

Substadie	Antaget prævalens	Ansøger analyser (ukorrigeret)		Korrigeret	
		Sensitivitet	*Specificitet*	*Sensitivitet*	*Specificitet*
T1a	2 %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T1b	5,3 %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T2a	9,9 %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T2b	22 %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2.2 Patientrelevante effektmål

Ansøger har besvaret effektmålene tilbagefald, tid til behandling og komplikationer deskriptivt, og resultaterne vil på den baggrund ligeledes blive fremstillet deskriptivt i nærværende rapport.

Fagudvalgets vurdering af databehandling

Fagudvalget bemærker, at der kun er lavet metaanalyse for den diagnostiske akkuratesse og at det ikke har været muligt til besvarelsen af patientrelevante effektmål.

Fagudvalget vurderer, at den valgte metode til udarbejdelsen af metaanalysen generelt er i overensstemmelse med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts Metode og Procesvejledning for HTA. Den ovenstående følsomhedsanalyse indikerer ligeledes, at der ikke er væsentlig variation mellem de opgivne estimater i ansøgningen og estimaterne i følsomhedsanalysen. Derfor vurderer fagudvalget, at der i de nedenstående analyser vil blive anvendt de estimater, der er opgivet i ansøgningen. Fagudvalget bemærker, at de inkluderede studier til besvarelse af de patientrelevante effektmål, ikke stemmer overens med den opstillede PIROT. Studierne er overvejende prognostiske og anvender hverken de relevante komparatorer eller de opstillede subgrupper. De evidenskvalitetsvurderes, men der gennemføres ikke en GRADE-vurdering. Fagudvalget vurderer derfor, at studierne overordnet ikke har betydning for den kliniske merværdi, men fortsat bidrager med viden om den prognostisk nytte af Merlin Assay. Studierne er derfor inkluderet og er præsenteret deskriptivt.

4.3 Resultatgennemgang

I nærværende afsnit gennemgås ansøgningens resultater. Ydermere forholder fagudvalget sig til resultaterne og deres relation til de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle (MKRF).

4.3.1 Diagnostisk akkuratesse

I designet fremgår det, at ansøger bør redegøre for Merlin Assays evne til at prædiktere metastaser i sentinel node sammenholdt med SNB. På den baggrund har fagudvalget i designet udvalgt relevante effektmål til at specificere den diagnostiske akkuratesse samt fastsat MKRF jf. Tabel 4. MKRF er i den forbindelse et udtryk for en grænseværdi for, hvornår et diagnostisk værktøj anses som akkurat. For at besvare effektmålene vedrørende den diagnostiske akkuratesse, har ansøger, i samråd med instituttet, valgt at anvende upublicerede data for at give det bedst mulige evidensgrundlag. Derfor er store dele af nærværende afsnit blændet.

Ansøger beskriver følgende omkring evidensen til besvarelse af den diagnostiske akkuratesse:

> *" To determine the accuracy of Merlin (i.e., sensitivity and specificity, see Table 22 in section 8.2.5.2) in all substages, all clinical validation cohorts [five retrospective studies (14–18) and two prospective studies (12,13)] described in Table 10 and 11 were combined in a combined cohort analysis (unpublished, see Table 38) and predictive performance was assessed against SLNB outcome."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.3 side 44*

Studierne er vist i nedenstående tabeller:

Tabel 10 – Ansøgers overblik over inkluderet evidens til besvarelse af den diagnostiske akkuratesse. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 32

Reference: author (year) country	Cohorts & substages	Sample size
Hieken (2025)* (12)	pT1a	23
United States	pT1b	448
	pT2a	683
	pT2b	163
Stassen (2023) (13)	T1-T2	162
Netherlands	pT1	62
	pT2	100

*Hieken et al., 2025 updated data after WLE.

Samt

Tabel 11 – Ansøgers overblik over inkluderet evidens til besvarelse af den diagnostiske akkuratesse. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 34

Reference: author (year) country	Cohorts & substages	Sample size
Mulder (2020) (14)	pT1	11
Netherlands	pT2	94
Johansson (2021)	T1-T2	240
(15)	pT1	30
Sweden	pT2	210
Yousaf (2021) (16)	T1-T2	153
United States	pT1	74
	pT2	79
Weitemeyer (2025)	pT1	176
(17)	pT2	251
Denmark		
Pazhava (2025) (18)	T1-T2	167
United States	pT1	52
	pT2	115
Wong (2025) (19)	pT1	177
Multiple countries	pT2	483

CI, confidence interval; SLNB RR, sentinel lymph node biopsy reduction rate

Af evalueringsdesignet fremgår det, at sensitivitet bør opgøres som andelen af patienter med positivt fund ved referencestandarden, som også har et positivt fund ved indekstesten. Fagudvalget har specificeret en MKRF på 0,95 for T1a - T2a og på 0,98 for T2b.

Af evalueringsdesignet fremgår det, at specificiteten bør opgøres som andelen af patienter med negativt fund ved referencestandarden, som også får et negativt fund ved indekstesten. Fagudvalget har specificeret en MKRF på 0,9 for alle subgrupper.

Det fremgår ligeledes af designet, at ansøger bør afrapportere de tilhørende prædiktive værdier.

Ansøger opgør resultaterne for de enkelte studier samt metaanalysen i en tabel i bilag på side 119 i ansøgningen. Nedenfor ses ansøgers forest plot af de enkelte effektmål:

Figur 2 – Ansøgers forest plot af sensitiviteten. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 123



Figur 3 – Ansøgers forest plot af specificiteten. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 124

Figur 4 – Ansøgers forest plot af SNB RR. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 123



Figur 5 – Ansøgers forest plot af NPV. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 124

Overstående resultater er gennemgået i nedenstående analyse og er opdelt efter subgrupper, som er defineret efter tumortykkelse (T).

4.3.1.1 Subgruppe T1a

I Tabel 12 er ansøgers estimater for subgruppen T1a med en antaget prævalens på 2 % præsenteret. I henhold til designet blev MKRF sat til 95 % for sensitiviteten og 90 % for specificiteten.

Tabel 12 – Ansøgers resultater for subgruppen T1a

Subgruppe	Studie størrelse (n)	Sensitivitet % (KI 95 %)	Specificitet % (KI 95 %)	Negativ prædiktiv værdi % (KI 95 %)	SNB RR % (KI 95 %)
T1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ansøgers metaanalyse resulterede i en sensitivitet på [redacted]

Specificiteten er [redacted]

Den negative prædiktive værdi er på [redacted]

SNB-reduktionsraten er [redacted]

For at belyse konsekvenserne af brugen af indekstesten Merlin Assay har instituttet, på baggrund af ovenstående estimater, udarbejdet en frekvenstabel i form af en 2 x 2-tabel baseret på en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 2 %, som præsenteres i Tabel 13.

Tabel 13 – Instituttets frekvenstabel for antal FN, FP, SN og SP pr. 100 testede med en antaget prævalens på 2 % i subgruppe T1a testet med Merlin Assay

Merlin Assay	Referencetandard + (KI 95 %)	Referencestandard - (KI 95 %)
Indekstest +	[redacted]	[redacted]
Indekstest -	[redacted]	[redacted]

Ovenstående frekvenstabel er visualiseret i nedenstående figur:

Figur 6 – Instituttets visualisering af konsekvenserne for 100 individer, i subgruppe T1a, testet med Merlin Assay for at have metastatisk melanom



Ved omregning af estimaterne fra ansøgningen til en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 2 %, er der af instituttet blevet beregnet en positiv prædiktiv værdi på [redacted] Dette indikerer, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt positivt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk positivt svar.

Den negative prædiktive værdi er i ansøgningen angivet til [redacted] Dette indikerer, ud fra instituttets beregninger, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt negativt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk negativt svar.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet diagnostisk akkuratesse i forhold til subgruppe T1a

Fagudvalget vurderer, at for effektmålet sensitivitet i subgruppen T1a er [redacted], men at der er betydelig usikkerhed forbundet med estimaterne. Den samlede tiltro til evidensen til besvarelse af effektmålet er vurderet som lav, hvilket indikerer, at den sande akkuratesse kan være væsentligt anderledes end de angivne estimater.

Fagudvalget vurderer desuden, [redacted] På grund af den lave tiltro til evidensen er der derfor begrænset tiltro til de angivet estimater, som bør tolkes med forsigtighed.

Fagudvalget vurderer, at for effektmålet specificitet i subgruppen T1a er [redacted] Den samlede tiltro til evidensen til besvarelse af effektmålet er vurderet 'moderat', hvilket indikerer, at den sande akkuratesse sandsynligvis ligger tæt på de angivne estimater.

Fagudvalget gør opmærksom på, at som det også er nævnt tidligere under afsnit 1.2, har de danske kliniske retningslinjer ændret sig, hvilket betyder at SNB som udgangspunkt ikke anbefales ved T1-melanomer (11). Fagudvalget gør ligeledes opmærksom på, at langt de fleste af T1-patienterne som har en positiv sentinel node vil være i stadie IIIA og ifølge kliniske retningslinjer tilbydes denne subgruppe ikke adjuverende behandling, hvilket understreger den meget lille kliniske værdi ved at udføre yderligere diagnostik på denne patientgruppe.

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at der ikke længere er indikation for anvendelsen af Merlin Assay til denne subgruppe i dansk klinisk praksis. Resultaterne indikerer ligeledes stor usikkerhed og giver ligeledes ikke indikation for anvendelse af Merlin Assay til denne gruppe.

4.3.1.2 Subgruppe T1b

Ansøgers estimater for subgruppen T1b med en antaget prævalens på 5,3 % er præsenteret i Tabel 14. I henhold til evalueringsdesignet blev MKRF sat til 95 % for sensitiviteten og 90 % for specificiteten.

Tabel 14 – Ansøgers resultater for subgruppen T1b

Subgruppe	Studie størrelse (n)	Sensitivitet % (KI 95 %)	Specificitet % (KI 95 %)	Negativ prædiktiv værdi % (KI 95 %)	SNB RR % (KI 95 %)
T1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ansøgers metaanalyse resulterede i en sensitivitet på [redacted]

Specificiteten er [redacted]

SNB-reduktionsraten er på [redacted]

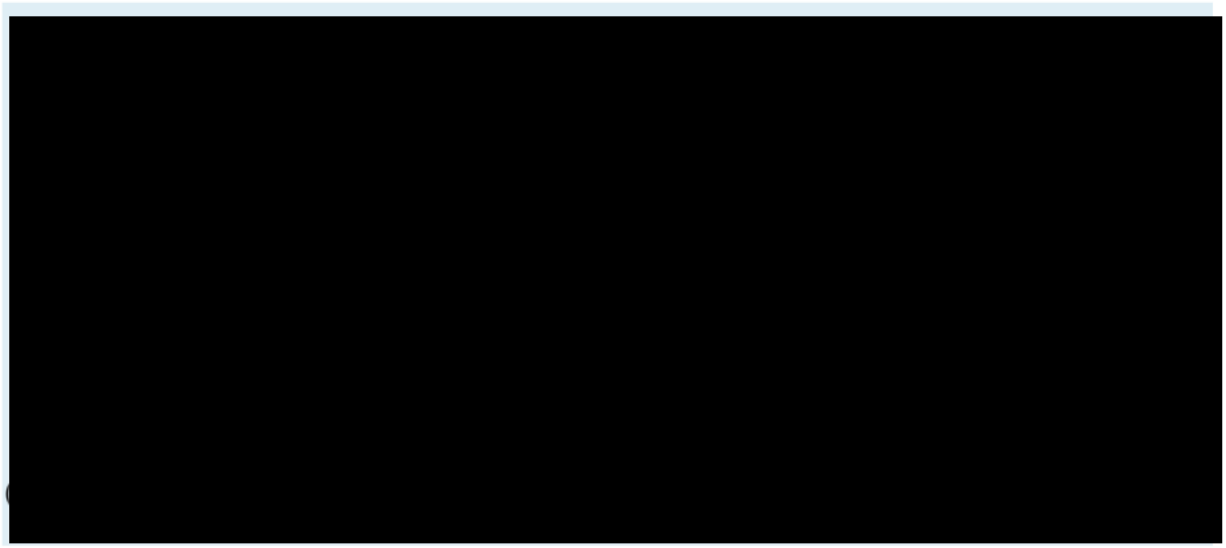
For at belyse konsekvenserne ved anvendelse af Merlin Assay har instituttet, på baggrund af ovenstående estimater, udarbejdet en frekvenstabel i form af en 2 x 2-tabel på en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 5,3 %, som er vist i Tabel 15.

Tabel 15 – Instituttets frekvenstabel for antal FN, FP, SN og SP pr. 100 testede med en antaget prævalens på 5,3 % for subgruppe T1b testet med Merlin Assay

Merlin Assay	Referencetandard + (KI 95 %)	Referencestandard - (KI 95 %)
Indekstest +	[redacted]	[redacted]
Indekstest -	[redacted]	[redacted]

Ovenstående frekvenstabel er visualiseret i nedenstående figur:

Figur 7 – Instituttets visualisering af konsekvenserne for 100 individer, i subgruppe T1b, testet med Merlin Assay for at have metastatisk melanom



Ved omregning af estimaterne fra ansøgningen, til en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 5,3 %, er der af instituttet blevet beregnet en positiv prædiktiv værdi på [redacted] Hvilket indikerer, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt positivt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk positivt svar.

Den negative prædiktive værdi er i ansøgningen angivet til [redacted] Hvilket indikerer, ud fra instituttets beregninger, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt negativt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk negativt svar.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet diagnostisk akkuratesse i forhold til subgruppe T1b

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet sensitivitet i subgruppen T1b ikke [redacted] Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er 'lav', hvilket indikerer, at den sande akkuratesse kan være væsentligt anderledes end de angivne estimater.

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet specificiteten i subgruppen [redacted] Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er 'moderat', hvilket indikerer, at den sande akkuratesse sandsynligvis ligger tæt på de angivne estimater.

Fagudvalget gør igen opmærksom på, at de samme bemærkninger som nævnt ovenover for subgruppe T1a gør sig gældende for subgruppe T1b. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke længere er indikation for anvendelsen af Merlin Assay til subgruppe T1b i dansk klinisk praksis. Resultaterne indikerer ligeledes stor usikkerhed og giver derfor heller ikke indikation for anvendelse af Merlin Assay til denne subgruppe.

4.3.1.3 Subgruppe T2a

Ansøgers estimater for subgruppen T2a med en antaget prævalens på 9,9 % er præsenteret i Tabel 16. I henhold til evalueringsdesignet blev MKRF fastsat til 95 % for sensitiviteten og 90 % for specificiteten.

Tabel 16 – Ansøgers resultater for subgruppen T2a

Subgruppe	Studie størrelse (n)	Sensitivitet % (KI 95 %)	Specificitet % (KI 95 %)	Negativ prædiktiv værdi % (KI 95 %)	SNB RR % (KI 95 %)
T2a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ansøgers metaanalyse resulterede i en sensitivitet på [redacted] Specificiteten er [redacted] Den negative prædiktive værdi er [redacted] SNB-reduktionsraten er [redacted]

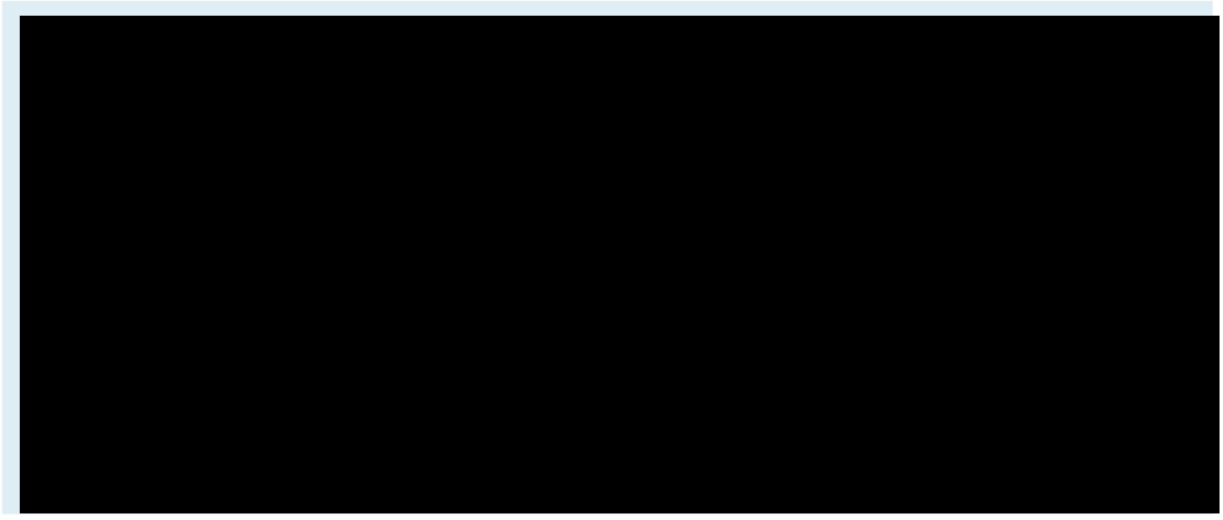
For at belyse konsekvenserne ved anvendelse af Merlin Assay har instituttet, på baggrund af ovenstående estimater, udarbejdet en frekvenstabel i form af en 2 x 2-tabel for en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 9,9 %, som er vist i Tabel 17.

Tabel 17 – Instituttets frekvenstabel for antal FN, FP, SN og SP pr. 100 testede med en antaget prævalens på 9,9 % for subgruppe T2a testet med Merlin Assay

Merlin Assay	Referencetandard + (KI 95 %)	Referencestandard - (KI 95 %)
Indekstest +	[redacted]	[redacted]
Indekstest -	[redacted]	[redacted]

Ovenstående frekvenstabel er visualiseret i nedenstående figur:

Figur 8 – Instituttets visualisering af konsekvenserne for 100 individer, i subgruppe T2a, testet med Merlin Assay for at have metastatisk melanom



Ved omregningen af estimaterne fra ansøgningen til en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 9,9 %, er der af instituttet blevet beregnet en positiv prædiktiv værdi på ca. [redacted]

[redacted]. Dette indikerer, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt positivt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk positivt svar.

Den negative prædiktive værdi er i ansøgningen angivet til [redacted] Dette indikerer, ud fra instituttets beregninger at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt negativt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk negativt svar.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet diagnostisk akkuratesse i forhold til subgrubbe T2a

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet sensitivitet i subgruppe T2a [redacted] Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er moderat. Dette indikerer, at den sande akkuratesse sandsynligvis ligger tæt på de angivne estimater.

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet specificitet i subgruppen T2a [redacted]. Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er høj. Dette indikerer, at der er stor sikkerhed for, at den sande værdi ligger tæt på de angivne estimater.

Reduktionsraten for T2a indikerer, at antallet af udførte SNB potentielt kan reduceres med ca. [redacted] Fagudvalget anerkender, at Merlin Assay potentielt kan reducere antallet af SNB samt det lave antal falsk negative, som beregningerne indikerer på en hypotetisk kohorte af 100 individer.

Dog vurderer fagudvalget at andelen af falsk positive resultater er for høj. Jf. afsnit 1.2 var der i 2023 465 patienter der fik foretaget SNB. Ud fra overstående resultater, kan det derfor estimeres, at ved anvendelse af Merlin Assay vil [redacted]. Fagudvalget vurderer derfor at den kliniske merværdi af Merlin Assay udtyndes.

4.3.1.4 Subgruppe T2b

Ansøgers estimater for subgruppen T2b med en antaget prævalens på 22 % er præsenteret i Tabel 18. I henhold til evalueringsdesignet blev MKRF fastsat til 98 % for sensitiviteten og 90 % for specificiteten.

Tabel 18 – Ansøgers resultater for subgruppen T2b

Subgruppe	Studie størrelse (n)	Sensitivitet % (KI 95 %)	Specificitet % (KI 95 %)	Negativ prædiktiv værdi % (KI 95 %)	SNB RR % (KI 95 %)
T2b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ansøgers metaanalyse resulterede i en sensitivitet på [redacted] Specificiteten er [redacted]. Den negative prædiktive værdi er på [redacted] SNB-reduktionsraten er på [redacted]

For at belyse konsekvenserne ved anvendelse af Merlin Aassay har instituttet, på baggrund af ovenstående estimater, udarbejdet en frekvenstabel i form af en 2 x 2-tabel for en hypotetisk kohorte på 100 individer med en antaget prævalens på 22 %, som præsenteres i Tabel 19.

Tabel 19 – Instituttets frekvenstabel for antal FN, FP, SN og SP pr. 100 testede med en antaget prævalens på 22 % for subgruppe T2b testet med Merlin Assay

Merlin Assay	Referencetandard + (KI 95 %)	Referencestandard - (KI 95 %)
Indekstest +	[redacted]	[redacted]
Indekstest -	[redacted]	[redacted]

Ovenstående frekvenstabel er visualiseret i nedenstående figur:

Figur 9 – Instituttets visualisering af konsekvenserne for 100 individer, i subgruppe T2b, testet med Merlin Assay for at have metastatisk melanom

[redacted]

Ved omregningen af estimaterne fra ansøgningen til en hypotetisk kohorte på 100 individer, med en antaget prævalens på 22 %, er der af instituttet blevet beregnet en positiv prædiktiv positive værdi på [redacted] Dette indikerer, at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt positivt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk positivt svar.

Den negative prædiktive værdi er i ansøgningen angivet [redacted] Dette indikerer, ud fra instituttets beregninger at ud af 100 individer vil mellem ca. [redacted] få et sandt negativt svar, mens mellem ca. [redacted] vil få et falsk negativt svar.

<u>Fagudvalgets vurdering af effektmålet diagnostisk akkuratesse i forhold til subgruppe T2b</u>

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet sensitivitet i subgruppen T2b [redacted]. Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er moderat. Dette indikerer, at den sande akkuratesse sandsynligvis ligger tæt på de angivne estimater.

Fagudvalget vurderer, at punktestimatet for effektmålet specificitet i subgruppen T2b [redacted] Den samlede tiltro til evidensen for besvarelse af effektmålet er høj. Dette indikerer, at der er stor sikkerhed for, at den sande værdi ligger tæt på de angivne estimater.

Reduktionsraten for T2b indikerer, at antallet af SNB potentielt kan reduceres med ca. [redacted]. Fagudvalget anerkender at Merlin Assay potentielt kan reducere antallet af SNB samt det lave antal falsk negative, som beregningerne indikerer på en hypotetisk kohorte af 100 individer.

Dog vurderer fagudvalget, at andelen af falsk positive resultater er for høj. Jf. afsnit 1.2 var der i 2023 42 patienter der fik foretaget SNB. Ud fra ovenstående resultater, kan det derfor estimeres, [redacted]. Fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi af Merlin Assay udtyndes.

4.3.2 Patientrelevante effektmål

I evalueringsdesignet har fagudvalget prædefineret en række patientrelevante effektmål med den begrundelse, at diagnostiske værktøjers påvirkning af patientrelevante effektmål vurderes at være vigtigere end den diagnostiske akkuratesse. Fagudvalget har derfor i designet beskrevet, at hvis de patientrelevante effektmål kan besvares, tillægges disse større vægt, forudsat at studiernes kvalitet vurderes tilstrækkelig. Diagnostiske værktøjers indflydelse på patientrelevante effektmål bestemmes bedst gennem 'end-to-end' studier. End- to-end studier er karakteriseret ved at undersøge hele behandlingsforløbet fra indledende undersøgelser, diagnose til endeligt udfald. Da denne studietype er sjældne, har det ikke været muligt for ansøger at finde 'end-to-end' studier men kun valideringsstudier.

I evalueringsdesignet har fagudvalget udvalgt relevante effektmål og fastsat MKRF, jf. Tabel 4. MKRF er i den forbindelse et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som vurderes at have klinisk betydning for den pågældende population, og som i klinisk praksis er afgørende for, om ét alternativ er at foretrække frem for et andet.

4.3.2.1 Tilbagefald

I evalueringsdesignet fremgår det, at ansøger bør belyse, om implementering af Merlin Assay kan få betydning for tilbagefald. Fagudvalget har vurderet effektmålet som kritisk og har ønsket, at effektmålet opgøres som forskel i andel af patienter, der får tilbagefald, efter længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget har specificeret, at konsekvenserne ved tilbagefald er størst ved højere T-stadier. Derfor anses en forskel på 5 %-point for stadierne T1a, T1b og T2a samt en forskel på 2 %-point for T2b-stadiet for klinisk relevant.

Ansøger beskriver følgende om evidensen til besvarelse af effektmålet tilbagefald:

> *" Three studies investigated the long-term survival of Merlin Low versus High Risk patients in a US, Swedish/Dutch, and German cohort (Eggermont et al., 2020 (20), Mulder et al., in 2022 (22) and Amaral et al., in 2023 (21), respectively) and reported relapse-free survival (RFS), distant metastasis-free survival (DMFS), and melanoma-specific survival (MSS) or overall survival (OS) (20–22)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 36*

Ansøger har derfor opgjort relaps-free survival (RFS) samt distant metastasis-free survival (DMFS) og overall survival (OS) eller melanoma specific survival (MSS). Det er udelukkende RFS der betragtes som besvarelse af effektmålet tilbagefald, men de andre effektmål er valgt medtaget. Resultaterne er opgjort deskriptivt og fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 20 – Ansøgers overblik over inkluderet evidens til besvarelse af effektmålet tilbagefald. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 42-43

Reference: author (year) country	Cohort & Sample size	Recurrence-free survival, % (5-year)	Distant metastatic free survival, % (5-year)	Overall survival/ Melanoma-specific survival, % (5-year)	Hazard Ratio (95% CI, p-value)
Eggermont (2020) (20) **United States**	All patients (837)	73 [69-76]	81 [77-84]	91 [94-99]	Stage I-III
	SLNB negative (637)	79 [75-83]	86 [82-89]	93 [90-95]	Low risk versus High Risk node node-
	SLNB positive (200)	52 [43-60]	64 [55-72]	85 [78-90]	RFS: 3.61 [2.23-5.84]; P < 0.0001
	Stage I-III (837)				Low risk versus High Risk node node+
	Low risk & node- (310)	89 [83-93]	94 [89-96]	96 [94-99]	RFS: 2.06 [0.89-4.74]; P < 0.1
	High risk & node- (327)	70 [63-76]	78 [71-83]	89 [84-93]	Stage I-IIA
	Low risk & node+ (27)	68 [42-85]	68 [42-85]	89 [64-97]	RFS: 2.98 [1.78-4.98]; P <0.001
	High risk & node+ (173)	49 [40-58]	64 [54-72]	84 [77-90]	DMFS: 3.36 [1.77-6.36]; P <0.001
	Stage I-IIA (580)				MSS: 2.49 [1.00-6.16]; P <0.05
(MSS)	CP-GEP Low Risk (306)	89 [84-93]	94 [89-96]	97 [93-98]	
	CP-GEP High Risk (274)	74 [67-80]	80 [73-85]	91 [86-95]	
Wever (2020) (23) **Sub analysis United States (MSS)**	Stage IIA				Stage IIA
	CP-GEP Low Risk (78)	78%	85%	89	RFS: 2.23; P <0.05
	CP-GEP High Risk (63)	56%	58%	90	
Mulder (2022) (22) **Sweden & Netherlands (OS)**	Stage I-II (535)	83.5 [79.9-86.5]	88.5 [85.6-91.3]	86.7 [83.4-89.4]	5-year RFS:
	CP-GEP Low Risk (122)	92.9 [86.4-96.4]	97.4 [92.1-99.2]	92.1 [85.4-95.8]	2.93 [1.41-6.09]; P <0.004
	CP-GEP High Risk (413)	80.7 [76.3-84.3]	86.2 [82.3-89.3]	85.1 [81.1-88.3]	10-year RFS:
	Stage I-II: 10-year survival (535)	78.4 [74.2-82.1]	83.8 [79.9-87.0]	73.9 [69.1-78.1]	2.84 [1.47-5.45]; p<0.002
	CP-GEP Low Risk (122)	90.6 [83.1-94.9]	95 [88.3-97.9]	76.9 [64.9-85.1]	
	CP-GEP High Risk (413)	74.9 [69.8-79.2]	80.6 [75.8-84.5]	73 [67.6-77.6]	
Amaral (2023) (21) **Germany**	Stage I/II (543)	79.9 [76.0-83.2]	90.0 [86.9-92.4]	88.3 [85.1-90.8]	Stage I/II
	CP-GEP Low Risk (232)	92.7 [88.1-95.5]	96.3 [92.3-98.2]	94.2 [89.9-96.7]	RFS: 4.73; P <0.001
	CP-GEP High Risk (311)	70.4 [64.6-75.4]	85.3 [80.4-89.0]	83.9 [79.1-87.7]	DMFS: 4.62; P <0.001
	Stage I/IIA (424)	86.0 [82.0-89.1]	94.4 [91.5-96.4]	92.9 [89.8-95.1]	OS: 3; P <0.001
	CP-GEP Low Risk (229)	93.0 [88.5-95.8]	96.7 [92.7-98.5]	94.6 [90.3-97.0]	
	CP-GEP High Risk (195)	77.8 [70.9-83.3]	91.8 [86.6-95.1]	91.0 [85.7-94.4]	Stage I/IIA
	AJCC Low Risk stage I/IIA (424)	86.0 [82.0-89.1]	94.4 [91.5-96.4]	92.9 [89.8-95.1]	RFS: 3.53; P <0.001
	Stage I (301)	90.7 [86.6-93.7]	96.0 [92.7-97.8]	95.6 [92.4-97.5]	DMFS: 2.79; P <0.05
	CP-GEP Low Risk (208)	92.9 [88.0-95.8]	96.9 [92.7-98.7]	95.8 [91.7-97.9]	OS: 1.72; P =0.17
	CP-GEP High Risk (93)	86.0 [76.6-91.8]	94.0 [86.2-97.5]	95.4 [88.1-98.2]	
	Stage II (242)	66.1 [59.2-72.0]	82.2 [76.2-86.9]	79.0 [73.0-83.9]	
	CP-GEP Low Risk (24)	90.6 [67.3-97.6]	90.6 [67.3-97.6]	79.3 [53.1-91.8]	
	CP-GEP High Risk (218)	63.4 [56.1-69.9]	81.4 [74.9-86.3]	79.0 [72.6-84.0]	
	Patients who did not undergo SLNB	7 events	4 events	7 events	
(OS)	CP-GEP Low Risk (69)	1 event	0 events	3 events	
	CP-GEP High Risk (11)	6 events	4 events	4 events	
Amaral (2025) (24) **Germany**					Patients who did not undergo SLNB
	Complete cohort (930): 5 years	93.1 [91.2-94.6]	97.6 [96.3-98.4]	98.2 [97.1-98.9]	RFS: 20.07; P<0.0001
	CP-GEP Low Risk (879)	96.0 [94.4-97.1]	98.9 [98.0-99.4]	99.5 [98.8-99.8]	DMFS: 19.44; P<0.0001
	CP-GEP High Risk (51)	37.5 [23.2-51.8]	70.2 [53.8-81.7]	70.3 [53.1-82.2]	MSS: 35.85; P<0.0001
	Complete cohort (930): 10-years	91.7 [89.6-93.3]	96.2 [94.6-97.3]	97.2 [95.8-98.1]	OS: 5.59; P<0.0001
	CP-GEP Low Risk (879)	94.5 [92.7-95.9]	97.6 [96.1-98.5]	98.6 [97.4-99.3]	
(MSS)	CP-GEP High Risk (51)	37.5 [23.2-51.8]	70.2 [53.8-81.7]	66.8 [49.0-79.6]	
Pazhava (2024) (18) **United States**	Stage I-III:				SLNB negative versus positive
	Head & Neck (250)	71.3 [64.2-77.3]	80.8 [74.2-85.8]	88.4 [82.1-92.7]	RFS: 4.12; P<0.001
	SLNB negative (215)	76.9 [69.4-82.8]	84.3 [77.4-89.2]	90.6 [83.8-94.6]	DMFS: 3.43; P<0.001
	SLNB positive (35)	36.8 [17.0-57.0]	61.4 [41.6-76.2]	72.5 [45.5-87.7]	OS: 3.53; P<0.05
	CP-GEP Low Risk (103)	85.0 [75.0-91.3]	91.6 [83.1-95.9]	95.4 [88.2-98.3]	CP-GEP Low Risk versus High Risk
	CP-GEP High Risk (147)	61.4 [51.2-70.2]	72.6 [62.4-80.4]	82.6 [71.8-89.5]	RFS: 3.04; P<0.001
(MSS)					DMFS: 3.31; P<0.01
					OS: 3.06; P<0.05

CI, confidence interval; CP-GEP, clinicopathologic gene expression profiling; DMFS, distant metastatic-free survival; MSS, melanoma-specific survival; OS, overall survival; RFS, recurrence-free survival/relapse-free survival

Ansøger angiver, at der er tre studier til besvarelse af effektmålet tilbagefald. I ansøgers tabel 13 fremgår der imidlertid mere end tre studier. I henhold til fagudvalgets vurdering i afsnit 4.1.1 undlades ikke-fagfællebedømt evidens i form af abstracts og poters i nærværende afsnit. Hvorved der er fire studier tilbage til besvarelse af nedenstående effektmål.

Studiet af Pazhava et al. (2025) (30), er i ansøgers tabel 13 angivet med udgivelsesåret 2024. Artiklen er imidlertid blevet korrigeret, og i den forbindelse er udgivelses årstal blevet opdateret til 2025. Instituttet er opmærksomt på disse korrektioner og har gennemgået data.

Instituttet har endvidere bemærket, at data fra studie af Pazhava et al. (2025) (30) ikke fuldt ud var medtaget i ansøgningen. Disse data er derfor indarbejdet i den nedenstående deskriptive analyse. Derudover er der i ansøgningens tabel 13 angivet, at Pazhava et al. (2025) (30) indeholder data for OS, hvilket ikke er korrekt, idet studiet udelukkende opgiver data for MSS.

4.3.2.1.1 Relaps-free survival / Tilbagefald

Relaps free survival (RFS) bliver i studierne defineret som tiden fra diagnose til det første dokumenteret tilbagefald, død eller sidste opfølgende besøg (33, 38). Ansøger anvender både termerne relaps-free survival og recurrence-free survival, men ud fra definitionen og effektmål i de overstående studier, betragtes de i denne sammenhæng som ækvivalente.

Ansøger beskriver følgende om RFS ud fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33):

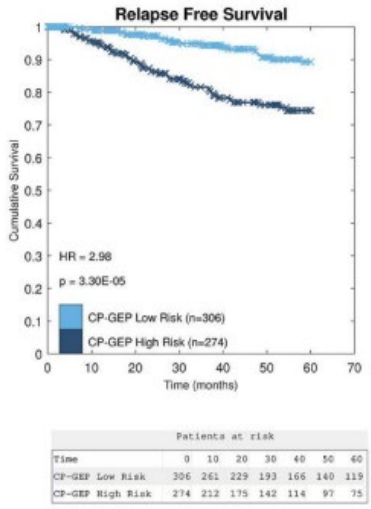
> *" For RFS, in patients that were classified as SLNB negative (n=637), 51% of patients were categorized as Merlin High Risk and had a significantly lower 5-year RFS (70% [95% CI: 63% – 76%]) versus Low Risk patients (89% [95% CI: 83% – 93%]) with a hazard ratio (HR) of 3.61 (95% CI: 2.23 – 5.84); P < 0.0001. Interestingly, in patients that were SLNB positive (n=200), Merlin was also able to risk-stratify patients in two groups: SLNB positives with Merlin Low Risk had a much better survival outlook than Merlin High Risk patients. Of the patients categorized as high risk, 5-year RFS was substantially lower (49% [95% CI: 40% – 58%]) compared to CP-GEP Low Risk patients (68% [95% CI: 42% – 85%]) with a HR of 2.06 (95% CI: 0.89 – 4.74); P < 0.1."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 36*

Og

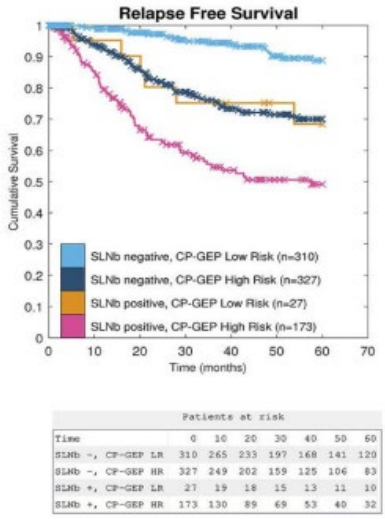
> *" Additionally, subgroup analysis was performed in patients with stage I/IIA primary cutaneous melanoma (n=580). Herein, 47% of the patients were classified as High Risk and 53% as Low Risk. The 5-year RFS of patients with a High Risk test result was 74% (95% CI: 67% – 80%) versus 89% (95% CI: 84% – 93%) in patients with Low Risk Merlin with an HR of 2.98 (95% CI: 1.78 – 4.98); P < 0.0001."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 37*

I Figur 10 og Figur 11 ses tilhørende Kaplan-Meier-kurver fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33).

Figur 10 – Kaplan-Meier kurve for RFS stratificerede med Merlin Assay klassifikation. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 37



Figur 11 – Kaplan-Meier kurve for RFS stratificerede for SNB status med Merlin Assay klassifikation. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 37



Resultaterne fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel mellem patienter, der bliver klassificeret som værende i lav- eller højrisiko med Merlin Assay i forhold til deres risiko for tilbagefald.

Studiet af Eggermont et al. (2020), er baseret på en retrospektiv kohorte, der er ikke eksplicit beskrevet de interventioner patienterne undergår i den femårig opfølgningsperiode (33).

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af RFS ud fra studiet af Pazhava et al. (2024) (30), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.1.

> *" In a paper published by Pazhava et al. (18), the prognostic utility of Merlin was investigated in a cohort of 250 stage I, II, and III patients from the US with head and neck melanoma. In patients with a Low Risk, the 5-year RFS was 85% (95% CI, 75.0–91.3%). In comparison, in patients with High Risk, the 5-year RFS was 61.4% (95% CI, 51.2–70.2%)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Følgende er ikke beskrevet i ansøgningen, men er identificeret af instituttet og supplerer ovenstående citat.

Den femårige RFS for stadie I til II var 86,1 % (95 % KI: 76,1;92,1 %) for patienter klassificeret med Merlin Assay til lav risiko versus 68,1 % (95 % KI: 56,1;77,5) for patienter i høj risiko (HR: 2,49; p < 0,05) (30).

Resultaterne fra studiet af Pazhava et al. (2024) (30) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel på RFS for de patienter, der bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- eller højrisiko. Studiet har ligeledes undersøgt HR for SNB positive og negative patienter. Her er der ligeledes statistisk signifikant forskel mellem patienter, der bliver klassificeret som lav- og højrisiko.

Studiet af Pazhava et al. (2024), beskriver, at alle med positiv SNB modtog adjuverende behandling i opfølgningsperioden, men ingen af høj risikopatienterne med negativ SNB fik adjuverende behandling (30).

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af RFS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.1.

> *" Among all patients, the 5-year RFS was 83.5% (95% CI: 79.9–86.5)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

og

> *" To evaluate the prognostic significance of CP-GEP, stratification based on CP-GEP risk groups revealed a 5-year RFS of 92.9% (95% CI: 86.4–96.4) for Low Risk patients compared to 80.7% (95% CI: 76.3–84.3) for High Risk patients (HR 2.93, 95% CI: 1.41–6.09, p < 0.004). At 10 years, Low Risk patients had an RFS of 90.6% (95% CI: 83.1–94.9) versus 74.9% (95% CI: 69.8–79.2) for High Risk patients (HR 2.84, 95% CI: 1.47–5.45, p <0.002).""*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af Mulder et al. (2022) (38), indikerer statistik signifikant forskel på RFS, for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- eller højrisiko med en opfølgningstid på fem og ti år.

Studiet af Mulder et al. (2022), er baseret på en retrospektiv kohorte, der er ikke eksplicit beskrevet de interventioner, patienterne undergår i opfølgningsperioden (38).

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af RFS ud fra studiet af Amaral et al. (2023) (36), de tilhørende Kaplan-Meier-Kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.1.

> ” In a paper published by Amaral et al., the prognostic utility of Merlin was investigated in a German cohort of 543 stage I/II primary cutaneous melanoma patients with negative SLNB. In patients with a Low Risk, the 5-year RFS was 92.9% (95% CI: 88.0-95.8) for stage I patients and 90.6% (95% CI: 67.3-97.6) for stage II patients. In comparison, in patients with High Risk, the 5-year RFS was 86.0% (95% CI: 76.6-91.8) in stage I patients and 63.4% (95% CI: 56.1-69.9) in stage II patients. For stage I/II, CP-GEP classified 311 patients as high risk for disease recurrence, with an HR of 4.73 (p < 0.001).”
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af Amaral et al. (2023) (36), indikerer, at der er statistisk signifikant forskel på RFS, for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- eller højrisiko.

Studie af Amaral et al. (2023) (36), er baseret på en retrospektiv kohorte, i studiet er der beskrevet, at for stadie I-IIA, er der ikke adgang til adjuverende behandling, det er ikke eksplicit skrevet hvilken behandling IIB modtager i opfølgningsperioden (36).

4.3.2.1.2 Distant metastasis-free survival

Distant metastasis-free survival (DMFS) bliver i studierne defineret som tiden fra diagnose indtil et event med fjern metastaser, død eller sidste opfølgnings besøg (33, 38).

Nedenfor ses ansøger beskrivelse af DMFS ud fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.2.

> *" Similar trends were observed in DMFS… in which SLNB negative Low Risk patients had significantly better DMFS … compared to High Risk patients (DMFS: HR, 3.36 [95% CI: 1.77 – 6.36]; P < 0.001)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 37*

Resultaterne fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel på DMFS, for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay som værende lav- eller højrisiko.

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af DMFS ud fra studiet af Pazhava et al. (2025) (30), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver har ansøger valgt ikke at illustrere, men de kan ses i artiklen af Pazhava et al. (2025) (30).

> *" Similar trends were observed in DMFS …, where Merlin was able to risk-stratify patients with an HR of 3.31 p<0.05 … in DMFS …, respectively"*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af af Pazhava et al. (2025) (30) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel på DMFS, for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- eller højrisiko, men der er ikke opgivet konfidensinterval, hvilket gør det svært at tolke på usikkerheden af estimatet.

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af DMFS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.2.

> *" The 5-year DMFS … were 88.8% (95% CI: 85.6–91.3), respectively."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Der er for overstående resultater i studiet af Mulder et al. (2022) (38), ikke opgivet HR og P-værdi, hvilket gør det svært at tolke om der er signifikant forskel på OS når patienterne bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- og højrisiko.

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af DMFS ud fra studiet af Amaral et al. (2023) (36), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.2.

> *" Similar trends were observed in DMFS (HR: 4.6 [p<0.001])"*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af Amaral et al. (2023) (36) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel på DMFS for de patienter der bliver klassificeret som lav- eller højrisiko, men der er ikke opgivet konfidensinterval, hvilket gør det svært at tolke på usikkerheden af estimatet.

4.3.2.1.3 Melanoma specific survival eller Overall survival

Melanoma specific survival (MSS) bliver af Eggermont et al. (2020), defineret som tiden fra diagnose til død eller sidst opfølgningsbesøg (33). Overall survival (OS) bliver af Mulder et al. (2022), defineret som tiden fra diagnose til sidste opfølgningsbesøg eller død af enhver årsag (38).

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af MSS ud fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.3.

> *" Similar trends were observed in…, MSS in which SLNB negative Low Risk patients had significantly better … MSS compared to High Risk patients… MSS HR, 2.49 [95% CI: 1.00 – 6.16); P < 0.0])."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 37*

Jævnfør ansøgers tabel 13, i nærværende rapport Tabel 20 samt artiklen af Eggermont et al. (2020) (33), er der fejl i overstående citat, idet P-værdien er <0,05 og ikke 0,0. Resultaterne indikerer, at der ikke statistisk signifikant forskel på MSS for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay i henholdsvis lav- og højrisikogrupperne.

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af MSS ud fra studiet af Pazhava et al. (2025) (30), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver, har ansøger valgt ikke at illustrere, men de kan ses i artiklen af Pazhava et al. (2025) (30).

> *" Similar trends were observed in … MSS, where Merlin was able to risk-stratify patients with an HR… 3.06 p<0.05 in… MSS, respectively"*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af Pazhava et al. (2025) (30) indikerer, at der er statistisk signifikant forskel, men der er ikke opgivet konfidensinterval, hvilket gør det svært at tolke på usikkerheden af estimatet.

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af OS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.3.

> *" The 5-year … OS rates were … 86.7% (95% CI: 83.4–89.4), respectively."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Nedenfor ses ansøgers beskrivelse af OS ud fra studiet af Amaral et al. (2023) (36), de tilhørende Kaplan-Meier-kurver kan findes i bilag afsnit 11.2.1.3.

> *" Similar trends were observed in… OS (HR: 3 [p<0.001])."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 38*

Resultaterne fra studiet af Amaral et al. (2023) (36), indikerer at der er statistisk signifikant forskel på OS for de patienter der bliver klassificeret med Merlin Assay som lav- eller højrisiko.

Ansøger giver følgende opsummering af besvarelsen af effektmålet tilbagefald.

> *" Beyond guiding decisions around SLNB, the Merlin Low Risk result is strongly associated with favorable long-term outcomes. Five-year follow-up data show that patients classified as Low Risk experience significantly improved survival rates and fewer recurrences. Among SLNB-negative patients, the Merlin assay provides additional prognostic insight, those with a Low Risk result demonstrate markedly better survival outcomes compared to their High Risk counterparts. This suggests that for node-negative primary cutaneous melanoma patients, a Low Risk Merlin result not only identifies individuals with a good prognosis but may also serve as a safe alternative to SLNB in the long term."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.2 side 41*

Fagudvalgets vurdering af effektmålet tilbagefald

Fagudvalget gør opmærksom på, at ovenstående analyse udelukkende er udført deskriptivt, og at der ikke er anvendt korrekte komparatorer og subgrupper. Det er derfor ikke muligt for fagudvalget at udlede et samlet estimat for effektmålet tilbagefald, og de opstillede resultater kan ikke anvendes til tolkning af en klinisk merværdi af Merlin Assay for så vidt angår tilbagefald. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne kan give en indikation af den prognostiske nytte af Merlin Assay, men uden sammenligning til referencestandarden.

4.3.2.2 Tid til behandling

Af designet fremgår det, at ansøger bør belyse den endelige tid til behandling og om implementering af Merlin Assay kan få betydning for udredningsretten der er fastsat i kræftpakkeforløbene. Fagudvalget har vurderet effektmålet som kritisk og har ønsket effektmålet opgjort som forventet gennemsnitlig tid fra primær diagnose til re-excision (evt. inklusiv SNB). Fagudvalget har vurderet en forskel på 1 dag som værende en relevant forskel.

Ansøger beskriver følgende omkring evidensen til besvarelse af effektmålet tid til behandling:

> *" The turnaround time (TAT) of Merlin has been analyzed in two different studies of which one in a prospective multicenter study in the Netherlands."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.3 side 44*

Ansøger skriver, at effektmålet er blevet analyseret ud fra to studier, men i resultatoverblikket er der kun opgivet et studie. Ansøger opgør resultaterne deskriptivt og kan ses i nedenstående tabel.

Tabel 21 – Resultatoversigt for ansøgers besvarelse af effektmålet tid til behandling. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 44

Reference: author (year) country	Organizational utility	Days, median (IQR)
Stassen (2023) (13) **Netherlands**	• Order to revision	5 (3-6)
	• Revision to shipment	4 (2-6)
	• Shipment to report	7 (6-9)
	• Processing time at SkylineDx	4 (3-5)
	• Order to report	16 (14-20)

IQR, interquartile range.

Ansøger beskriver følgende ud fra studiet af Stassen et al. (2023) (18):

> *" Test results should be readily available before scheduling an SLNB procedure. In the Netherlands, with a median of 16 (14-20) days between ordering the test, and reporting the final results of the test, the TAT was sufficient to discuss the results of Merlin between physician and patient and to consider forgoing the SLNB surgery in patients with a Low Risk test result. A prolonged IC-to-report time was found in 16 of the 260 patients (median value exceeding 30 days). The main contributors that caused this delay were incorrect tissue shipment (n = 4) and extended shipment duration (exceeding 25 days) (13)[…] Given that the TAT is well within the 3-month timeframe and was deemed well accepted within the Dutch study it is anticipated that this would cause no harm and could be implemented in current routine daily clinical practice in Denmark."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.3 side 44*

Fagudvalgets vurdering af effektmålet tid til behandling

Fagudvalget gør opmærksom på, at det ikke er muligt at komme med en endelig konklusion på baggrund af ét studie. Fagudvalget forventer, at SNB først kan udføres, når der foreligger et svar på Merlin Assay prøven. Studiet finder en gennemsnitlige median tid på 16 (14-20) dage fra testen bestilles til det endelige resultat foreligger, når Merlin Assay analyseres i Holland. Hvilket vil forlænge det nuværende udredningsforløb, der er fastsat til 14 dage. Studiet finder også, at den gennemsnitlige median tid til at analysere Merlin Assay prøven er 4 (3-5) dage. Hvilket også må antages at være tilfældet, hvis Merlin Assay analyseres lokalt på de enkelte danske sygehuse

---

4.3.2.3 Komplikationer

Af designet fremgår det at ansøger bør belyse komplikationer, idet Merlin Assay indgår som et led i den diagnostiske kæde til SNB. I designet er det beskrevet at der ved nærværende effektmål, komplikationer, menes enhver grad af komplikationer som opstår i den diagnostiske kæde. Fagudvalget har vurderet effektmålet som kritisk og har ønsket effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, der oplever én eller flere komplikationer. Fagudvalget har vurderet, at en absolut forskel på 20 %-point som værende en relevant klinisk forskel. Herudover har fagudvalget beskrevet, at for at belyse alvorligheden samt hyppigheden af komplikationerne ønsker de at komplikationsprofilen beskrives kvalitativt.

Ansøger beskriver følgende omkring evidensen til besvarelse af effektmålet komplikationer:

> *"In a cohort of 558 patients with pT1-T4 primary cutaneous melanoma undergoing SLNB, with SLNB complication rates defined as the overall 90-day complication rate specific to SLNB was taken for procedures performed between 2004 and 2018 at the Mayo Clinic. Excluding patients with a positive SLNB as these patients at the time underwent complete lymph node dissection, which has a high complication rate (4)."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.1 side 34-35*

Ansøger opgør resultaterne deskriptivt og kan ses i nedenstående tabel.

Tabel 22 – Resultat oversigt for ansøgers besvarelse af effektmålet komplikationer. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 35

Reference: author (year) country	SLNB complications	Reference; n (%)	With Merlin decision applied; n (%)	% reduction
Hieken (2022) (4) **United States**	Undergoing SLNB	558 (100)	268 (49.0)	51%
	Any complications	97 (17.4)	39 (7.1)	59.2%
	Seroma	52 (9.3)	16 (2.9)	68.8%
	Lymphedema	24 (4.3)	10 (1.8)	58.1%
	Infection/cellulitis	27 (4.8)	14 (2.6)	45.8%
	Hematoma	18 (3.3)	6 (1.1)	66.7%
	Dehiscence	14 (2.5)	7 (1.3)	50.0%
	Emergency department visits	6 (1.1)	0	100%
	Readmission to the hospital	9 (1.6)	5 (0.9)	43.8%

SLNB, sentinel lymph node biopsy. ED visits and readmission were post-procedure

Ansøger beskriver følgende omkring resultaterne til besvarelse af effektmålet komplikationer:

> *" Forgoing SLNB surgery leads to fewer adverse events associated with this procedure. In a study by Hieken et al., results showed a reduced number of adverse events, but also emergency department visits and readmissions if decision based on Merlin was applied (See Table 12) [...] The overall observed complication rate was 17.4% and of which most common complications were seroma, infection, cellulitis and lymphedema. Omission of SLNB surgery in these 279 patients would have decreased complications proportionally by 59.2% (4). Additionally, Merlin's ability to decrease postoperative morbidity and hospital readmission in the Merlin Low Risk group, could directly impact a patient's quality of life. Forgoing SLNB by deselecting patients with Merlin would lead to less complications in these patients, thereby requiring less resources from hospitals."*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.1 side 34-35*

Og

> *" Forgoing SLNB would lead to fewer adverse events associated with SLNB (4)"*
>
> *Ansøgningen afsnit 5.2.2.1 side 35*

Ansøger har i afsnit 8.2.5.2 i den sundhedsøkonomiske analyse ligeledes anvendt ovenstående resultater, her har ansøger dog valgt at tilføje to studier. Disse studier er ikke nævnt i den indledende beskrivelse af anvendt evidens. Resultaterne ved tilføjelse af de to studier vises i nedenstående tabel.

Tabel 23 – Resultat af komplikationer besvaret af ansøger i det sundhedsøkonomiske afsnit. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 69

Parameter	Adverse effect, %	Source
First-year side effect:		
Nerve injury	1%	(59)
Seroma	9%	(4)
Hematoma	3%	(4)
Infection	5%	(4)
Lymphedema	4%	(4)
Long-term side effects		
Lymphedema	2%	(60)

SLNB, sentinel lymph node biopsy

Fagudvalgets vurdering af effektmålet komplikationer

Fagudvalget bemærker, at der er anvendt to yderligere studier i sundhedsøkonomi, der ikke er anvendt til besvarelse af effektmålet. Fagudvalget har valgt ikke at evidenskvalitetsvurdere de to studier, der er tilføjet i den sundhedsøkonomiske analyse, idet ansøger i deres besvarelse af effektmålet komplikationer har haft fokus på at besvare effektmålet i forhold til Merlin Assay og det er kun studiet af Hieken et al. (2022) (29), der har dette fokus.

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående deskriptive analyse, at det ikke er muligt at give et samlet estimat på effektmålet komplikationer. Men fagudvalget bemærker, at det er korrekt, at de patienter der ikke får foretaget en SNB undgår de potentielle komplikationer, SNB muligvis kan medføre. Set i forhold til andelen der oplever komplikationer sammenlignet med hvor mange der i dansk klinisk praksis får foretaget en SNB, er det meget få patienter der oplever alvorlige komplikationer.

4.4 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Jf. afsnit 3 anvender ansøger studier med forskellige designs til besvarelse af de forskellige effektmål. Jf. Behandlingsrådets metodevejledning skal den inkluderede litteratur vurderes i forhold til den interne validitet, ved anvendelse af relevante redskaber. Den overordnede tiltro til evidensen vurderes med anvendelse af GRADE-metodikken. Vurderingerne af både den interne og den eksterne validitet er foretaget uafhængigt af to medarbejder i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

4.4.1 Intern validitet

Vurdering af evidensens interne validitet (bias) er foretaget med relevante tjeklister for hver studietype. Diagnostisk akkuratesse studier er vurderet med Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2). Til studierne der valider den diagnostiske model, er der anvendt Prediction model study Risk OF Bias Assessment Tool (PROBAST).

QUADAS-2 vurderer risikoen for bias samt bekymring for generaliserbarheden. Risiko for bias foretages på baggrund af domænerne: 'patientselektion', 'indekstest', referencestandard', samt 'flow og timing'. Bekymring for generaliserbarhed foretages på baggrund af domænerne: 'patientselektion',

'indekstest', referencestandard'. Svarkategorierne for hvert af de enkelte domæner er: 'Lav, 'Uklar', eller 'Høj' risiko for bias.

Evidenskvalitetsvurdering med QUADAS-2 for de syv inkluderede studier i metaanalysen indikerede generelt 'lav' risiko for bias. Der var i nogle studier uklarheder i forhold til om indekstesten blev fortolket uden viden om resultaterne fra referencestandarden. Dette havde for nogle studier betydning for generaliserbarheden. Evidenskvalitetsvurdering af det upublicerede data er vurderet på baggrund af Hieken et al. (2025) (15), idet data stammer fra dette studie.

Tabel 24 – Instituttets evidenskvalitetsvurdering med QUADAS-2

	Risiko for bias				Bekymring for generaliserbarhed		
Studie (årstal)	**Patientselektion**	**Indeks test**	**Referencestandard**	**Flow og timing**	**Patientselektion**	**Indeks test**	**Referencestandard**
Mulder et al. (2021) (22)	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Johansson et al. (2021) (26)	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Yousaf et al. (2021) (24)	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Weitemeyer et al. (2025) (27)	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Pazhava et al. (2025) (30)	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Hieken et al. (2025) (15)	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Stassen et al. (2023) (18)	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav

PROBAST vurderer risikoen for bias samt bekymringer i forhold til generaliserbarheden. Risiko for bias foretages på baggrund af domænerne: 'patientselektion', 'indekstest', 'effektmål'. Samt 'analyse'. Bekymring for generaliserbarhed foretages på baggrund af domænerne: 'patientselektion', 'indekstest' og 'effektmål'. Svarkategorierne for hvert af de enkelte domæner er: 'Lav, 'Uklar', eller 'Høj' risiko for bias.

Risikoen for bias var generelt 'lav', der var i nogle studier uklarheder i forhold til 'effektmål' og 'analyse'. Evidenskvalitetsvurderingen i forhold til bekymring for generaliserbarhed indikerede 'lav' bekymring for generaliserbarheden i alle domæner for alle nedenstående studier.

Den samlede vurdering for risikoen for bias var 'uklar' for alle nedenstående inkluderede studier og bekymring for generaliserbarheden var 'lav' for alle nedenstående inkluderede studier.

Tabel 25 – Instituttets evidenskvalitetsvurdering med PROBAST

	Risiko for bias				Generaliserbarhed			Samlet vurdering	
Studie (årstal)	Patients elektion	Indekstest	Effektmål	Analyse	Patients elektion	Indeks test	Outcome	Risiko for bias	Generaliserbarhed
Eggermont et al. (2020) (33)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Pazhava et al. (2025) (30)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Mulder et al. (2022) (38)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Amaral et al. (2023) (36)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Hieken et al. (2022) (29)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav
Stassen et al. (2023) (18)	Lav	Lav	Uklar	Lav	Lav	Lav	Lav	Uklar	Lav

4.4.2 GRADE-vurdering

For at vurderer den overordnede tiltro til akkuratesseestimaterne og evidensen bagved, anvendes metoden Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation (GRADE). GRADE sammenfatter de inkluderedes studiernes risiko for bias samt bekymring for generaliserbarheden. Vurderingen foretages med udgangspunkt i fem domæner: 'Risiko for bias', 'inkonsistens', 'indirekthed', 'unøjagtighed' og publikationsbias. GRADE vurderingen foretages for hvert effektmål, og resultere i kategorierne af tiltro: 'høj', 'moderat', 'lav' og 'meget lav'.

Tabel 26 – Instituttets GRADE vurdering fra estimaterne i metaanalysen for subgruppen T1a

Effektmål (vigtighed)		Studiedesign (antal studier)	N	Kvalitetsvurdering					Effekt pr. 100 testede patienter	Tillid
				Risiko for bias	Indirekte evidens	Inkonsistens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Antaget prævalens på 2 %	
Sensitivitet	Sandt positive	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⨁⨁◯◯ Lav
	Falsk negative								[redacted]	
Specificitet	Sandt negative	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⨁⨁⨁◯ Moderat
	Falsk positive								[redacted]	

[2] [redacted]

Tabel 27 – Instituttets GRADE vurdering fra estimaterne i metaanalysen for subgruppen T1b

Effektmål (vigtighed)		Studiedesign (antal studier)	N	Kvalitetsvurdering					Effekt pr. 100 testede patienter	Tillid
				Risiko for bias	Indirekte evidens	Inkonsistens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Antaget prævalens på 5,3 %	
Sensitivitet	Sandt positive	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[4]	[redacted]	Ingen	[redacted]	⊕⊕◯◯ Lav
	Falsk negative								[redacted]	
Specificitet	Sandt negative	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[4]	[redacted]	Ingen	[redacted]	⊕⊕⊕◯ Moderat
	Falsk positive								[redacted]	

[4] Resultaterne for de enkelte studier er uenige om den faktiske effekt, hvi ket sænker tiltroen til den samlede effekt.

[5] [redacted]

Tabel 28 – Instituttets GRADE vurdering fra estimaterne i metaanalysen for subgruppen T2a

Effektmål (vigtighed)		Studiedesign (antal studier)	N	Kvalitetsvurdering					Effekt pr. 100 testede patienter	Tillid
				Risiko for bias	Indirekte evidens	Inkonsistens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Antaget prævalens på 9,9 %	
Sensitivitet	Sandt positive	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⊕⊕⊕◯ Moderat
	Falsk negative								[redacted]	
Specificitet	Sandt negative	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⊕⊕⊕⊕ Høj
	Falsk positive								[redacted]	

[6] [redacted]

Tabel 29 – Instituttets GRADE vurdering fra estimaterne i metaanalysen for subgruppen T2b

Effektmål (vigtighed)		Studiedesign (antal studier)	N	Kvalitetsvurdering					Effekt pr. 100 testede patienter	Tillid
				Risiko for bias	Indirekte evidens	Inkonsistens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Antaget prævalens på 22 %	
Sensitivitet	Sandt positive	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⨁⨁⨁◯ Moderat
	Falsk negative								[redacted]	
Specificitet	Sandt negative	Diagnostisk akkuratesse (7)	[redacted]	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	[redacted]	Ingen	[redacted]	⨁⨁⨁⨁ Høj
	Falsk positive								[redacted]	

[7] [redacted]

4.5 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit gennemgår fagudvalget resultaterne vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed af Merlin Assay og giver deres samlede kliniske vurdering af Merlin Assay til triagering af voksne patienter med primært kutant MM i forhold til risikoen for metastaser i SN.

Resultaterne fra ovenstående analyse er baseret på en metaanalyse til besvarelse af den diagnostiske akkuratesse samt deskriptive analyser til besvarelse af de patientrelevante effektmål.

Som nævnt tidligere under 1.2, har de kliniske retningslinjer ændret sig, siden evalueringsdesignet blev lavet. Fagudvalget påpeger, at MKRF blev fastsat efter de daværende kliniske retningslinjer, og fagudvalget vurderer derfor, at de er fastsat relativt højt.

Fagudvalget vurderer på baggrund af de ændret kliniske retningslinjer, at der ikke længere er i indikation for anvendelsen af Merlin Assay til T1-melanomer i dansk klinisk praksis. Resultaterne for den diagnostiske akkuratesse for T1-subgrupperne viste usikkerhed for flere af estimaterne, [redacted]

For subgrupperne T2a og T2b er [redacted]. Den samlede tiltro til evidensen er moderat til høj vurderet med GRADE. Fagudvalget accepterer, antallet af individer der får et falsk negativt resultat på en hypotetisk kohorte af 100 individer for begge subgrupper. Fagudvalget anerkender ligeledes, at de patienter der vurderes at være sandt negative ud fra analysen, kan undgå at få foretaget en SNB. Dog vurderer fagudvalget på baggrund af ovenstående analyser, at andelen af falsk positive resultater er for høj og for mange patienter unødigt vil få foretaget to diagnostiske tests.

Effektmålet tilbagefald er besvaret med en deskriptiv analyse. Da studierne ikke passer til den opstillede PIROT, er der ikke foretaget GRADE-vurderinger. Fagudvalget mener dog, at resultaterne bør medtages, idet studierne indikerer, at Merlin Assay potentielt kan anvendes som prognostisk markør i forhold til klassificering af lav- og højrisiko for metastaser. Da studierne imidlertid ikke er end-to-end-studier, kan resultaterne ikke påvise en klinisk merværdi af Merlin Assay sammenlignet med SNB. Fagudvalget vurderer, at der mangler yderligere studier til at belyse den prognostiske værdi.

Effektmålet tid til behandling er besvaret med en deskriptiv analyse. Da studierne ikke passer til den opstillede PIROT, er der ikke foretaget GRADE-vurderinger. Resultaterne indikerer, at hvis prøven skal sendes ud af landet, vil det medføre, at behandlingsgarantien overskrides. Analyseres prøven centralt på de enkelte sygehuse, indikerer resultaterne en mindre forlængelse af udredningsforløbet.

Effektmålet komplikationer er besvaret med en deskriptiv analyse. Da studierne ikke passer til den opstillede PIROT, er der ikke foretaget GRADE-vurderinger. Analysen er lavet på baggrund af den potentielle reduktion i SNB. Sammenlignes dette med antallet af patienter, der får foretaget en SNB i Danmark, vurderer fagudvalget, at det generelt er en meget lille andel af patienter der vil opleve komplikationer i forbindelse med SNB.

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk indikation for anvendelsen af Merlin Assay i T1-subgrupperne. For subgrupperne T2a og T2b vurderer fagudvalget, at der ikke er acceptable positive prædiktive værdier og dette udtynder den kliniske merværdi af Merlin Assay. Der er ligeledes ikke tilstrækkelig evidens til at vise, at prognosen for patienter diagnosticeret med Merlin Assay er bedre sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis.

5. Patientperspektivet

5.1 Datagrundlag

Datagrundlaget for Patientperspektivet er baseret på en primær- og sekundær litteratursøgning, som præsenteres i det følgende afsnit.

5.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har i sin primære litteratursøgning udvalgt ét relevant studie. Dernæst har ansøger inkluderet yderligere to studier i den sekundære litteratursøgning. Ansøger har ikke redegjort for inklusions- og eksklusionskriterier for litteratursøgningen. Om litteratursøgningen skriver ansøger:

> *Overall, 11 references were screened for eligibility during the title and abstract phase, of which 8 were excluded. Subsequently, 3 references were screened in the full-text selection. During full-text selection, 2 references were excluded, leading to a total of 1 eligible report through screening. Another 2 studies were added as part of the full search, as these studies could provide more information on patient perspective but weren't retrieved through its original search.*
>
> *Ansøgningen afsnit 6 side 46*

I Tabel 30 er ansøgers litteraturoverblik for patientperspektivet vist.

Tabel 30 – Ansøgers oversigt over inkluderet litteratur, ansøgningen s. 46

Reference (author, year, country)	Objectives	Method	Population	Intervention	Comparator
Hieken (2022) (4) **United States**	Evaluate the number of potentially avoidable SLNB-associated complications by applying the Merlin test results to the Merlin.	Complications evaluated in this study were lymphedema, seroma, infection/cellulitis, hematoma, and wound dehiscence.	Merlin development cohort, n=754 patients (Bellomo)	CP-GEP (Merlin)	SLNB
Meves & Eggermont (2020) (6) **United States**	Evaluate whether the Merlin Assay can be used as a triage tool during pandemic times to optimize healthcare resources.	Compare utilization of hospital resources in current clinical care settings versus a clinical care setting with the implementation of Merlin testing.	1 patient case from the Merlin development cohort (Bellomo 2020)	CP-GEP (Merlin)	SLNB
Stassen (2024) (36) **Netherlands**	To validate the impact of CP-GEP on treatment decisions in clinical practice	Patients were consulted on the test result, and a treatment decision was made following shared decision making to forgo SLNB or not.	45 patients	CP-GEP (Merlin)	SLNB

CP-GEP, clinicopathological-gene expression profiling; SLNB, sentinel lymph node biopsy

5.1.1.1 Evidensens kvalitet

Af de ovenstående kilder er det kun Hieken et al. (2022) (29), der er et reelt studie. Meves & Eggermont (2020) (46), er et *Letter to Editor,* og Stassen et al. (2024) (47), er en poster. Da disse kilder ikke er publicerede og fagfællesbedømte artikler, er der ikke foretaget en evidenskvalitetsvurdering heraf. For evidenskvalitetsvurdering af studiet Hieken et al. (2022) henvises til afsnit 4.4.1 Intern validitet.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget har i designet gjort opmærksom på, at anvendelsen af Merlin Assay alene er en lægefaglig beslutning, og selv om patienten bør informeres om Merlin Assay som en del af patientforløbet, kommer patienten ikke i kontakt med teknologien. Omfanget af patientperspektivet vil derfor være begrænset, hvilket også vil afspejles i den begrænsede tilgængelige litteratur på området.

Fagudvalget finder det ikke optimalt, at ansøger har anvendt kilder, der ikke er publicerede eller fagfællesbedømte uden at gøre opmærksom på dette i beskrivelsen af studierne, og havde gerne

set, at primærkilderne til de inddragede referencer blev anvendt i stedet. Fagudvalget er forbeholdende overfor anvendelsen af disse kilder i ansøgers besvarelse af patientperspektivet.

Fagudvalget har ikke kendskab til yderligere litteratur, hvorfor det konkluderes, at risikoen for, at relevant evidens er blevet uberettiget ekskluderet, anses for at være minimal. Fagudvalget finder derfor ansøgers litteratursøgning acceptabel.

5.1.1.2 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på at besvare patientperspektivet.

5.2 Resultatgennemgang

I dette afsnit fremgår ansøgers besvarelse af patientperspektivet. I Tabel 31 er evalueringsspørgsmålet fra designet vist i sin fulde form. Fagudvalget vil i det efterfølgende vurdere ansøgers besvarelse heraf.

Tabel 31 – Emner fra evalueringsdesignet der forventes belyst i forbindelse med patientperspektivet

Emne	Beskrivelse
Komplikationer	Baseret på patienternes oplevelse af komplikationer forbundet med SNB, bedes ansøger belyse patienters præferencer for anvendelse af Merlin Assay komparativt til standard praksis.

I nedenstående afsnit redegøres der for ansøgers besvarelse af de forhold der vedrører komplikationer.

5.2.1 Komplikationer

Fagudvalget efterspørger en redegørelse for patienters præferencer for anvendelsen af Merlin Assay, baseret på patienters oplevelse af komplikationer forbundet med SNB. Som tidligere nævnt i afsnit 1.2 oplever mellem 6 % og 17 % af de patienter, der får foretaget SNB, postoperative bivirkninger såsom sårinfektioner, serom og lymfødem. Det er derfor relevant at undersøge patienternes præferencer for anvendelsen af Merlin Assay, som potentielt kan skåne nogen patienter fra SNB og dermed også risikoen for ovennævnte bivirkninger.

Opsummerende argumenterer ansøger for, at der for patienten er centrale fordele ved, at Merlin Assay kan skåne nogen patienter fra SNB og de negative gener heraf:

> *From a patient's perspective studies suggest that if patients can forgo the SLNB based on a Low Risk result, it would require fewer visits and traveling to the hospital as the SLNB does not have to be carried out and fewer incurred resources from the healthcare system (6), eventually resulting in fewer visits to the hospital and fewer traveling, but also less adverse events associated with this procedure (4)*
>
> *Ansøgningen afsnit 6.1 side 46-47*

Ansøger angiver, at der p.t. ikke findes tilgængelig kvalitativ litteratur, der undersøger patientens oplevelse og perspektiver af behandling med Merlin Assay, men at et tysk studie, der blandt andet belyser patientperspektivet, er på vej til at blive publiceret:

> *Recently, a German case report study has been submitted to journal Die Hausartz in which 5 patient cases are described for which Tuebingen Universitäts-Hautklinik decided, in consultation with the patient, to order Merlin to help guide patient pathway. The case report will describe guidance on SLNB surgery and importantly, the patient perspective. These case reports were first presented at German skin cancer conference ADO in September 2025. Currently, no further qualitative evidence about the patient's experience and perspective is available.*
>
> *Ansøgningen side 48*

Ansøger har dog ikke angivet en kilde på ovenstående kommende studie, hvorfor det er det ikke muligt at vurdere studiets relevans.

I forhold til patienternes præferencer for hhv. Merlin Assay og SNB alene, skriver ansøger følgende:

> *Results from a study carried out in a Dutch setting in two specialized melanoma centers, Erasmus Medical Centre and ISALA described how CP-GEP can guide further decisions in the clinical care pathway. This study enrolled patients of 18 years or older with primary cutaneous melanoma (pT1b-pT4), who were eligible for SLNB. Patients were consulted regarding SLNB and the possibility of forgoing SLNB following a "low risk" CP-GEP result. Most patients were T1b-T2a, whereas the Merlin yielded a low risk for 29 (64%) of 45 patients. After discussion between the physician and patient, 23 of the 29 patients opted for follow-up instead of SLNB (36).*
>
> *Ansøgningen side 48*

I ovenstående citat fremkommer det, at ud af 29 patienter, for hvem Merlin Assay er relevant, vil 23 patienter vælge opfølgning med Merlin Assay frem for SNB alene, efter en drøftelse med deres læge.

Fagudvalgets vurdering af Komplikationer

Fagudvalget anerkender, at der mangler litteratur der belyser patienternes præferencer, og at de anvendte kilder ikke er publicerede og fagfællesbedømte artikler. Fagudvalget ser en fordel ved at spare patienter for en unødvendig SNB og de mulige komplikationer, som denne kan medføre. Fagudvalget vurderer dog, at falsk-positive svar af Merlin Assay kan give patienter en bekymring for, om kræften har spredt sig. Ligeledes kan det give anledning til nervøsitet hos patienten, hvis Merlin Assay angiver, at patienten er i højrisiko, mens SNB er negativ.

For patienten kan der opleves en vis tryghed ved, at lymfeknuden fjernes ved SNB, da potentielt sygt væv dermed også fjernes.

5.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af patientperspektivet

Merlin Assay er en teknologi, som ikke kommer i direkte kontakt med patienten. Da Merlin Assay analyserer på den biopsi af melanomet, der allerede er biopteret, vil teknologien ikke kræve yderligere undersøgelser eller prøver. Det vil udelukkende være den behandlingsansvarlige læges vurdering, hvorvidt Merlin Assay anvendes, hvorfor patienten ikke skal tage stilling til, om vedkommende ønsker sit væv analyseret med Merlin Assay. Patienten bør dog informeres om anvendelsen af Merlin Assay i forbindelse med patientforløbet.

Fagudvalget vurderer derfor, at patientens oplevelse af Merlin Assay, som en del af den diagnostiske udredning, vil afhænge af, hvordan den behandlingsansvarlige læge informerer patienten om resultaterne af Merlin Assay. Der bør desuden være opmærksomhed på, hvordan resultaterne af Merlin Assay føres til journal, da flere patienter tilgår journalen online, før de har talt med en læge.

Den identificerede litteratur giver ikke et fyldestgørende billede af patientens præferencer for henholdsvis Merlin Assay og SNB. En potentiel fordel ved Merlin Assay er, at teknologien kan skåne nogle patienter for SNB, samt de tilhørende bivirkninger. Dog udtrykker fagudvalgets patientrepræsentant, at andelen af patienter der oplever komplikationer ved en SNB ikke er høj. Samtidig vurderes de komplikationer, der forekommer, ikke at være tilstrækkeligt alvorlige til, at Merlin Assay anses for relevant ud fra et patientperspektiv.

6. Organisatoriske implikationer

6.1 Datagrundlag

Datagrundlaget for organisationsperspektivet er baseret på en primær- og sekundær litteratursøgning, som vil blive præsenteret i det følgende afsnit.

Ud over litteratur, har ansøger besvaret perspektivet med firmaets egne interne processer.

6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har i sin primære litteratursøgning udvalgt ét brugbart studie. Dernæst har ansøger tilføjet yderligere to kilder i den sekundære litteratursøgning. Ansøger har ikke beskrevet inklusions- og eksklusionskriterier for sin søgning. Om litteratursøgningen skriver ansøger:

> *Overall, 16 references were screened for eligibility during title and abstract phase, of which 14 were excluded. Subsequently, 2 references were screened in the full-test selection. During full-text selection, 1 reference was excluded, leading to a total of 1 eligible report through screening. Two additional studies were added through the full search. For an overview of the studies, see Table 16. The study by Stassen (13) investigated the predictive utility and the clinical implementation of Merlin in 4 different well-renowned hospitals in the Netherlands. Another study by Meves & Eggermont (6) describes a clinical case study of a patient and the patient's journey.*
>
> *Ansøgningen side 50*

Nedenstående Tabel 32 illustrerer det datagrundlag, som ansøger har anvendt til besvarelse af det Organisatoriske perspektiv:

Tabel 32 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af organisatoriske implikationer. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 50

Reference (author, year, country)	Type of study/ type of data	Purpose of the study/ data collection	Context (Year, location, who)	Respondents (number, characteristics)	Results
Meves & Eggermont (2020) (6) **United States**	Case study of the patient journey	To describe the clinical patient journey and the extensive use of hospital infrastructure and medical specialists	Mayo Clinic tertiary care centers in Minnesota, Arizona, or Florida between 2004 and 2018	Case study of 1 patient	An overview of the patient journey, hospital infrastructure, and multidisciplinary team
Hieken (2022) (4) **United States**	Complication study	Evaluate the number of potentially avoidable SLNB-associated complications by applying the Merlin test results to the Merlin. development patient cohort.	Procedures were performed between 2004 and 2018 at the Mayo Clinic.	Merlin development cohort, n=754 patients (Bellomo)	List of complications per risk-stratified patient group
Stassen (2023) (13) **Netherlands**	Prospective clinical validation study.	To evaluate clinical validation and implementation of the CP-GEP model in a multicenter prospective Dutch study.	July 2020 until August 2022 in: Erasmus Medical Center, Leiden University Medical Center, Isala Hospital, Maastricht University Medical Center	This study enrolled 260 patients, of which 260 were tested with Merlin and 222 underwent SLNB.	Results between Merlin and SLNB were compared.

CP-GEP, clinicopathological-gene expression profiling; SLNB, sentinel lymph node biopsy

Både kilden Meves & Eggermont (2020) (46) og Hieken (2022) (29), er også anvendt i ansøgers besvarelse af afsnittet omhandlende patientperspektivet. Som tidligere beskrevet er Meves & Eggermont ikke en artikel, men et *Letter to Editor*. For evidenskvalitetsvurdering af kilde Hieken og Stassen (2023) (47), henvises til afsnit 4.4.1 Intern validitet.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget har ikke kendskab til yderligere litteratur, hvorfor det konkluderes, at risikoen for at relevant evidens er blevet uberettiget ekskluderet, anses som minimal. Fagudvalget finder derfor ansøgers litteratursøgning acceptabel.

6.1.1.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på besvarelse af Organisatoriske implikationer.

6.2 Resultatgennemgang

I dette afsnit fremgår ansøgers besvarelse af de Organisatoriske implikationer. I Tabel 33 ses evalueringsspørgsmålene fra designet i sin fulde form. Fagudvalget vil efter hvert emne vurdere ansøgers besvarelse heraf.

Jf. evalueringsdesignet ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for nedenstående emner vedr. det organisatoriske perspektiv:

Tabel 33 – Emner fra evalueringsdesignet der forventes belyst i forbindelse med de organisatoriske implikationer

Emne	Beskrivelse
Kompatibilitet	Ansøger bør beskrive, teknologiens indhold og software (herunder opdateringer), der skal anvendes i forbindelse med implementering af Merlin Assay, om Merlin Assay er kompatibel med allerede eksisterende teknologier og software der eksisterer i en dansk klinisk kontekst.
GDPR	Ansøger bør beskrive rettigheder, opbevaring og adgang til data såfremt dette er relevant for anvendelse af Merlin Assay.
Oplæring og kompetencer	Ansøger bør beskrive, hvilke kompetencer personalet bør besidde ved anvendelsen af Merlin Assay (CP-GEP). Herunder om det kræver særlig oplæring af personalet og hvordan denne oplæring kan gennemføres i en dansk klinisk kontekst.
Ændringer i arbejdsgange	Ansøger bør beskrive, hvilke ændringer i arbejdsgange der forventes ved implementering af Merlin Assay (CP-GEP) sammenlignet med standard praksis i dansk klinisk kontekst.

6.2.1 Kompatibilitet

I dette afsnit beskrives ansøgers besvarelse af, hvad teknologien består af, samt hvilke krav dette stiller til de eksisterende systemer i sundhedsvæsenet.

Merlin Assay er en teknologi, der fungerer ved at analysere en vævsprøve fra patientens melanom. Selve analysen kan ifølge ansøger foretages på to måder. Vævsprøven kan sendes til firmaet SkylineDX i Rotterdam, Holland, der analyserer prøven og sender svaret tilbage til klinikken i Danmark. Den kan også analyseres lokalt på et laboratorie i Danmark med personale der er oplært i at anvende Merlin Assay. Indledende skriver ansøger om de to metoder:

> *For establishing testing with Merlin, different options can be considered: 1) sending patient samples to our accredited laboratory at the SkylineDx facility in Rotterdam, the Netherlands, or 2) conducting Merlin in a centralized pathology hub in one/or more main hospitals in Denmark.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1 side 51*

I de følgende afsnit vil de to analysemetoder blive beskrevet hver for sig.

6.2.1.1 Vævsprøven analyseres i Holland

Fragt til Holland

For at vævsprøven kan sendes til analyse i Rotterdam, skal følgende forholdsregler ifølge ansøger overholdes:

> *For shipment and Merlin as a diagnostic service, samples must consist of Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded (FFPE) primary cutaneous melanoma biopsy tissue containing tumor cells. These can be submitted as either freshly cut curls in a microcentrifuge tube, which is the preferred method, or mounted on charged, unstained, unbaked glass slides placed in a slide box. The required specimen volume is 50 µm of tissue, consisting of 5 to 10 recuts in a single standard 1.5 mL microcentrifuge tube. Each specimen must be clearly labelled with the Patient ID. Test requests must be authorized by a medical doctor, and the latest version of the test requisition form (TRF, see Appendix section 11.12.1) must be signed by the ordering physician. If the form is unsigned, it must be accompanied by a signed document or authorization letter. Samples must be stored and transported at room temperature (25°C) or under cool conditions (4°C) but freezing or refrigeration below 4°C is prohibited.*
>
> *For shipping, the completed test requisition form, any required physician authorization letter, and the specimen(s) should be placed in a bubble envelope or box. Samples may be shipped using the hospital's preferred courier or postal service, or through SkylineDx's DHL account, following the guidelines provided in the attached customer instructions (See appendix, section 11.12.2). It is important to note that SkylineDx assumes responsibility for the samples only once they have entered its laboratory. Potential risks and issues that may arise from international shipment are listed below. In our experience the packaging is important to start with, the best results have been with the following boxes:*



Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 51-52

Da vævsprøven skal fremsendes til Holland med almindelig kommerciel postservice, er der risiko for, at pakkens ankomst forsinkes, pakken forsvinder eller bliver tilbageholdt i tolden. Om dette skriver ansøger:

> *The advantage of these packages* [se ovenstående billede] *compared to bubble envelopes; it helps going through customs easier in our experience and a box may*

have a lower risk of getting lost. Furthermore, it is sturdy and provides several layers of protection to the FFPE patient material (box, bubble envelope, microcentrifuge tube).

Transit or Customs Hold-ups can also cause shipment delays: we have experienced shipping delays due to logistical issues, customs inspections, or incorrect documentation all contributing to potential extended transit time. We provide clear documentation to describe the shipment process step-by-step.

Loss or Misplacement: Samples may be lost or misplaced in transit due to labelling errors, inadequate tracking systems, or human error, leading to loss of valuable samples.

Regulatory or Compliance Issues: Failure to meet shipping regulations for hazardous, biological, or restricted materials could result in shipment rejection. This risk is minimized by providing boxes, stickers and step-by-step guidance.

Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 52

Ud over de ovenstående sandsynlige risikofaktorer forbundet med afsendelse og levering af vævsprøven i Holland, beskriver ansøger også andre risikofaktorer, der kan ødelægge vævsprøven og gøre den ubrugbar. Ansøger kategoriserer disse risikofaktorer som *very low risk*:

Temperature fluctuations: the samples should be held at room temperature (RT, 25 ºC) or cooled (4°C) conditions during storage and transport. The samples should not be exposed to heat.

Physical Damage: Due to improper packaging, rough handling, or stacking during transport can cause breakage if they are fragile or stored in glass or plastic containers. With over 6,000 samples handled in our laboratory in Rotterdam, this rarely happened. Since glass slides should be in a glass holder and 1.5 ml tubes don't break easily especially when transported in carton box.

Contamination or Cross-Contamination: Inadequate sealing, improper separation, or breaches in packaging could allow contamination from external sources or between samples. In the guide it is emphasized to make sure that if sending multiple samples in 1 shipment they are separated from each other by foil or extra external packaging such as small containers.

All the above scenarios may delay the diagnostic processing and affect waiting times. We have adequate experience of dealing with these situations where it happens. Currently we receive clinical samples from German institutions and manage to report outcomes in a timely manner.

[…]

The sectioned tissues must contain tumor cells, whereas the sample should be stored refrigerated (cannot be frozen) or kept at room temperature to ensure the highest success rate.

Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 52-53

Analyse af vævsprøve

I det følgende beskriver ansøger, hvordan vævsprøven analyseres og Merlin Assay anvendes:

> *After receiving the FFPE sample at the SkylineDx laboratory, RNA extraction is conducted with the Qiagen RNeasy FFPE Kit, using xylene for deparaffinization and a standard elution volume of 20 µL. The RNA should be stored at -80°C. For cDNA synthesis, an aliquot of RNA (500 ng) is used as input for Merlin. cDNA synthesis should be conducted using SuperScript VILO Master Mix from ThermoFisher. Subsequently, quantitative poly chain reaction (qPCR) is performed in the QuantStudio 5 Dx (ThermoFisher) on 10 times diluted cDNA using ThermoFisher's PowerUp SYBR Green Master Mix and Merlin qPCR Template.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 53*

> *After the diagnostic work-up of the sample, data analysis is performed using the installed Merlin Assay Analysis Software (MAAS) on a standalone local computer, ideally the computer that is used in conjunction with the QuantStudio5Dx. The software is part of the workflow and will be performed where the Merlin Assay is run (either in SkylineDx lab when assay is performed there, or at customer's site if they run the Merlin Assay in-house). The generated output file (.eds format) from the QuantStudio 5 Dx is used as input for the MAAS. From this file, several quality control (QC) parameters are derived and checked against their acceptance criteria. If the sample is successfully analyzed and complies with all the acceptance criteria, the QuantStudio 5 Dx output is combined with manually entered clinicopathologic (CP) data, age, and Breslow depth, whereafter the Merlin result is calculated. A report is generated with High Risk or Low Risk. The QuantStudio 5 Dx data, the entered clinical data, and the results are stored on a local computer in encrypted and password-protected databases. A flow chart of the full process can be found in Figure 15, whereas more information about the full procedure can be found in the latest version of the instructions for use (IFU). This process will either be carried out as part of outsourcing this diagnostic service to the laboratory in the Netherlands but can also be established on site.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 53*

Figur 12 – Opsummering af den analytiske proces ved anvendelsen af Merlin Assay. Figuren er kopieret fra ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 53



Ansøger angiver, at det tager fem arbejdsdage at generere en rapport, efter vævsprøven er modtaget:

> *SkylineDx generates a test report within 5 working days after receiving the sample.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 54*

Der vil være tilfælde, hvor det ikke er muligt at analysere vævsprøven. Ansøger beskriver i det følgende hvad der kan ligge til grund for, at det ikke er muligt at analysere den modtagne vævsprøve:

> *In certain cases samples can fail, the technical succes rate in the Merlin_001 study with almost 2,000 samples was 97.7%, thus a failure rate of 2.3% (12). For failing samples SkylineDx has a QC-parameter report in place. Causes of an invalid test result will always be explained directly with the reporting. If other questions arise, the SkylineDx lab can have direct contact with the requesting physician/pathology department to discuss that specific sample. Examples of sample failures: Not sufficient material was available in the FFPE material resulting in very low RNA yield of bad quality, action would be to request a new sample, which will be rerun. Sample can fail on qPCR, cause can be degraded RNA if possible rerun cDNA material or request new sample. Human errors, certain steps in the protocol (RNA extraction, qPCR preparation) went wrong, if possible rerun remainder of existing sample or request a new sample.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 53*

> *The sample must be FFPE, as the performance characteristics of the signature have not been established for tissue in other primary cutaneous melanocytic lesion biopsies. In addition, the signature has not been validated on re-excised lesions, metastatic lesions (i.e., non-primary melanomas), non-melanocytic neoplasms, samples not fixed in neutral buffered formalin, or lesions subjected to prior treatment or biopsy. Therefore, these samples are not suitable for testing and although results could be achieved, these would be invalid. Furthermore, the performance characteristics have not been validated for RNA extraction methods other than the RNAeasy FFPE kit QIAGEN™, therefore it is strongly recommended for processing of the sample.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 54*

Som angivet i det ovenstående, stiller selve anvendelsen af Merlin Assay ikke krav til sundhedsvæsenets eksisterende systemer, såfremt vævsprøven analyseres i Holland.

Selve analyserapporten vil blive tilsendt klinikeren på mail via det sikrede system Egress, som er yderligere beskrevet i ansøgningens bilag:

> *The report will be securely shared with the requesting physician or designated contact person via a secure portal (Egress portal, see Appendix section 11.12.3).*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 54*

6.2.1.2 Vævsprøven analyseres centralt

Skyline DX tilbyder at samarbejde med et lokalt laboratorie, eksempelvis på sygehusene i Danmark, så vævsprøven ikke skal fremsendes til Holland. Her bliver vævsprøven ikke analyseret af SkylineDx, men af lokale laboranter på det pågældende laboratorie, som skal oplæres i at anvende Merlin Assay. Dermed elimineres risici forbundet med afsendelse med en kommerciel postservice. I det nedenstående beskriver ansøger, hvad det kræver for et lokalt laboratorie i Danmark at analysere

vævsprøver med Merlin Assay. Oplæring af personale er beskrevet i afsnittet Oplæring og kompetencer:

> *SkylineDx will collaborate with an identified laboratory to serve as the centralized hub for testing. Preference will be given to laboratories that already have a QuantStudio5Dx machine on-site. If a suitable laboratory lacks the required equipment, SkylineDx will explore the possibility of providing and installing a QuantStudio5Dx to facilitate the testing process.*
>
> *[…]*
>
> *The TRF will be customized by SkylineDx to meet the specific requirements of the chosen laboratory, ensuring compliance with local regulations and operational practices. Samples must be stored and transported at room temperature (25°C) or under cooled conditions (4°C), with freezing or refrigeration below 4°C strictly prohibited to preserve sample integrity. The centralized hub will establish and manage its own shipping processes, tailoring logistical arrangements to its operational needs while maintaining the required standards for sample handling. Additionally, the centralized hub will determine and implement the turnaround time for the Merlin test, ensuring it aligns with local clinical needs and operational capacity.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.2 side 54*
>
> *The hub will also take responsibility for the reporting of test results, establishing a secure, accurate, and timely process to communicate findings to the ordering physician or designated contact. Therefore, the MAAS software is installed locally to allow timely reporting by the centralized pathology hub, thus there is no delay in reporting the sample result. Furthermore, the centralized hub will be responsible for managing data rights, storage, and access in compliance with GDPR and other applicable data protection regulations.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.1.2 side 55*

Som beskrevet i det ovenstående, kræver central analyse af vævsprøverne tilstedeværelsen af en QuantStudio5Dx maskine. Hvis ikke denne maskine er til stede, beskriver ansøger muligheden for at firmaet sørger for at få en installeret.

Hvis vævsprøverne analyseres lokalt, fraskriver SkylineDx sig ansvaret for fragt af vævsprøverne, afrapportering af testresultaterne samt opbevaring af data, herunder overholdelse af GDPR.

Forskelle i udgifter forbundet med hhv. analyse i Holland og centralt i Danmark

Ansøger beskriver i det følgende, at foregår analysen af vævsprøven i Holland, er det forbundet med flere udgifter, end hvis den analyseres i Danmark:

> *The diagnostic services with shipment melanoma samples to Rotterdam come with additional costs. Additional costs are related to the: i) shipment cost of the samples from any location in Denmark to the service location in Rotterdam and ii) the processing costs of the sample on top of the Merlin Kit that SkylineDx uses in its laboratory as well. When the Merlin Kits are purchased by the pathology hub from SkylineDx and used in the centralized pathology hub in Denmark itself, the centralized pathology hub only pays for the Merlin Kits and the related shipment costs (with less frequency and more kits at once) of the kits, and has to account for expenses related*

to own laboratory personal, reagents, materials etc. Since we are unaware of the costs of the central lab related expenses we cannot make this comparison.

Ansøgningen afsnit 7.2.1.2 side 55

Fagudvalgets vurdering af kompatibilitet

Fagudvalget anerkender de to forskellige måder at analysere vævsprøven. Dog har fagudvalget en bekymring ved at sende vævsprøven til Holland til analyse, da det vil forlænge tiden til diagnostik, når der skal påregnes flere dages transporttid med kommerciel postservice og herefter fem dages analysetid.

I tilfælde af, at vævsprøven forsvinder under fragt til Holland, bemærker fagudvalget, at hvis det er primærtumor og hele prøven (inkl. blokke) der sendes afsted, forsvinder det for altid, og der kan ikke tages en ny tilsvarende vævsprøve. Hvis det kun er tynde vævssnit som sendes afsted (og ikke blokke) betyder en forsvinding af materialet blot, at diagnostikken forsinkes.

Fagudvalget gør opmærksom på, at jf. afsnittet Tid til behandling under klinisk effekt og sikkerhed, vil behandlingsgarantien overskrides med yderligere 16 dage, hvis vævsprøven skal analyseres med Merlin Assay og fremsendes til Holland for analyse.

Fagudvalget vurderer, at implementeres Merlin Assay bredt til diagnostik af melanomer, vil det være mest hensigtsmæssigt at oprette centrale analysesteder i Danmark for at undgå de risici, der er ved at sende prøverne til Holland, eksempelvis bortkomne eller beskadigede vævsprøver. Fagudvalget bemærker dog, at analyse i Holland kan være en mulig løsning, hvis der kun er tale om et begrænset antal prøver.

6.2.2 GDPR

I dette afsnit redegør ansøger for opbevaring af data, adgang til data samt rettigheder til de data der modtages og genereres i forbindelse med anvendelsen af Merlin Assay.

Der vil være forskel på graden af datahåndtering, alt efter om vævsprøven analyseres i Holland eller centralt i Danmark.

Om datahåndtering og analyse i Holland skriver ansøger:

With regards to the diagnostic service in which the Merlin Assay is carried out in the laboratory in Rotterdam, appropriate technical and organizational measures have been put in place so that personal data processing will meet the requirements of the national and European Union laws and will ensure the protection of the patient's rights. In this process, the requesting site will share a TRF per patient and ship a tissue sample. The TRF will communicate a unique patient identification number and information on age and Breslow thickness to SkylineDx to allow for running the algorithm in relation to the test result. The final report will be shared via a secure portal (Egress) with the requesting physician or designated contact person. The provided patient identification number with the date of specimen collection will be communicated by SkylineDx on the test report. The patient will remain anonymous to SkylineDx. SkylineDx will not store, share, or use the samples and data for any other purposes, according to the GDPR

directives. In addition, SkylineDx has a dedicated data protection officer (DPO). For any complaints, the DPO can be directly contacted via the following email address: dpo@skylinedx.com. The sample (50 µm of tissue, consisting of 5 to 10 recuts) that has been shared with SkylineDx will be destroyed.

Ansøgningen afsnit 7.2.2 side 55

Ydermere angiver ansøger hvem der har adgang til denne data, samt hvor længe data er opbevaret:

SkylineDx adheres strictly to GDPR, ensuring that samples and data are not stored, shared, or used for any purpose other than diagnostic testing. Access to data is limited to those who require it, and data storage duration depends on contractual requirements. Generally, data is retained for up to six months and deleted thereafter, unless otherwise instructed by the Danish Health Authorities. This comprehensive approach ensures the integrity and confidentiality of the testing process from start to finish.

Ansøgningen afsnit 7.2.1.1 side 54

Om håndtering og analyse centralt i Danmark skriver ansøger:

Under the centralized pathology hub, SkylineDx's main priority is to deliver Merlin kits to the center performing the diagnostic service, and as such, no GDPR is required as this exchange does not include any patient confidential information or sensitive data.

Ansøgningen afsnit 7.2.2 side 55

Fagudvalgets vurdering af GDPR

Fagudvalget vurderer, at firmaet lever op til kravene for opbevaring af data samt vævsprøver, hvad enten der er tale om analyse i Holland eller Danmark. Ved analyse i Holland gør fagudvalget opmærksom på, at der er tale om en privat virksomhed, der kommer i besiddelse af patientens væv, hvorfor dette også bør opbevares/destrueres på forsvarlig vis.

6.2.3 Oplæring og kompetencer

I dette afsnit redegør ansøger for kravet til oplæring og kompetencer, der er nødvendig for anvendelsen af Merlin Assay. Ansøger beskriver også, hvordan denne oplæring forventes at foregå.

Kravet til oplæring og kompetencer vil variere, alt efter om vævsprøven analyseres i Holland eller på et laboratorie i Danmark. I det følgende citat angiver ansøger, hvorvidt anvendelsen af Merlin Assay kræver særlig oplæring eller kompetencer, når vævsprøven sendes til analyse i Holland:

The procedure follows basic principles of science and diagnostic work-up, and it is not required to have additional accreditation or certifications to conduct the procedures described in the IFU, no special training or competences are required. Training of lab personnel can be carried out by SkylineDx and includes running the procedures with a dedicated lab personnel trainer and getting familiar with the procedures in the IFU.

Ansøgningen afsnit 7.2.3 side 55

Skal vævsprøven analyseres centralt på et laboratorie i Danmark af egne laboranter, kræver det oplæring af personalet, for at kunne anvende Merlin Assay. I det følgende beskriver ansøger, hvordan oplæring og træning i teknologien forventes udført:

> *To ensure adherence to proper procedures, SkylineDx will conduct comprehensive training sessions for the laboratory staff, covering all aspects of the Merlin test workflow to guarantee consistent and reliable results. The training will be held onsite, at the centralized laboratory, and performed by our highly skilled and qualified trainers. First, we will share and discuss Merlin Assay – Checklist; listing materials included as part of the kit, further materials required for testing, consumables required, and equipment requirements.*

Ansøgningen afsnit 7.2.1.2 side 54

> *We want to make sure the centralized lab confirms the availability of all the necessary items before the Merlin Assay Proficiency Training can start. The Proficiency Training procedure for the Merlin Assay with Merlin Assay Proficiency Training Instructions will be conducted by our trainer onsite and will take one or two working days. Ideally all lab personnel that will be involved in performing the Merlin Assay will take part in the training including training on MAAS software and proper result reporting. Upon completion, personnel will receive a Merlin Assay Proficiency Certificate. After the training the expectation is that the staff is able to confidently process samples with Merlin Assay. We advise running a couple of test samples. Our laboratory experts are available to answer any questions that may arise or provide further technical or client support in a timely manner. So far more than 10 sites have been successfully trained on the Merlin Assay.*

Ansøgningen afsnit 7.2.1.2 side 54

Fagudvalgets vurdering af oplæring og kompetencer

Der vil kun være tale om oplæring, hvis prøven analyseres centralt på et dansk laboratorium. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil være et problem, da der er tale om laboratoriepersonale, der er vant til at udføre lignende analyser.

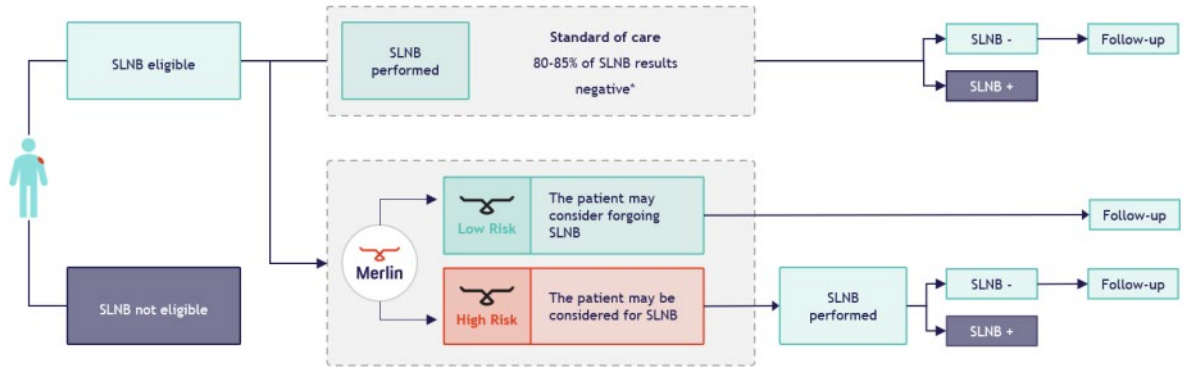
6.2.4 Ændringer i arbejdsgange

Anvendelsen af Merlin Assay vil medføre ændringer i de arbejdsgange, der allerede er i sundhedsvæsenet i dag. I det følgende redegør ansøger for, hvilke ændringer der forventes at være i forbindelse med anvendelsen af teknologien:

> *The implementation of Merlin in clinical practice would risk-stratify patients based on their Low or High Risk for nodal metastasis, in which patients identified as Low Risk may forgo SLNB surgery and Merlin High Risk patients should be considered for SLNB. An overview of the patient flow for standard of care and with the introduction of Merlin can be found in Figure 16.*

Ansøgningen afsnit 7.2.4 side 55-56

Figur 13 – Patientforløb hvor anvendelsen af Merlin Assay sammenlignes med nuværende behandling. Figuren er kopieret fra ansøgningen afsnit 7.2.4 side 56



Om ovenstående figur skriver ansøger:

> *[…]The patient journey, as per the publication by Meves & Eggermont, was discussed with a plastic surgeon from a Danish perspective and resulted in the overview as described in Table 17. The procedure for Danish patients would follow the activities as described in the case study by Meves & Eggermont (6) in which a multidisciplinary team would be required using multiple resources of the hospital infrastructure. In addition, substantial time is associated with each patient case. In the case of Merlin this would be replaced with the pathway described in Table 18.*
>
> *Ansøgningen afsnit 7.2.4 side 56*

Ansøgers beskrivelse af patientens vej i systemet ved anvendelse af Merlin Assay sammenlignet med nuværende praksis er baseret på kilden af Meves & Eggermont (2020)(46). Instituttet bemærker, at ansøger beskriver kilden som et case study, men som beskrevet i Patientperspektivet, hvor kilden også anvendes, er der ikke er tale om et reelt studie, men et *Letter to Editor*, hvorfor resultatet bør tages med dette forbehold. Ansøger beskriver patientens vej i systemet, men dette er ifølge kilden kun baseret på en enkelt patient. Der kan derfor forekomme afvigelser i patientforløbet fra det, ansøger beskriver.

I de følgende tabeller er patientens vej i systemet angivet med tidsestimater på, hvor lang tid de forskellige procedurer forventes at tage, for hhv. Merlin Assay og nuværende klinisk praksis:

Tabel 34 – Overblik over nuværende patientforløb for patienter med melanom i Danmark. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s 56-57.

Steps	Activity	Type of specialist(s), or other health care personnel	Time in hours*	Associated DRG codes
Visit 1	Melanoma diagnosis (Referred to department of plastic surgery from general practitioner or private Dermatologist + Plastic surgeon performs excision biopsy)	Plastic surgeon	30 min	09PR04
	Pathology of the excised biopsied tissue	Pathologist	Not available	-
Visit 2	Consultation (patient informed about the diagnosis and SLNB + planning of the SLNB)	Plastic surgeon	45-60 minutes	09MA98
Visit 3	Pre-operative anesthesiologic visit	Anesthesiologist	10-15 minutes	36PR06 (same DRG code for dynamic and static lymphoscintigraphy)
	Pre-operative plastic surgical visit	Plastic surgeon (trainee)	10-15 minutes	
	Lymphoscintigraphy (0-1 days before SLNB)	Nuclear medicine	45-60 minutes	
Visit 3-4	Pre-operative tracer injection (on the day of SLNB)	Nuclear medicine	15 minutes	05PR01
	Surgery (SLNB + wide local excision [WLE])	Plastic surgeon, anesthesiologist, nurse anesthesiologist, surgical assistant	1.5 hours*	
	Pathology (SLN+WLE)	Pathologist	Not available	-
	WLE, simple (e.g. primary excision biopsy with free margins)			-
	WLE, complex (e.g. primary excision biopsy without free margins)			-
	1 sentinel lymph node (SLN)			-
	Additional SLNs, per SLN			-
Visit 4-5	Consultation (patient informed about the SLNB result and further follow up)	Plastic surgeon	30 min	09MA98

**This was gathered as part of conversations with Herlev and Gentofte and is specific to that center and might not be reflective of the time associated per patient in other centers. DRG, diagnosis-related group; SLN, sentinel lymph node; SLNB, sentinel lymph node biopsy; WLE, wide local excision. ** if 2+ nodes need to be removed, surgery takes longer.*

Tabel 35 – Overblik over patientforløb for patienter med melanom i Danmark med et lavrisiko testresultat af Merlin Assay. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 57.

Steps	Specific steps in clinical pathway	Type of specialist(s), or other health care personnel	Time in hours*	Associated DRG codes
1	Melanoma diagnosis (Referred to department of plastic surgery from general practitioner or private Dermatologist + Plastic surgeon performs excision biopsy)	Plastic surgeon	30 min	09PR04
2	Consultation (patient informed about Merlin result and further follow up) + WLE under local anesthesia	Plastic surgeon	45-60 min	09PR04
3	Biopsy results by letter	Plastic surgeon	15	65TE01
	Total		~1.5 hour	

*This was gathered as part of conversations with Herlev and Gentofte and is specific to that center and might not be reflective of the time associated per patient in other centers. DRG, diagnosis-related group; WLE, wide local excision.

Fagudvalgets vurdering af ændringer i arbejdsgange

Fagudvalget vurderer, at anvendelsen af Merlin Assay ikke vil lede til, at der spares personaleressourcer, da personalet på patologiafdelingerne vil bruge øget tid på pakning af prøver og afgivelse af prøvesvar, hvad enten de skal til Holland eller analyseres i Danmark.

Ansøger beskriver, at Merlin Assay vil give færre hospitalsbesøg for lavrisikopatienterne. Fagudvalget påpeger igen, at andelen af patienter, som får foretaget SNB er lav, og andelen af disse patienter, som oplever svære komplikationer, og som vil skulle have flere kontakter til sundhedsvæsenet, er meget lav. Derfor vurderer fagudvalget, at der reelt vil være tale om ganske få hospitalsbesøg grundet komplikationer, der på landsplan vil kunne spares ved at anvende Merlin Assay.

Fagudvalget tilføjer, at diagnostik og behandling af melanomer pt. er i stor udvikling i Danmark, hvorfor implementeringen af Merlin Assay potentielt vil kunne ændre tilgangen og udviklingen af disse forløb.

6.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af de organisatoriske implikationer

Med baggrund i de ændrede retningslinjer for diagnostik af melanomer, hvor der ikke længere foretages SNB på T1-patienter, vurderer fagudvalget, at Merlin Assay kun vil være relevant for et fåtal af patienter på landsplan. Med dette in mente, står fordelene ved at etablere laboratorier i Danmark til at varetage Merlin Assay ikke på mål med de organisatoriske forandringer, dette vil kræve. Derfor

vurderer fagudvalget, at hvis Merlin Assay implementeres, vil den mest rentable måde være, at vævsprøverne fremsendes til laboratoriet i Holland, fremfor at klargøre flere danske laboratorier til analysen.

Ift. personaleressourcer og arbejdsgange vurderer fagudvalget, at eftersom der kun vil være tale om få patienter for hvem Merlin Assay er relevant, vil der reelt ikke kunne spares personaleressourcer eller hospitalsbesøg ved de sparede SNB-procedurer. Dertil skal der tillægges patologiafdelingens tid til pakning af prøver og afgivelse af prøvesvar ved anvendelse af Merlin Assay.

Fagudvalget har en bekymring rettet mod, at en implementering af Merlin Assay vil medføre, at behandlingsgarantien i samtlige kræftpakkeforløb vil blive overskredet, da der skal tillægges yderligere 16 dage til tiden til diagnostik. Fagudvalget påpeger yderligere, at der er risici forbundet med den kommercielle fragt af vævsprøver til Holland, hvor disse kan blive forsinket eller bortkomme under transport, hvilket vil betyde yderligere forsinkelser i diagnostikken.

7. Sundhedsøkonomi

7.1 Datagrundlag

Den sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på fund fra Klinisk effekt og sikkerhed, systematisk og usystematiske søgninger samt grålitteratur.

7.1.2 Litteratursøgning og inkluderede studier

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut leverede resultatet af den systematiske litteratursøgning efter sundhedsøkonomisk litteratur bestående af 20 studier. Ansøger har screenet ud fra prædefineret inklusions-kriterier, angivet i Tabel 3 i ansøgning. Ansøger har screenet alle 20 studier på baggrund af titel og abstrakt, hvorefter tre studier blev screenet på fuldtekst, hvoraf 2 studier blev ekskluderet. Dette resulterede i, at blot ét studie blev vurderet brugbart i henhold til inklusionskriterierne. Desuden har ansøger gennemgået tilgængelig litteratur på området og foretaget diverse fritekstsøgninger efter bl.a. disutility værdier.

Tabel 36 – Ansøgers inkluderede studie anvendt til belysning af sundhedsøkonomi som er identificeret ud fra den systematiske litteratursøgning. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 59

Author, Year	Country & setting	Analysis type	Patient population	Intervention/ comparator	Time horizon	Final outcome
Thao (2022) (28)	United States Healthcare perspective	Decision tree (See annex, section 11.6)	T1b + T2 primary cutaneous melanoma patients	Usual care versus Merlin testing	Up to 1 year due to definition Lymphedema complication	Break-even: T1: $7,350 T1-T2: $4,600

7.2 Sundhedsøkonomisk analyse og model

Ansøger har indsendt en *cost-utility analyse* (CUA), som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved anvendelse af Merlin Assay til triagering af patienter forud for SNB sammenlignet med nuværende standard praksis, hvor alle patienter gennemgår SNB.

7.2.2 Analyseperspektiv og tidshorisont

Ansøger har udarbejdet den sundhedsøkonomiske analyse med et sundhedssektorperspektiv og en livstidshorisont, svarende til 50 år. Omkostninger og effekter er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år, efterfølgende analysens første år.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning, analyseperspektiv og tidshorisont

Fagudvalget accepterer ansøgers screeningsmetode samt det inkluderede sundhedsøkonomiske studie. Fagudvalget bemærker dog, at ansøger har anvendt fritekstsøgninger til at identificere input relateret til komplikationerne nerveskade og langtidseffekterne af lymfødem samt effektmålet utilities i den sundhedsøkonomiske analyse. Ifølge Behandlingsrådets metodevejledning skal inputparametrene i den sundhedsøkonomiske analyse basere sig på evidens, som er belyst under Klinisk effekt og sikkerhed, så de kan blive evidenskvalitetsvurderet. Dette betyder, at disse estimater er behæftet med en vis usikkerhed.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har udført en anden type sundhedsøkonomisk analyse end den, der blev efterspurgt i evalueringsdesignet. Instituttet vurderer, at dette ikke nødvendigvis styrker analysens resultater. Ved anvendelse af QALY som samlet effektmål kan potentielle forskelle mellem interventionerne blive udjævnet, idet flere patientrelevante effekter sammenfattes i ét mål. Dette kan medføre, at betydningen af de individuelle patientrelevante effektmål ikke fremstår tydeligt i analysens resultater.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har anvendt et sundhedssektorperspektiv i stedet for et begrænset samfundsperspektiv, som blev efterspurgt i evalueringsdesignet. Fagudvalget vurderer, at det vil have mindre betydning for analysens resultat.

Fagudvalget anerkender, at tidshorisont og diskonteringsrenten er anvendt i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning.

7.2.3 Population

Patientpopulationen i den sundhedsøkonomiske analyse består af patienter diagnosticeret med primært kutant MM med T1a–T2b-tumorer, som er kandidater til SNB i henhold til de tidligere danske kliniske retningslinjer. Derudover er det antaget i modellen, at patienterne er mellem 55-74 år, med en gennemsnitsalder på 65 år og ikke tidligere har fået foretaget SNB. Ansøger skriver i ansøgningen, at patientpopulationen afspejler et repræsentativt udsnit af den gruppe, der med størst sandsynlighed vil modtage Merlin Assay i Danmark. Ansøger påpeger yderligere, at der findes patienter, som ikke er egnede til SNB på grund af bl.a. komorbiditeter, graviditet eller ved anatomiske områder, der er vanskelige at operere. Disse patienter er på nuværende tidspunkt ikke medtaget i modellen. Ansøger forventer, at Merlin Assay vil kunne tilbydes som alternativ til disse patienter, der af specifikke årsager ikke er kandidater til SNB.

7.2.4 Model

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk model, som er opbygget i tre dele; to beslutningstræer (se figur Figur 14, Figur 15 og Figur 16) samt en Markov model (se Figur 17). Modellen er udarbejdet af MediqAnalytics i deres softwareprogram. Modelinputs er konfigureret som en JSON-fil og sendes via denne til analysen. Den underliggende model er opbygget i R, som simulerer de individuelle patienter i Markov modellen.

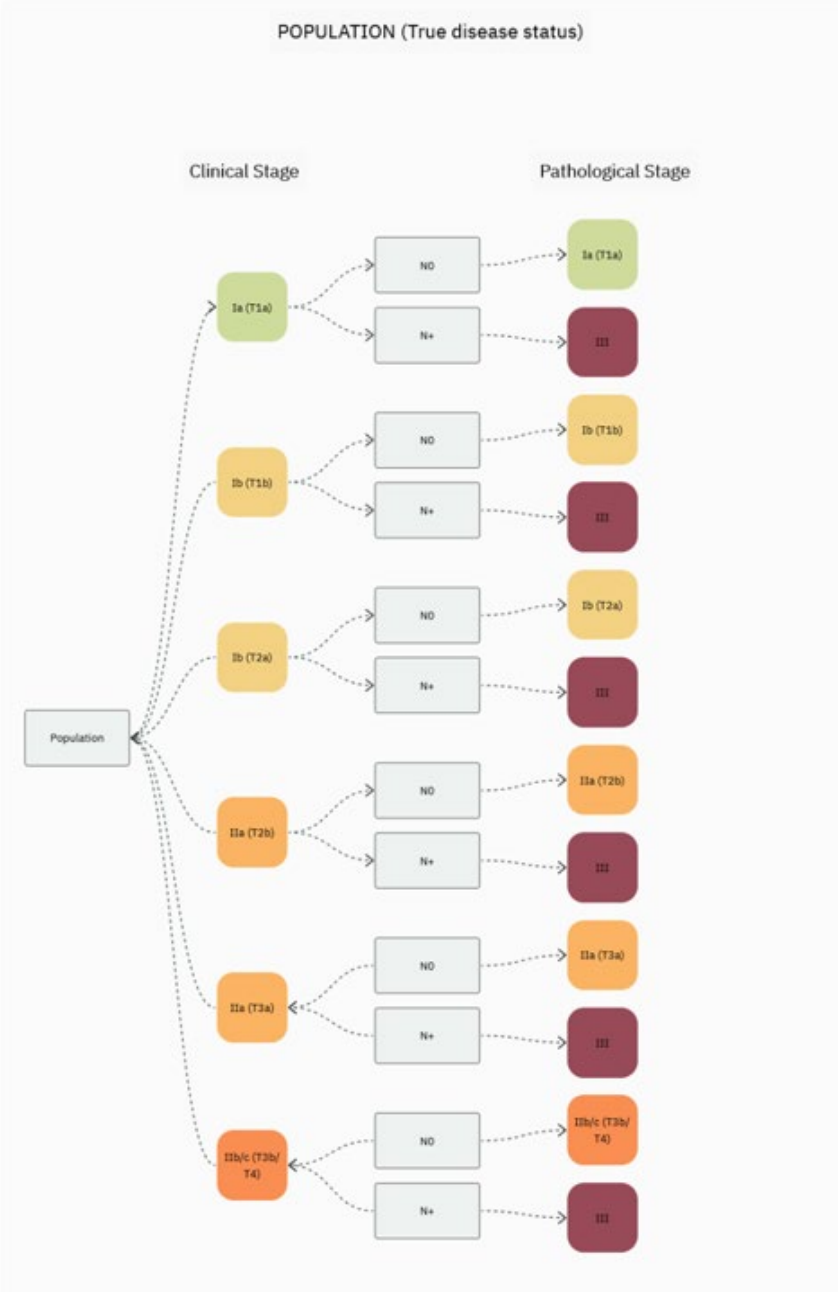
Ansøger beskriver de tre dele af modellen således i ansøgningen:

> *" 1) In the First part, the "true" disease status is simulated for each individual patient (see Figur 17). 2) Based on the true disease status (from part 1) and the sensitivity and specificity of SLNB and Merlin (± SLNB) diagnostic outcomes are simulated in the second part of the model. Patients who have positive nodes (Stage III) can either be detected and correctly classified as Stage III or can be missed and therewith under classified as Stage IA-IIb/c (the clinical stage). Patients who do not harbor positive nodes undergo an unnecessary SLNB or no SLNB (see Figure 18) 3) In the third part of the model, the long-term consequences of the diagnostic outcomes (from part 2) are simulated. Patients without positive nodes start in their respective stage (IA – IIb/c) and can stay in this health state or can progress to regional metastases or distant metastases disease over time. Patients with positive nodes start in either the treated stage III or missed stage III, which defines their risk of developing distant metastases over time. Patients with metastatic disease can die from the disease (metastasis-*

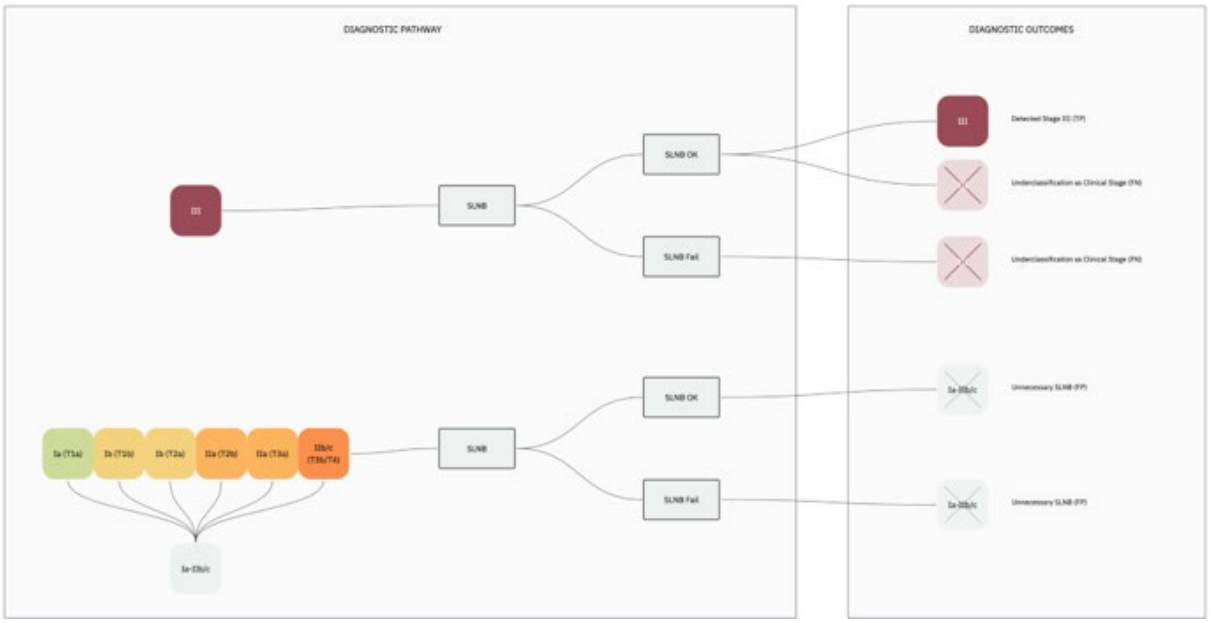
related death). Patients can also die due to other reasons from every health state in the model. (see Figure 19)"

Ansøgningen afsnit 8.2.4.2 side 63

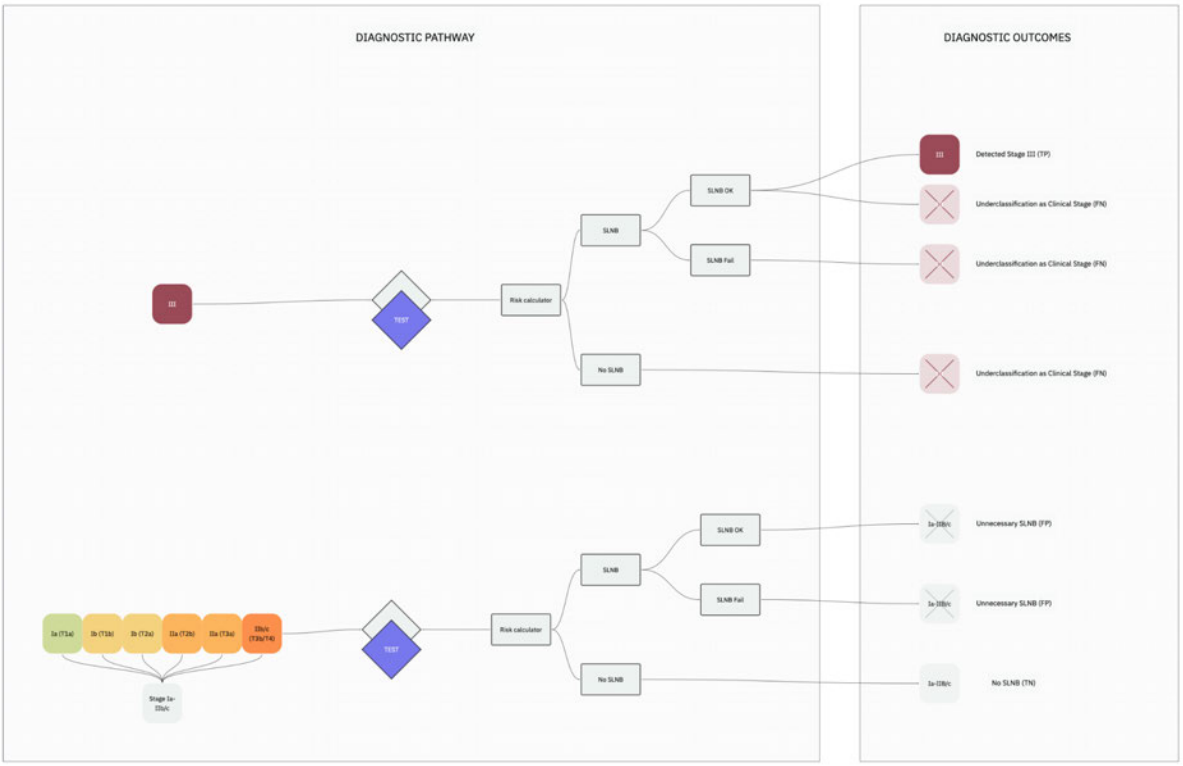
Figur 14 – Opgørelse af den sande sygdomsstatus for hver patient med primært kutant melanom. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 64



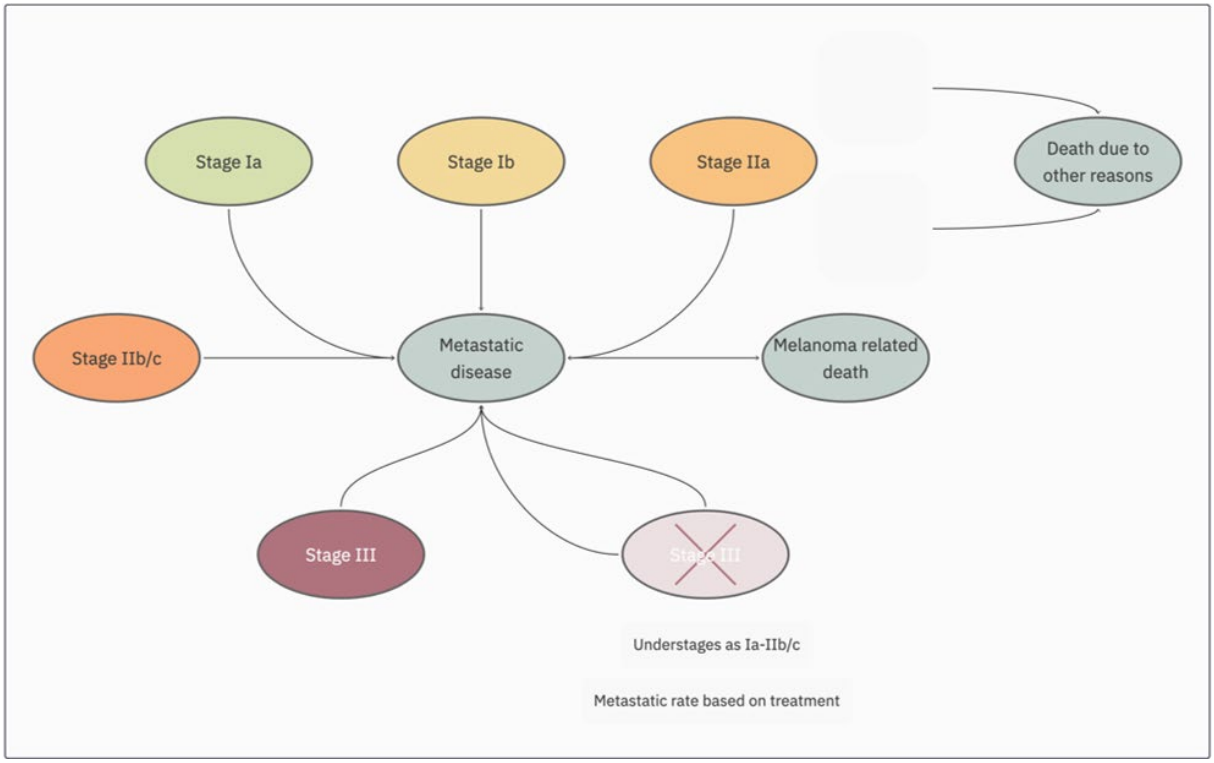
Figur 15 – Oversigt over det diagnostiske forløb og de tilhørende diagnostiske resultater ved standardbehandling. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 65



Figur 16 – Oversigt over det diagnostiske forløb og de tilhørende diagnostiske resultater ved anvendelse af Merlin Assay. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 66



Figur 17 – Oversigt over helbredsstadierne som indgår i den sundhedsøkonomiske model. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 67



Fagudvalgets vurdering af population og modellen

Som nævnt i afsnit 1.2 bemærker fagudvalget, at de kliniske retningslinjer er blevet ændret. Fagudvalget vurderer derfor, at det udelukkende er T2-patienter, der er egnet til SNB. Det betyder, at den population, der i ansøgningen er tiltænkt at modtage Merlin Assay, reduceres. Reduktionen af patientpopulationen vurderes at have betydelig indflydelse på resultaterne af analysen og derfor er ansøgers model justeret hertil. Data fra T1-populationen fremgår fortsat af tabeller og figurer som er kopieret fra ansøgningen, men den pågældende data indgår ikke yderligere i fagudvalgets vurdering af teknologien.

Fagudvalget bemærker, at den sundhedsøkonomiske model afspejler en populationen i alderen 55-74 år og ikke en patientpopulation på >18 år, som er angivet i PIROT'en i evalueringsdesignet. For at have den mest retvisende patientpopulation ændres alderen for populationen i modellen til 18-100 år.

Fagudvalget accepterer de valgte sundhedsstadier og modellens struktur. Dog ændres populationen, som nævnt, så den er i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

7.2.5 Kliniske input parametre

Ansøgers epidemiologisk og klinisk input parametre er angivet i nedenstående tabeller. Studierne giver modelinputs angående sandsynligheder relateret til lymfeknudeinvolvering, sensitivitet og specificitet ved Merlin, uønskede hændelser ved SNB, distant metastase rate for hvert stadie med og uden immunterapi, samtidig med den metastase relateret dødelighed.

7.2.5.1 Epidemiologiske data

Det anvendte epidemiologiske data i modellen er baseret på den danske population. Data relateret til lymfeknudestatus og stadieinddeling stammer fra 2023 årsrapporten for Dansk Melanom Database, derudover er baggrundmortalitet baseret på data fra Danmarks Statistik.

Tabel 37 – Fordelingen af kliniske stadie og sandsynligheden for lymfeknudeinvolvering per substadie.
***Lymfeknudeinvolvering for T1a var ukendt i årsrapporten og er derfor estimeret ud fra Rousseau et al. (48)** Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 68.

Substage	Clinical stage distribution	Node involvement	Source
IA (T1a)	15% (116)	2%*	(7)
IB (T1b)	22% (171)	5%	(7)
IB (T2a)	58% (465)	10%	(7)
IIA (T2b)	5% (41)	22%	(7)

7.2.5.2 Data fra kliniske forsøg

Data relateret til sensitivitet og specificitet for hvert substadie er baseret på ansøgers udførte metaanalyse, se Tabel 38. Ansøger har både inkluderet kortsigtede og langsigtede komplikationer i forbindelse med SNB. Det omfatter både nerveskade, seroma, hermatom, infektion, lymfeødem og langsigtede lymfeødem. Komplikationsraterne er primært baseret på studiet af Hieken et al. (17) se Tabel 39 for et overblik over de medtaget komplikationer ved SNB.

Tabel 38 – Sensitivitet og specificitet af Merlin Assay for hvert substadie. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 68.

[redacted]

Tabel 39 – Komplikationsrater ved SNB. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 68-69

Parameter	Adverse effect, %	Source
First-year side effect:		
Nerve injury	1%	(59)
Seroma	9%	(4)
Hematoma	3%	(4)
Infection	5%	(4)
Lymphedema	4%	(4)
Long-term side effects		
Lymphedema	2%	(60)

SLNB, sentinel lymph node biopsy

7.2.5.3 Transformering og ekstrapoleringen af data

Ansøger har transformeret baggrundsdødeligheden fra rater til sandsynlighed ved hjælp af 1 – $EXP^{(-rate)}$ formlen. Ansøger har også inkluderet risikoen for regionale- og fjernmetastaser ved de forskellige stadier. Da der er en stigning i dødeligheden ved metastase, har ansøger inkluderet en metastaserelateret dødelighed. Det var kun muligt at finde data for de første 10 år, og ansøger har derfor ekstrapoleret data udover modellens tidshorisont, se ansøgers Supplementary document 1 - Extrapolation of Metastasis Mortality. Ekstrapoleringen nåede et plateau ved 15 år, og det er derfor antaget at risikoen er den samme resten af modellens tidshorisont.

Tabel 40 – Overlevelsesrater inddelt på hvert stadie, med eller uden monoterapi. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 69.

Parameter & substages	1-year	2-year	5-year	Source
Risk of regional metastasis				
Stage IA/B	0%	1%	3%	(60)
Stage IIA	3%	6%	11%	(60)
Stage IIB/C				
No treatment	4%	8%	19%	(61)
Monotherapy	3%	6%	16%	(61)
Risk of distant metastasis				
Stage IA/B	0%	1%	2%	(60)
Stage IIA	4%	7%	13%	(60)
Stage IIB/C				
No treatment	5%	10%	26%	(61)
Monotherapy	3%	6%	9%	(61)
Stage III				
No treatment	25%	34%	43%	(62)
Monotherapy	14%	20%	28%	(62)

Tabel 41 – Den kumulative metastaserelateret dødelighed over modellens tidshorisont. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 70.

Parameter & substages	1-year	2-year	5-year	10-year	15-year	Source
Cumulative mortality risk with metastasis	25%	35%	48%	57%	62%	(64)

7.2.6 Effektestimater

Baseline utility er baseret på aldersbetinget EQ-5D utilities fra studiet af Hvidberg et al. (49) Derudover har ansøger udført en litteratursøgning for at identificere disutilities forbundet med primært kutant malignt melanom i de forskellige stadier og postoperative komplikationer.

Tabel 42 – Overblik over utilities forbundet med helbredsstadier og events. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 70-71.

Health state/event	(Dis)utility	Instrument and value set	Mapping used? yes/no	Comment	Ref.
Age 16 - 24	0.902	EQ-5D	No	Danish population-based estimates of EQ-5D (65)	
Age 25 - 34	0.893	EQ-5D	No		
Age 35 - 44	0.871	EQ-5D	No		
Age 45 - 54	0.839	EQ-5D	No		
Age 55 - 64	0.833	EQ-5D	No		
Age 65 - 74	0.832	EQ-5D	No		
Age 75+	0.749	EQ-5D	No		
Stage 1	-0.03	Mixed	No	Systematic review & meta-analysis of studies in melanoma	(67)
Stage 2	-0.03	Mixed	No		(67)
Stage 2b	-0.03	Mixed	No		(67)
Stage 3	-0.23	Mixed	No		(67)
Metastases	-0.24	Mixed	No		(67)
Lymphedema	-0.04	EORTC-QLQ-C30	Yes (69)	Difference in EORTC-QLQ-C30 scores in patients with and without lymphedema	(66)
Infection	-0.04	EQ-5D	No	Mapping used in the study itself (Cheung 2009)	(60)
Seroma	-0.03	EQ-5D	No		(60)
Nerve Injury	-0.05	EQ-5D	No		(60)
Hematoma	-0	EQ-5D	No	Assumption, baseline Assumption	(60)
No additional treatment	-0				
Monotherapy	-0.074	EQ-5D	no	KEYNOTE-054	(68)

EORTC-QLQ-C30, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Core Quality of Life questionnaire; TTO, time-to-Trade Off.

Fagudvalgets vurdering af kliniske inputparametre og effektestimater

Som nævnt tidligere under afsnit 7.2.2, bemærker fagudvalget, at der er uoverensstemmelse mellem inputparametrene og effektestimaterne som er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse og som er angivet under Klinisk effekt og sikkerhed. Fagudvalget vurderer, at de epidemiologiske data i modellen afspejler den danske population.

Fagudvalget vurderer, at transformationen af baggrundsdødeligheden og ekstrapolering af metastaserelateret dødelighed er udført i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning.

7.2.7 Omkostningselementer

De inkluderede omkostninger tager udgangspunkt i forløbsbeskrivelser fra den danske retningslinje og det danske DRG-system. Patientrelaterede omkostninger er hverken inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse eller følsomhedsanalyserne, men er i stedet inkluderet i budgetkonsekvensanalysen. Ansøger argumenterer for, at inklusion af patientrelaterede omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse kan tale for at implementere Merlin Assay, da fravalg af SNB på baggrund af et Merlin lavrisiko-testresultat kan føre til færre hospitalsbesøg, færre nødvendige konsultationer og færre komplikationer.

Omkostningsopgørelsen inkluderer alle relevante direkte omkostninger forbundet med interventionen og komparatoren, herunder diagnostiske omkostninger ved wide local excision (WLE), SNB og Merlin Assay, omkostninger til immunterapi og komplikationer som følge af SNB.

Det kliniske patientforløb og de tilhørende DRG-takster er eksternt valideret af en kliniker med erfaring indenfor DRG-systemet. Derudover er taksterne ang. patologi blevet yderligere valideret af en patologiekspert ved hjælp af et pointsystem. Ligeledes blev antagelser relateret til WLE samt fortolkningen af ændringer i afregning gennemgået og diskuteret med en ekspert. Intern validering af modellen er udført på baggrund af følsomhedsanalyser, herunder test med ekstremværdier.

7.2.7.1 Teknologiomkostninger

Ansøger har opgjort omkostninger, der er forbundet med WLE og SNB gennem hele patientforløbet, på baggrund af DRG-takster. Omkostningerne for SNB fra den første melanomdiagnose stilles og frem til konsultation om videre opfølgning eller kortlægning af behandlingsplaner udgør 26.539 kr. ved ambulant kontakt og 80.980 kr. ved hospitalskontakt på mere end 12 timer. På baggrund af ekspertvurderinger har ansøger antaget, at cirka 10 % af patienterne vil være indlagt i mere end 12 timer på hospitalet.

For en oversigt over de anvendte DRG-takster, typer af involverede specialister samt den tid, der er forbundet med specifikke aktiviteter ved SNB og WLE, henvises der til Tabel 43.

Det fremgår af ansøgningen, at den nuværende pris for Merlin Assay, som diagnostisk værktøj er [redacted] pr. prøve. Denne pris inkluderer fragt, arbejdsløn samt omkostninger til reagenser i forbindelse med klargøring af væv når virksomheden står for at analysere testen. Hvis Merlin Assay i stedet anskaffes som et kit til udførsel af testen på et centraliseret center i Danmark vil prisen pr. prøve være lavere, idet der kan analyseres 3 prøver med ét kit og der ikke skal inkluderes fragtomkostninger til Holland. Denne løsning kræver dog yderligere reagenser og udstyr, som ikke er inkluderet i prisen. Ansøger gør opmærksom på, at dette vil medføre særskilte drøftelser med eksterne parter, med hensyn til indkøb ved fx ThermoFisher, hvor priserne kan variere, vil der skulle afholdes separate forhandlinger for at aftale en pris pr. kit. Derudover skal der stadig foretages en WLE, men udføres uden yderligere patologiske undersøgelser, og omkostningen for dette vil derfor beløbe sig til [redacted] se Tabel 44.

Tabel 43 – Overblik af omkostninger og tilhørende DRG-takster for SNB. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 72-73

Steps	Specific steps in clinical pathway	Type of specialist(s), or other health care personnel	Time in hours	Associated DRG codes	2025 cost (DKK)
1	Melanoma diagnosis (Referred to department of plastic surgery from GP or private Dermatologist OBS MM Plastic surgeon performs excision biopsy)	Plastic surgeon	30 min	09PR04	5,879 kr.
2	Consultation (patient informed about the diagnosis and SLNB + planning of the SLNB)	Plastic surgeon	45-60 minutes	09MA98	1,578 kr.
3	Pre-operative anesthesiologic visit	Anesthesiologist	10-15 minutes	36PR06 (same DRG	4,565 kr.
4	Pre-operative plastic surgical visit	Plastic surgeon (trainee)	10-15 minutes	code for dynamic and	
5	Lymphoscintigraphy (0-1 days before SLNB)	Nuclear medicine	45-60 minutes	static lympho-scintigraphy)	
6	Pre-operative tracer injection (on the day of SLNB)	Nuclear medicine	15 minutes	Included in SLNB codes	
7	Surgery (SLNB + wide local excision [WLE])	Plastic surgeon, anesthesiologist, nurse anesthesiologist, surgical assistant	1.5 hours*	36PR06 05PR01	8,374 kr. OR 62,815 kr.*
8	Consultation (patient informed about the SLNB result and further follow up)	Plastic surgeon	30 min	09MA98	1,578 kr.
	Total		HCP's ~9.5 hours	90% of the cases	<12 hours hospital stay after SLNB = 21,974
			Patient ~4.5 hours + 5 visits	10% of the cases	>=12 hours= 76.415**
					Weighted average = 27,418 kr.

HCP, healthcare practitioner; SLN, sentinel lymph node; SNB, sentinel lymph node biopsy; WLE, wide local excision; *Four different specialists would be required for this activity, and time is associated with removal of one lymph node, generally 1-2 lymph nodes are removed; **depends on length of hospital stay (<12 hours versus ≥12 hours)

Tabel 44 – Overblik over omkostninger og tilhørende DRG-takster for WLE. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 73

Steps	Specific steps in clinical pathway	Type of specialist(s), or other health care personnel	Time in hours*	Associated DRG codes	2025 cost (DKK)
1	Melanoma diagnosis (Referred to department of plastic surgery from general practitioner or private Dermatologist + Plastic surgeon performs excision biopsy)	Plastic surgeon	30 min	09PR04	5,879 kr.
2	Consultation (patient informed about Merlin result and further follow up) + WLE under local anesthesia	Plastic surgeon	45-60 min	09PR04	5,879 kr.
3	Biopsy results by letter	Plastic surgeon	15	65TE01	87 kr.
	Total		~1.5 hour		11,845 kr.

WLE, wide local excision

7.2.7.2 Immunterapiomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til immunterapi i den sundhedsøkonomiske analyse, med argumentet at patienter generelt vil være kandidater til immunterapi, hvis der påvises en positiv lymfeknude efter SNB. I Danmark vil patienter med stadie IIIA dog ikke være berettigede til behandling. Så for at forstå Merlin Assays omkostningsmæssige betydning for efterfølgende immunterapi hos patienter med primært kutant MM har ansøger estimeret omkostningerne til immunterapi. Omkostningerne er beregnet ved hjælp af oplysninger fra Medicinpriser.dk (50), se Tabel 45 for en oversigt over ansøgers beregning.

Tabel 45– Overblik over omkostninger forbundet med immunterapi og administration heraf. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 74

Immunotherapy	Price per vial	Per dose	Dose per patient	Total dose per year	Total price	Source
Nivolumab	20,457.13 kr.	240 mg	480 mg per 4 weeks	6,240 mg	531,885 kr.	Link
Pembrolizumab	21,573.58 kr.	100 mg	400 mg per 6 weeks	3,467 mg	747,884 kr.	

Immunotherapy	Price per administration	Number of administrations per year	Yearly price of admin	Total price	Source
Nivolumab	477.43 kr.	13	6,207 kr.	538,092 kr.	EPAR
Pembrolizumab	238.72 kr.	8.67	2,070 kr.	749,953 kr.	EPAR

Position	Effective hourly salary	Source
Ikke-ledende sundhedsplejersker (non-executive nurse)	477.43	krl

7.2.7.3 Komplikationsomkostninger

Omkostninger til komplikationer efter SNB er estimeret på baggrund af de identificerede komplikationer i Tabel 46. Ansøger kunne ikke identificere specifikke danske omkostninger for komplikationer og har derfor anvendt britiske omkostningsdata for infektion, serom, hematom og lymfødem. For at sikre, at komplikationsomkostningerne ikke i sig selv drev modellens resultater, valgte ansøger at holde disse omkostninger relativt lave.

Desuden har ansøger antaget, at hvis en patient blev identificeret med et behov for immunterapi på grund af regionale eller fjernmetastaser, ville der påløbe yderligere omkostninger til immunterapi på 749.953 kr.

Tabel 46 – Komplikationsomkostninger forbundet med SNB og immunterapi. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 74

Adverse effect	Cost year	Country of origin & currency	Original cost	Converted cost	Source
Infection	2019	United Kingdom, £	£333.76	4298.58 kr.	(69)
Seroma	2019	United Kingdom, £	£333.76	4298.58 kr.	Proxy (69)
Hematoma	2019	United Kingdom, £	£333.76	4298.58 kr.	Proxy (69)
Lymphedema	2021	United Kingdom, £	£723.00	8788.68 kr.	(70)

Costs were converted using the following tool: CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter. Accessed at: https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx

Fagudvalgets vurdering af omkostningsestimater

I evalueringsdesignet fremgår det, at alle relevante omkostninger ifm. anvendelsen af interventionerne skal inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. Fagudvalget vurderer, at det ikke er klinisk relevant at inkludere omkostninger til immunterapi i den sundhedsøkonomiske analyse, og finder ikke rationale i ansøgers argumentation for at have inkluderet dette.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har inkluderet britiske takster til at beregne komplikationer ved SNB. Da der er tale om omkostninger fra et land med et sundhedssystem der er væsentligt anderledes end det danske, kan omkostningerne også være væsentligt anderledes. Dog vurderer fagudvalget, at det er forsvindende få patienter i den anvendte population som får komplikationer og det har derfor af begrænset indflydelse på analysens resultat.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er inkluderet patientrelaterede omkostninger som der ellers burde jf. Behandlingsrådets metodevejledning, hvilket kan bidrage med usikkerhed til analysen. Hvis anvendelse af Merlin Assay kan medføre at færre patienter skal have foretaget SNB, vil det potentielt kunne spare patienterne for hospitalsbesøg og dermed medføre lavere patientomkostninger. Dog vurderer fagudvalget, at der ikke vil være betydelig forskel i patienttid mellem de to grupper.

Fagudvalget bemærker, at ansøger i omkostningsopgørelserne angiver, at implementering af Merlin Assay kan medføre et reduceret tidsforbrug blandt sundhedspersonale. Fagudvalget konstaterer imidlertid, at der ikke er medtaget tid til opdatering af retningslinjer eller personaletid til håndtering af Merlin Assay på patologiafdelingerne, herunder fx til pakning, prøvehåndtering, analyse samt administration heraf. På denne baggrund finder fagudvalget ikke, at det foreliggende datagrundlag understøtter antagelsen om at anvendelse af Merlin Assay vil medføre mindre personaleforbrug. Fagudvalget vurderer i stedet, at implementeringen af Merlin i højere grad kan forventes at medføre

en omfordeling af arbejdsopgaver og ressourceforbrug mellem forskellige faggrupper og afdelinger frem for en egentlig reduktion af det samlede personaleforbrug.

7.3 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse

På baggrund af gennemgangen af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, har fagudvalget og instituttet lavet nedenstående ændringer. Ændringerne er angivet i Tabel 47.

Tabel 47 – Oversigt over de ændringer der er foretaget i forbindelse med instituttets hovedanalyse.

Antagelser	Ansøger	Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut	Begrundelse
Inklusion af subgrupper	Ansøger har inkluderet subgrupperne T1a, T1b, T2a og T2b.	Subgrupperne T1a og T1b ekskluderes.	Afsnit 7.2.3
Patientpopulationens alder	Modellen afspejler en populationen i alderen 55-74 år.	Alderen for populationen i modellen rettes til 18-100 år.	Afsnit 7.2.3
Omkostninger til immunterapi	Ansøger har inkluderet omkostninger til immunterapi i modellen.	Omkostninger til immunterapi ekskluderes.	Afsnit 7.2.7.2

7.4 Følsomhedsanalyser

Ansøger har gennemført one-way analyser, hvor alle (ikke-nul) værdier blev varieret med ±20 % for at teste deres indvirkning på basecase resultaterne for substadie T1a-T2b. Resultaterne er præsenteret i et tornado-diagram, hvor der både er lavet et samlet for alle stadierne og separat for hvert af stadierne.

Fagudvalgets vurdering af følsomhedsanalyserne

Fagudvalget bemærker, at ansøger udelukkende har gennemført one-way følsomhedsanalyser og ikke nogen af de scenarieanalyser som blev efterspurgt i evalueringsdesignet, men vurderer at det er af ubetydelig karakter for beslutningsgrundlaget. I stedet vurderer fagudvalget, at det er nødvendigt at supplere ansøgers følsomhedsanalyser med en tærskelværdianalyse for at undersøge, hvor stor en prisreduktion for Merlin Assay der er nødvendig for at opnå omkostningsneutralitet.

Følsomhedsanalyserne er baseret på de samme ændringer, som er foretaget i hovedanalysen. Instituttet har derfor gennemført nye følsomhedsanalyser med udgangspunkt i disse ændringer, og det er resultaterne herfra, der præsenteres i nærværende rapport. Derudover har fagudvalget vurderet, at subgrupperne er nødt til at blive vurderet hver for sig, så følsomhedsanalyserne præsenteres for hver af stadierne separat og derfor ikke en samlet for begge substadier, som det ellers fremgår af ansøgningen. Der henvises til ansøgningen for et samlet overblik over ansøgers oprindeligt gennemført følsomhedsanalyser.

7.5 Resultater

I dette afsnit præsenteres resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser af Merlin Assay som triageringsværktøj forud for SNB sammenlignet med SNB alene. Der præsenteres resultater fra to analyser: én baseret på den forhandlede pris for Merlin Assay og én baseret på listeprisen.

7.5.2 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse – baseret på forhandlet pris

Resultaterne gennemgået i følgende afsnit er baseret på den forhandlede pris for Merlin Assay. Der er forhandlet en pris på [redacted] pr. prøve. Den aftalte rabat er anvendt på prisen pr. prøve i et Merlin Kit, der indeholder tre prøver, svarende til en samlet pris på [redacted]. pr. Merlin Kit ved analyse af tre prøver. Den forhandlede pris er anvendt ved forudsætning om, at analyserne udføres på lokale laboratorier i Danmark.

Resultaterne præsenteres separat for hhv. patienter med primært kutant MM i stadierne T2a og T2b. I Tabel 48 fremgår en oversigt over de inkrementelle omkostninger og QALY'er for begge stadier.

Resultaterne viser, at for T2a patienter er der en [redacted] ved implementering af Merlin Assay sammenlignet med nuværende praksis. Derudover er der ingen inkrementel effekt forskel i QALY. Dette indikerer, at interventionen giver den samme sundhedsmæssige effekt til en [redacted] pris hos patienter i stadie T2a.

For patienter med primært kutant MM i stadium T2b er interventionen forbundet med en yderligere omkostning på [redacted]. pr. patient sammenlignet med komparatoren samt ingen forskel i effekten. Dette antyder, at interventionen er forbundet med [redacted] og ingen ændring i sundhedsudfald for denne subgruppe.

Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse viser ingen inkrementelle forskelle i QALY mellem Merlin Assay og standardbehandling. Derudover viser analysen at implementering af Merlin Assay er forbundet med [redacted] omkostninger for subgruppe T2b og [redacted] omkostninger for subgruppe T2a.

Tabel 48 – Resultat af instituttets hovedanalyse Merlin ± SNB sammenlignet med SNB alene fordelt på subgrupper baseret på forhandlet pris.

Intervention fordelt på subgruppe	Totalomkostning, DKK	QALY	ΔC, DKK	ΔE	ICER/dominans
T2a					
Merlin Assay ± SNB	[redacted]	10,7	[redacted]	0	[redacted]
SNB alene	[redacted]	10,7	-	-	
T2b					
Merlin Assay ± SNB	[redacted]	9,53	[redacted]	0	[redacted]
SNB alene	[redacted]	9,53	-	-	

7.5.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse – baseret på listepris

Nedenstående afsnit præsenterer resultaterne af instituttets analyser foretaget med udgangspunkt i listeprisen for Merlin Assay (DKK [redacted] ekskl. moms pr. prøve).

Resultaterne for instituttets hovedanalyse præsenteres separat for hhv. patienter med primært kutant MM i stadierne T2a og T2b. I Tabel 49 fremgår en oversigt over de inkrementelle omkostninger og QALY'er for begge stadier.

Omkostningerne i instituttets hovedanalyse for T2a patienter med Merlin Assay forud for SNB beløber sig over analysens livstidshorisont på [redacted]. og for SNB alene til [redacted]., hvorved inkrementelomkostningen over en livstidshorisont bliver [redacted]. pr. patient ved implementering af Merlin Assay.

Der er ingen inkrementel effekt forskel i QALY for patienter i behandling med Merlin Assay forud for SNB sammenlignet med SNB alene. Resultaterne for patienter med T2a-tumorer indikerer dermed, at interventionen giver den samme sundhedsmæssige effekt til en højere omkostning hos patienter i stadie T2a.

For patienter med primært kutant MM i stadium T2b er interventionen forbundet med en yderligere omkostning på [redacted]. pr. patient sammenlignet med komparatoren samt ingen forskel i effekten. Dette antyder, at interventionen er forbundet med meromkostninger og ingen ændring i sundhedsudfald for denne subgruppe.

Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse viser ingen inkrementelle forskelle i QALY mellem Merlin Assay og standardbehandling. Derudover viser analysen at implementering af Merlin Assay er forbundet med flere omkostninger for begge subgrupper.

Tabel 49 – Resultat af instituttets hovedanalyse Merlin ± SNB sammenlignet med SNB alene fordelt på subgrupper baseret på listepris.

Intervention fordelt på subgruppe	Totalomkostning, DKK	QALY	ΔC, DKK	ΔE	ICER/dominans
T2a					
Merlin Assay ± SNB	[redacted]	10,7	[redacted]	0	[redacted]
SNB alene	[redacted]	10,7	-	-	
T2b					
Merlin Assay ± SNB	[redacted]	9,53	[redacted]	0	[redacted]
SNB alene	[redacted]	9,53	-	-	

7.5.3.1 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser – baseret på listepris

I dette afsnit gennemgås instituttets følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne præsenteres udelukkende separat for hvert af stadierne og ikke samlet. Resultaterne for one-way analyserne er præsenteret i et tornado-diagram. Tornado-diagrammet rangerer parametrene i faldende rækkefølge

efter deres indflydelse på inkrementelle omkostninger og inkrementelle QALYs, hvor de mest indflydelsesrige variable vises øverst. Hver bjælke repræsenterer ændringen i en specifik parameter, mens alle andre input holdes konstante. Forøgelse af en parameter er markeret med en mørkeblå farve og reduktionen af en parameter er markeret med en lyseblå farve.

7.5.3.2 One-way analyse T2a

For subgruppe T2a er det omkostningerne til Merlin Assay og SNB, samt specificitet af Merlin Assay som har den største indvirkning på omkostningerne i modellen (se Figur 18). Effektforskellen mellem de to interventioner er minimal, det er dog sensitiviteten af Merlin Assay, som ser ud til at have den største indflydelse på resultaterne, når man ser på påvirkning af QALY (se bilag 11.3.1). På tværs af de testede scenarier med indflydelse på omkostningerne ændrer beslutningsreglen sig ikke, hvilket betyder at implementering af Merlin Assay er [redacted] i alle scenarierne.

Figur 18 – Oversigt over instituttets resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på omkostninger hos patienter i stadie T2a. Forøgelse af parameter (mørk farve), reduktion af parameter (lys farve).



7.5.3.3 One-way analyse T2b

Ved patienter med T2b-melanomer er den parameter der behæftet med mest usikkerhed for både omkostninger og effekten i modellen sensitiviteten af Merlin Assay (se bilag 11.3.1). De andre parametre havde mindre betydning, hvilket tyder på, at usikkerhed i disse input ikke væsentligt ændrer

konklusionerne fra basecase analysen. På tværs af alle testede scenarier viser størstedelen af parametrene, at Merlin Assay er forbundet med [redacted] omkostninger og et minimalt fald i QALY.

7.5.3.4 Tærskelværdianalyse

Instituttet har i tillæg til ovenstående følsomhedsanalyser udført en tærskelværdianalyse med henblik på at undersøge, hvor stor en prisreduktion for Merlin Assay der er nødvendig for at opnå [redacted] mellem de to scenarier. Teknologiomkostningerne til Merlin Assay er kalibreret indtil omkostningsdifferencen er [redacted]. Heraf fremgår det, at prisen på Merlin Assay [redacted] for at opnå [redacted]

7.6 Budgetkonsekvensanalyse og model

Ud over CUA'en, har ansøger også udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse med henblik på at estimere de økonomiske konsekvenser af at indføre Merlin Assay i dansk klinisk praksis, for patienter med primær kutan melanom i stadierne T1a - T2b over en 5-årig periode.

Ansøger har beregnet den gennemsnitlige omkostning for hver omkostningskomponent og tilføjet dem til den estimerede markedsandel pr. år samt den forventede patientgruppe pr. år.

Budgetkonsekvenserne pr. år, er baseret på to scenarier; ét med nuværende standardbehandling, hvor alle egnede patienter gennemgår SNB, og ét hvor patienterne først testes med Merlin Assay og efterfølgende kun gennemgår SNB, hvis de klassificeres som højrisiko ved Merlin Assay. Budgetkonsekvenserne beskriver forskellen mellem de samlede regionale udgifter forbundet med de to scenarier over en femårig periode. Budgetkonsekvensanalysens tidshorisont er bestemt af Behandlingsrådets rammer og metodevejledning.

7.6.2 Population og markedsandel

Ansøgers model estimerer budgetkonsekvenser over en 5-årig periode for patienter med primært kutant MM i patologisk stadie T1a-T2b, som er egnede til SNB.

En rapport fra Dansk Melanom Database angiver antallet af patienter pr. patologisk substadie, som faktisk fik foretaget SNB i 2023. Hvis disse fordelinger anvendes på substadierne T1-T2b, estimeres det, at 793 patienter var egnede til SNB i 2023.

Den gennemsnitlige ændring i melanomincidensen er beregnet på baggrund af data fra perioden 2017 til 2023. Her ses en stigning på 2,2 % årligt. Ved fremskrivning med den årlige incidensstigning på 2,2 % estimeres det, at antallet af patienter med primært kutant MM, som er egnede til SNB, vil være 828 patienter i 2025. Yderligere antager ansøger, at der vil være en stigende markedsandel af Merlin Assay på hhv. 10 %, 20 %, 35 %, 55 % og 70 % over de fem år, hvis Merlin Assay bliver anbefalet.

Fagudvalgets vurdering af population og markedsandel

For at sikre overensstemmelse mellem budgetkonsekvensanalysen og antagelser samt data anvendt i den sundhedsøkonomiske analyses er de samme justeringer implementeret i budgetkonsekvensanalysen. Dette indebærer, at budgetkonsekvensanalysen udelukkende omfatter udgifterne relateret til patienter med substadierne T2a og T2b. Fagudvalget accepterer ansøgers beregning af den årlige incidensstigning, men har opdateret patientpopulationen til kun at inkludere patienter med T2a- og T2b-tumorer.

Fagudvalget bemærker endvidere, at ved en eventuel positiv anbefaling af Merlin Assay forventes markedsandelen ikke at stige gradvist over tid, som antaget af ansøger. I stedet forventes det, at alle patienter, der er egnede til SNB, vil blive tilbudt Merlin Assay umiddelbart efter implementering i kliniske retningslinjer. Markedsoptaget forventes således at være 100 % for Merlin Assay forud for SNB fra første år efter implementering ved en positiv anbefaling. Se Tabel 51 for overblikket over instituttets forventede markedsoptag og patientpopulation for de to scenarier.

7.6.3 Inkluderede udgifter

Ansøger har inkluderet følgende omkostningselementer i deres budgetkonsekvensanalyse:

- Omkostninger relateret til anskaffelse- og diagnose, herunder udgifter til WLE, Merlin Assay og SNB
- Omkostninger til opfølgning
- Alternativomkostninger relateret til sundhedsfaglig personaletid
- Behandlingsomkostninger, herunder omkostninger til immunterapi og patienter der får tilbagefald
- Omkostninger forbundet med komplikationer
- Patientomkostninger (egenbetaling og tidsforbrug i forbindelse med hospitalsbesøg).

Fagudvalgets vurdering af inkluderede udgifter

Fagudvalget noterer, at omkostningerne i analysen er ikke diskonteret, hvilket er i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning. Fagudvalget bemærker, at udgifter til opfølgning er det samme i begge grupper og jf. Behandlingsrådets metodevejledning er det udelukkende udgifter som er forskellige i de to grupper som skal inkluderes i analysen. Udgifterne til opfølgning ekskluderes derfor fra analysen. Desuden bemærker fagudvalget, at der er inkluderet udgifter til sundhedsfagligt personale, men da udgifter til personale allerede indgår i DRG-taksten ekskluderes disse udgifter også fra budgetkonsekvensanalysen. Yderligere bemærkes det, at ansøger har inkluderet patientrelaterede udgifter i analysen og jf. Behandlingsrådets metodevejledning skal budgetkonsekvensanalysen udelukkende indeholde udgifter relateret til de regionale sundhedsbudgetter. Fagudvalget har derfor ligeledes vurderet at ekskludere udgifter til dette i analysen. Derudover er udgifterne relateret til immunterapi også ekskluderet, for at sikre overensstemmelse mellem budgetkonsekvensanalysen og den sundhedsøkonomiske analyse. I instituttets budgetkonsekvensanalyse er det derfor udelukkende udgifter forbundet med diagnosticering, herunder SNB, Merlin Assay og WLE, samt udgifter til komplikationer ved SNB som er inkluderet.

7.6.4 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse baseret på forhandlet pris

Resultaterne gennemgået i følgende afsnit er baseret på den forhandlede pris for Merlin Assay. Den forhandlede pris er anvendt ved forudsætning om, at analyserne udføres på lokale laboratorier i Danmark.

Resultaterne gennemgået i følgende afsnit er baseret på den forhandlede pris for Merlin Assay. Den forhandlede pris er anvendt ved forudsætning om, at analyserne udføres på lokale laboratorier i Danmark.

Udgifterne er opdelt i nuværende scenarie, hvor SNB anbefales at udføres alene som diagnostiskværktøj og i det nye scenarie, hvor Merlin Assay anbefales som triageringsværktøj forud for SNB. Instituttet estimerer, at implementering af Merlin Assay efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på [redacted] Resultaterne for hver af scenarierne og budgetkonsekvensen er opgjort i Tabel 50 og alle værdier er opgjort i DKK.

Tabel 50 – Oversigt over instituttets estimeret udgifter, baseret på den forhandlede pris for Merlin Assay, ved nuværende scenarie (SNB alene), nyt scenarie (Merlin Assay ± SNB), samt budgetkonsekvens ved anbefaling af Merlin Assay over den femårige tidshorisont. Alle værdier er opgjort i DKK og afrundet til nærmeste hele tal.

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Budgetkonsekvens ved anbefaling af Merlin Assay (DKK)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udgifter til nuværende scenarie (SNB alene)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udgifter til nyt scenarie (Merlin Assay ± SNB)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.6.5 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse - baseret på listepris

I dette afsnit præsenteres resultater ud fra ovenstående ændringer med henblik på at estimere de økonomiske konsekvenser af at indføre Merlin Assay i dansk klinisk praksis, for patienter med primær kutant MM i stadierne T2a og T2b over en 5-årig periode. Der henvises til ansøgningen for et samlet overblik over ansøgers oprindeligt gennemførte budgetkonsekvensanalyse.

Instituttets budgetkonsekvensanalyse er justeringer ligeledes gennemført i overensstemmelse med justeringerne foretaget for den sundhedsøkonomiske analyse. I Tabel 51 fremgår overblikket over instituttets forventede markedsoptag og patientpopulation for de to scenarier.

Tabel 51 – Instituttets forventede markedsoptag og patientpopulation for Merlin Assay ± SNB og SNB alene såfremt Merlin Assay anbefales som triageringsværktøj forud for SNB.

	2026	2027	2028	2029	2030
Merlin Assay ± SNB	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
SNB alene	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Patientpopulation (T2a og T2b)	528	540	552	564	577

Udgifterne er opdelt i nuværende scenarie, hvor SNB anbefales at udføres alene som diagnostiskværktøj og i det nye scenarie, hvor Merlin Assay anbefales som triageringsværktøj forud for SNB. Instituttet estimerer, at implementering af Merlin Assay efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på [redacted]. Resultaterne for hver af scenarierne og budgetkonsekvensen er opgjort i Tabel 52 og alle værdier er opgjort i DKK og afrundet til nærmeste hele tal.

Tabel 52 - Oversigt over instituttets estimeret udgifter ved nuværende scenarie (SNB alene), nyt scenarie (Merlin Assay ± SNB), samt budgetkonsekvens ved anbefaling af Merlin Assay over den femårige tidshorisont. Alle værdier er opgjort i DKK og afrundet til nærmeste hele tal.

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Budgetkonsekvens ved anbefaling af Merlin Assay (DKK)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udgifter til SNB, WLE og Merlin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Komplikationsudgifter	- 204.926	- 209.435	- 214.043	- 218.751	- 223.564	- 1.070.720
Udgifter til nuværende scenarie (SNB alene)	15.374.972	15.713.222	16.058.912	16.412.209	16.773.277	80.332.592
Udgifter til SNB og WLE	14.779.964	15.105.124	15.437.436	15.777.060	16.124.155	77.223.740
Komplikationsudgifter	595.008	608.098	621.476	635.149	649.122	3.108.852
Udgifter til nyt scenarie (Merlin Assay ± SNB)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udgifter til SNB, WLE og Merlin Assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Komplikationsudgifter	390.081	398.663	407.434	416.397	425.558	2.038.133

7.7 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering af sundhedsøkonomi

I dette afsnit gennemgås resultaterne vedrørende de sundhedsøkonomiske aspekter ved implementering af Merlin Assay som triageringsværkstøj forud for SNB sammenlignet med SNB alene og giver deres samlede vurdering herfor.

Instituttets sundhedsøkonomiske analyse viser, at der ikke er forskel i QALY mellem Merlin Assay og standardbehandling i de to subgrupper. Ved anvendelse af den forhandlede pris for Merlin Assay viser analysen, at implementering af Merlin Assay er forbundet med [redacted] omkostninger i subgruppe T2a, [redacted] omkostninger i subgruppe T2b. Budgetkonsekvensanalysen viser, at implementering af Merlin Assay samlet set for hele patientpopulationen, der er egnet til SNB (T2a og T2b), er forbundet med [redacted] udgifter over en femårig periode.

Fagudvalget gør opmærksom på, at resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse ikke nødvendigvis afspejler den samlede betydning af interventionerne for patienterne. Fraværet af en målbar forskel i modellen skal således ikke tolkes som et udtryk for, at interventionen ikke har betydning for patienternes oplevelse eller sygdomsforløb, men alene at denne forskel ikke kan påvises med de anvendte data og modelantagelser.

Følsomhedsanalyserne viser, at omkostningerne til SNB og Merlin Assay har en væsentlig indflydelse på analysens resultater, hvilket understreger betydningen af de antagelser, der ligger til grund for disse omkostningsestimater. Fagudvalget bemærker i den forbindelse, at en reduktion i antallet af udførte SNB-procedurer kan medføre højere gennemsnitlige omkostninger pr. procedure, idet de faste omkostninger fordeles på færre patienter. På den baggrund vurderer fagudvalget, at implementering af Merlin Assay i højere grad kan forventes at medføre stigende enhedsomkostninger i stedet for faldende enhedsomkostninger for SNB. De omkostningsestimater, der er anvendt i analysen, kan derfor være forbundet med usikkerhed og potentielt undervurdere de fremtidige omkostninger ved SNB i et scenarie med udbredt anvendelse af Merlin Assay.

Fagudvalget bemærker, at der i ansøgningen er angivet at implementering af Merlin Assay kan føre til en reducering i personaleressourcer, komplikationer, færre hospitalsbesøg og konsultationer. Fagudvalget anerkender, at risikoen for komplikationer efter SNB kan reduceres, men understreger at risikoen for komplikationer generelt er lille. På baggrund af ansøgning og den anførte evidens, anser fagudvalget ikke at der er belæg for, at implementering af Merlin Assay vil føre til reducerede personaleressourcer eller færre hospitalsbesøg og konsultationer. Fagudvalget vurderer derimod, at implementeringen af Merlin Assay i højere grad kan forventes at medføre et øget ressourcetræk relateret til både opdatering af kliniske retningslinjer og på patologiafdelinger hvor håndtering af Merlin Assay forventeligt skal foregå.

Dernæst fremhæver fagudvalget, at for en hypotetisk kohorte, forventes det at implementering af Merlin Assay kan reducere antallet af SNB-procedurer med [redacted] i T2a-populationen, af dem vil [redacted] blive klassificeret som falsk negative. For populationen med T2b-tumorer forventes antallet af SNB at blive reduceret med [redacted] og [redacted] af dem forventes at blive klassificeret som falsk negativ. Klinisk betyder de falsk negative svar, at disse patienter ikke modtager den behandling eller opfølgning, som de ellers ville have været berettiget til. Analysen viser dog ingen målbar forskel i livskvalitet som følge af disse falsk negative resultater. Dette kan enten skyldes, at konsekvenserne ikke opfanges af modellen, eller at behandling ved tilbagefald har samme betydning for livskvaliteten som tidlig behandling baseret på positiv SNB. Fagudvalget understreger, at området er i stor udvikling, både indenfor brugen af adjuverende behandling og potentiel udfasning af SNB for flere af subgrupperne. Fagudvalget påpeger i den forbindelse, at der aktuelt afventes studier med overlevelsesdata, som kan belyse værdien af adjuverende behandling baseret på stadieinddeling

sammenlignet strategien, hvor behandling først iværksættes ved tilbagefald. Resultaterne af disse studier kan få betydning for vurderingen af den kliniske værdi af tidlig identifikation af patienter med behov for adjuverende behandling.

Fagudvalget understreger, at selvom implementering af Merlin Assay kan reducere antallet af udførte SNB, forventes der samtidig en høj andel falsk-positive resultater: [redacted] blandt patienter med T2a-tumorer og [redacted] blandt patienter med T2b-tumorer. Disse patienter vil gennemgå yderligere diagnostik uden klinisk gevinst, hvilket medfører unødvendigt ressourceforbrug. Fagudvalget vurderer derfor, at de potentielle gevinster ved færre SNB-procedurer i vid udstrækning opvejes af den betydelige andel af patienter, der gennemgår både Merlin Assay og efterfølgende SNB, hvorfor interventionens samlede kliniske og ressourcemæssige merværdi vurderes som begrænset.

8. Øvrige overvejelser

Der er afslutningsvis foretage en søgning efter forskningsprotokoller til at belyse, om der er relevant igangværende forskning på området. Søgningen er foretaget i ClinicalTrials.gov og Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) med en søgestreng der afspejler tidligere søgninger.

Søgningerne er ikke begrænset til et bestemt årstal, men afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. Af Tabel 53 fremgår informationskilder, antal søgeresultater, samt dato for søgningerne.

Tabel 53 – Overblik over søgning efter forskningsprotokoller

Platform	Resultat	Dato
ClinicalTrial.gov	2	09-06-2026
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	2	09-06-2026
I alt	4	

Der blev gennem søgningerne identificeret 4 forskningsprotokoller, ved fjernelse af dubletter var der tre forskningsprotokoller. To af forskningsprotokol var ikke af relevans for nærværende evaluering og blev derfor ekskluderet. Den sidste forskningsprotokol er Merlin-001 studiet og protokollen er opdatere i 2026 og forventes færdig i 2029. Protokollen beskriver formålet som værende den prognostisk værdi for bedre at kunne inddele sentinel node negative melanom patienter (51).

9. Referencer

1. Mogensen M. Modermærkekræft (malignt melanom). 2024. Available from: https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hud/sygdomme/modermaerker-pigmenteret-udslaet/modermaerkekraeft-malignt-melanom/
2. Mogensen M, Sengeløv L, Jensen AN. Malignt melanom. Lægehåndbogen på sundhed.dk; 2024 [cited 2026 17-03]. Available from: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/pigmenterede-laesioner/malignt-melanom/
3. Dansk Melanom G. Biopsi ved mistanke om primært melanom. 2021.
4. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for modermærkekræft i huden. 2020 9788770141611.
5. Steding-Jessen M, Engberg H, Øster I, Jensen JW, Hölmich LR, Møller H. Regional and socioeconomic variation in survival of melanoma patients in Denmark. Danish medical journal. 2019;66(11):A5572-A.
6. Enninga LAE, Moser CJ, Weaver LA, Markovic NS, Brewer DJ, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. Cancer Medicine. 2017;6(10):2203-12.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.
8. Dansk Melanom G. Sentinel node biopsi procdure for melanom. 2021.
9. Region Hovedstaden - Bispebjerg Hospital. Lymfekar - undersøgelse (lymfeskintigrafi). Available from: https://www.bispebjerghospital.dk/undersoegelse-og-behandling/find-undersoegelse-og-behandling/Sider/Lymfekar---undersoegelse-lymfeskintigrafi-20039.aspx
10. National Cancer Institute. Sentinel Lymph Node Biopsy - NCI. 2019. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/sentinel-node-biopsy-fact-sheet
11. Chakera A, Gruppe DM. Sentinel node biopsi procedure for melanom. sundk.dk: 2025.
12. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Årsrapport 2023 Dansk Melanom Database (DMD). 2024.
13. Kvalitetsinstitut S. Årsrapport 2024 Dansk Melanom Database (DMD). 2025.
14. SkylineDx. Merlin TM Assay. Biocartis; 2026. Available from: SkylineDx Available from: Biocartis.
15. Hieken JT, Egger EM, Angeles VC, Hyngstrom RJ, Burke EE, Lowe CM, et al. Gene Expression Profile–Based Test to Predict Melanoma Sentinel Node Status. JAMA Surgery. 2025;160(12):1358.
16. Hieken TJ, Egger ME, Angeles CV, Burke EE, Lowe MC, Hyngstrom JR, et al. Abstract CT053: Merlin_001: a prospective registry study of a primary melanoma gene-signature to predict sentinel node (SN) status and determine its prognostic value for more accurate staging of SN-negative melanoma patients. Cancer Research. 2023;83(8_Supplement):CT053-CT.
17. Hieken TJ, Egger ME, Angeles CV, Lowe MC, Burke EE, Bartlett E, et al. MERLIN_001: A prospective registry study of a primary melanoma gene-signature to predict sentinel node (SN) status and determine its prognostic value for more accurate staging of patients with SN-negative melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS9606-TPS.
18. Stassen RC, Mulder EEAP, Mooyaart AL, Francken AB, van der Hage J, Aarts MJB, et al. Clinical evaluation of the clinicopathologic and gene expression profile (CP-GEP) in patients

with melanoma eligible for sentinel lymph node biopsy: A multicenter prospective Dutch study. European Journal of Surgical Oncology. 2023;49(12).
19. Stassen R, Mulder E, Veringa A, Mooyaart A, Dwarkasing J, Tempel D, et al. Use of Merlin Assay to identify patients with a low-risk for SN metastasis in a prospective multicenter Dutch study of a primary melanoma gene-signature (CP-GEP model) to predict sentinel node status during COVID-19. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):9571-.
20. Bellomo D, Arias-Mejias SM, Ramana C, Heim JB, Quattrocchi E, Sominidi-Damodaran S, et al. Model Combining Tumor Molecular and Clinicopathologic Risk Factors Predicts Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. JCO Precision Oncology. 2020;4(4):319-34.
21. Meves A, Arias-Mejias S, Bridges GA, Lehman SJ, Pittelkow RM, Cappel AM, et al. 18408 A combined clinicopathologic and gene expression model (CP-GEP) identifies primary cutaneous melanoma patients who can safely forgo sentinel lymph node biopsy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;83(6):AB99.
22. Mulder EEAP, Dwarkasing JT, Tempel D, van der Spek A, Bosman L, Verver D, et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma*. British Journal of Dermatology. 2021;184(5):944-51.
23. Mulder EEAP, Dwarkasing JT, Hollestein LM, Tempel D, Bosman L, Verver D, et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile (CP-GEP) model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. Annals of Oncology. 2019;30(Supplement_5):v540.
24. Yousaf A, Tjien-Fooh FJ, Rentroia-Pacheco B, Quattrocchi E, Kobic A, Tempel D, et al. Validation of CP-GEP (Merlin Assay) for predicting sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma patients: A U.S. cohort study. International Journal of Dermatology. 2021;60(7):851-6.
25. Meves A, Yousaf AB, Tempel D, Luna-Vargas M, Chen J, Dwarkasing J, et al. 1149P Validation of a model combining clinicopathologic risk factors and a gene expression profile to identify primary melanoma patients who can safely forgo sentinel lymph node biopsy. Annals of Oncology. 2020;31:S766.
26. Johansson I, Tempel D, Dwarkasing JT, Rentroia-Pacheco B, Mattsson J, Ny L, et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model to identify patients with cutaneous melanoma where sentinel lymph node biopsy is unnecessary. European Journal of Surgical Oncology. 2022;48(2):320-5.
27. Weitemeyer BM, Helvind MN, Klausen S, Clasen-Linde E, Schmidt G, Chakera HA, et al. Validation of a Clinicopathologic and Gene Expression Model for Predicting Sentinel Node Metastasis in Melanoma: A Multicenter Danish Cohort Study. Journal of Surgical Oncology. 2025;132(3):447-55.
28. Weitemeyer MB-M, Helvind NM, Klausen S, Clasen-Linde E, Schmidt G, Chakera AH, et al. Using a clinicopathologic and gene expression model to predict prognosis in stage I-II primary cutaneous melanoma: a multicenter Danish cohort study. EJC Skin Cancer. 2024;2:100114.
29. Hieken TJ, Sadurní MB, Quattrocchi E, Kobic A, Sominidi-Damodaran S, Dwarkasing JT, et al. Using the Merlin assay for reducing sentinel lymph node biopsy complications in melanoma: a retrospective cohort study. International Journal of Dermatology. 2022;61(7):848-54.
30. Pazhava A, Yu YW, Jing ZF, Hill S, Rohr RB, Honda SK, et al. Enhanced Risk Stratification for Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Melanoma Using the Merlin Assay (CP-GEP). Annals of Surgical Oncology. 2025;32(4):2748-55.

31. Pittelkow M, Hieken Y, T. , Wever R, Tjien-Fooh F, Dwarkasing J, Meves A. Head & neck primary cutaneous melanoma patients stratified by CP-GEP (Merlin Assay): risk of nodal metastasis and long-term survival outcome. SSO 20242024.
32. Wong T, Ch'Ng S, Ferguson P, Martin L, Menzies MA, Silva DPI, et al. Predictive performance of the clinicopathologic gene expression profile (CP-GEP) in identifying cutaneous melanoma patients for whom sentinel lymph node biopsy is unnecessary: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2025;214:104816.
33. Eggermont AMM, Bellomo D, Arias-Mejias SM, Quattrocchi E, Sominidi-Damodaran S, Bridges AG, et al. Identification of stage I/IIA melanoma patients at high risk for disease relapse using a clinicopathologic and gene expression model. European Journal of Cancer. 2020;140:11-8.
34. Wever R, Tjien-Fooh F, Bellomo D, Quattrocchi E, Damodaran SS, Vliet VM, et al. Identification of stage IIA melanoma patients at high risk for disease relapse using a clinicopathologic and gene expression model. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):e22088-e.
35. Eggermont MA, Bellomo D, Tjien-Fooh F, Wever R, Quattrocchi E, Damodaran SS, et al. Using a clinicopathologic and gene expression model to identify melanoma patients at high risk for disease relapse. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):10068-.
36. Amaral T, Sinnberg T, Chatziioannou E, Niessner H, Leiter U, Keim U, et al. Identification of stage I/II melanoma patients at high risk for recurrence using a model combining clinicopathologic factors with gene expression profiling (CP-GEP). European Journal of Cancer. 2023;182:155-62.
37. Amaral SMT, Sinnberg T, Chatziioannou E, Niessner H, Leiter MU, Keim U, et al. Prognostic significance of the CP-GEP assay combining clinicopathologic factors and gene expression profiling in patients (pts) with AJCC v8 stage I/II cutaneous melanoma (CM). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):9564-.
38. Mulder PAEE, Johansson I, Grünhagen JD, Tempel D, Rentroia-Pacheco B, Dwarkasing TJ, et al. Using a Clinicopathologic and Gene Expression (CP-GEP) Model to Identify Stage I–II Melanoma Patients at Risk of Disease Relapse. Cancers. 2022;14(12):2854.
39. Mulder E, Johansson I, Grünhagen D, Tempel D, Rentroia-Pacheco B, Dwarkasing J, et al. Using a clinicopathologic and gene expression (CP-GEP) model to identify stage I-II melanoma patients at risk for disease relapse. European Journal of Surgical Oncology. 2023;49(2):e33-e4.
40. Amaral T, Chatziioannou E, Nuebling A, Sinnberg T, Niessner H, Leiter U, et al. Identification of patients at high risk for relapse using the Merlin Assay (CP-GEP) in an independent cohort of 930 patients (pts) with stage I/II melanoma who did not undergo sentinel lymph node biopsy. EJC Skin Cancer. 2025;3:100481.
41. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Anvendelse af upublicerede og fortrolige data i HTA, sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitu. Sundk.dk: Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut,.
42. Mustafa RA, Mikati IKE, Murad MH, Hultcrantz M, Steingart KR, Yang B, et al. GRADE guidance 37: rating imprecision in a body of evidence on test accuracy. Journal of Clinical Epidemiology. 2024;165:111189.
43. Harrison C, Willis S, Harvey MR, Kamran R, Wade RG, Dobbs TD, et al. Sensitivity and negative predictive value of sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma for diagnosing nodal metastasis: meta-analysis of diagnostic test accuracy. BJS Open. 2025;9(4).
44. Brenner H. Correcting for Exposure Misclassification Using an Alloyed Gold Standard. Epidemiology. 1996;7(4):406-10.

45. Staquet M, Rozencweig M, Lee YJ, Muggia FM. Methodology for the assessment of new dichotomous diagnostic tests. Journal of Chronic Diseases. 1981;34(12):599-610.
46. Meves A, Eggermont AMM. Deselecting Melanoma Patients for Sentinel Lymph Node Biopsy During COVID-19: Clinical Utility of Tumor Molecular Profiling. Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. 2020;4(5):586-7.
47. Stassen R VA, Hoogland M, Francken AB, Grünhagen D. Impact of CP-GEP to improve selection of patients with melanoma who may forgo sentinel lymph node biopsy based on real world data. EADV Congress 2024, Amsterdam 25 Sep - 28 Sep 2024.2024.
48. Rousseau DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer Staging Criteria Accurately Predict Sentinel Lymph Node Positivity in Clinically Node-Negative Melanoma Patients. Annals of Surgical Oncology. 2003;10(5):569-74.
49. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Udsen FW, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. MDM Policy & Practice. 2023;8(1):238146832311590.
50. Lægemiddelstyrelsen. Medicinpriser.dk. 2026. Available from: www.medicinpriser.dk.
51. ClinicalTrils.gov. Melanoma Research Lymph Node Prediction Implementation National_001 (MERLIN_001**)**. 2026. Available from: Study Details Available from: NCT04759781 Available from: MElanoma Research Lymph Node Prediction Implementation National_001 Available from: ClinicalTrials.gov.

10. Fagudvalgets sammensætning

Tabel 54 – Fagudvalgets sammensætning

Forperson	Indstillet af
Johanne Lade Keller Overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital	Lægevidenskabelige selskaber
Medlemmer	**Udpeget af**
Merete Schmiegelow Forperson, Patientforeningen for Modermærkekræft	Danske Patienter
Nina Løth Mårtensson Overlæge, Afdeling for patologi, Rigshospitalet	Region Hovedstaden
Pia Wirenfeldt Staun Overlæge, Afdeling for klinisk patologi, Odense Universitetshospital	Region Syddanmark
Lene Birk-Sørensen Cheflæge, Plastik- og Brystkirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital	Region Nordjylland
Louise Bønnelykke-Behrndtz Afdelingslæge, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital	Region Midtjylland
Lotte Themstrup (udgået) Afdelingslæge, Dermatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde	Region Sjælland

Foruden ovenstående fagudvalgsmedlemmer, har Henrik Schmidt, overlæge på Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, bidraget til evalueringsrapporten med faglig viden og sparring inden for det onkologiske område.

11. Bilag

11.1 Bilag til litteratursøgning

11.1.1 Søgestreng for guidelines

Tabel 55 – Pubmed

Search	Query	Results
#34	Search: (((((("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) AND ((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR (gene expression[Title/Abstract])) OR ("CP-GEP"[Title/Abstract])) OR (GEP assay*[Title/Abstract])) OR ("merlin assay")) OR ((SkylineDx) AND (gene*[Title/Abstract]))))) AND (("Guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR guideline*[ti] OR standards[ti] OR consensus*[ti] OR recommendat*[ti] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR "practice guideline*"[tiab] OR "treatment guideline*"[tiab] OR "clinical guideline*"[tiab] OR "guideline recommendation*"[tiab]) OR ("technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab]))) AND (("2014"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language]) Sort by: Publication Date	13
#33	Search: ((("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) AND ((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR (gene expression[Title/Abstract])) OR ("CP-GEP"[Title/Abstract])) OR (GEP assay*[Title/Abstract])) OR ("merlin assay")) OR ((SkylineDx) AND (gene*[Title/Abstract]))))) AND (("Guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR guideline*[ti] OR standards[ti] OR consensus*[ti] OR recommendat*[ti] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR "practice guideline*"[tiab] OR "treatment guideline*"[tiab] OR "clinical guideline*"[tiab] OR "guideline recommendation*"[tiab]) OR ("technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab])) Sort by: Publication Date	15
#23	Search: ("Guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR guideline*[ti] OR standards[ti] OR consensus*[ti] OR recommendat*[ti] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR "practice guideline*"[tiab] OR "treatment guideline*"[tiab] OR "clinical guideline*"[tiab] OR "guideline recommendation*"[tiab]) OR ("technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab]) Sort by: Publication Date	287,424
#32	Search: (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) AND ((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR (gene expression[Title/Abstract])) OR ("CP-GEP"[Title/Abstract])) OR (GEP assay*[Title/Abstract])) OR ("merlin assay")) OR ((SkylineDx) AND (gene*[Title/Abstract]))) Sort by: Publication Date	5,546

#31	Search: (((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR (gene expression[Title/Abstract])) OR ("CP-GEP"[Title/Abstract])) OR (GEP assay*[Title/Abstract])) OR ("merlin assay")) OR ((SkylineDx) AND (gene*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	613,256
#5	Search: "merlin assay" Sort by: Publication Date	8
#29	Search: GEP assay*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	21
#30	Search: gene expression[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	519,759
#20	Search: (SkylineDx) AND (gene*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	66
#15	Search: "CP-GEP"[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	10
#12	Search: "Gene Expression Profiling"[Mesh] Sort by: Most Recent	163,866
#10	Search: ("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	161,898
#9	Search: melanoma*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	144,467
#8	Search: "Melanoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	111,466

Tabel 56 – Embase

No.	Query	Results
#13	#12 NOT 'conference abstract'/it	47
#12	#9 AND #10 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2014-2024]/py	72
#11	#9 AND #10	89
#10	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw OR 'practice guideline'/exp OR guideline*:ti,kw OR 'practice guideline*':ti,kw OR 'clinical guideline*':ti,kw OR guidance:ti,kw OR consensus:ti,kw OR recommendation*:ti,kw	924670
#9	#3 AND #8	11257
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	799889
#7	skylinedx AND gene*:ti,ab,kw	209
#6	'merlin assay':ti,ab,kw	8
#5	'gene expression':ti,ab,kw OR 'cp-gep':ti,ab,kw OR 'merlin assay':ti,ab,kw OR 'gep assay*':ti,ab,kw	687579
#4	'gene expression profiling'/exp	209256
#3	#1 OR #2	258656

#2	melanoma*:ti,ab,kw	206362
#1	'melanoma'/exp	212090

11.1.2 Søgestreng for Klinisk effekt og sikkerhed

Tabel 57 – PubMed

Search	Query	Results
#9	Search: (((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]))) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic review*[Title/Abstract] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	2
#8	Search: "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic review*[Title/Abstract] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	518,569
#7	Search: ((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	30
#6	Search: ("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	163,107
#5	Search: (((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	214
#4	clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	204
#3	Search: CP-GEP[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	10
#2	Search: SkylineDx[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	3
#1	Search: merlin assay[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	7

Tabel 58 – Embase

No.	Query	Results
#9	#7 AND #8	**4**
#8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*:ti,ab,de OR ((systematic NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de)	854984
#7	#5 AND #6	**39**
#6	'melanoma'/exp OR melanoma*:ti,ab,kw	261273
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199

#4	'cp-gep':ti,ab,kw	24
#3	skylinedx:ti,ab,kw	174
#2	'clinicopathologic and gene expression profil*':ti,ab,kw	3
#1	'merlin assay':ti,ab,kw	8

Tabel 59 – Cochrane

ID	Search	Hits
#1	(merlin assay):ti,ab,kw	4
#2	(SkylineDx):ti,ab,kw	52
#3	(CP-GEP):ti,ab,kw	0
#4	("clinicopathologic and gene expression profile"):ti,ab,kw	0
#5	{OR #1-#4}	56
#6	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2734
#7	(melanoma*):ti,ab,kw	6798
#8	{OR #6-#7}	6803
#9	#5 AND #8	**3**
#10	#5 AND #8 in Cochrane Reviews	**0**

Tabel 60 – Web of Science

#	Query	Hits
8	#5 AND #6 and Review Article (Document Types)	**5**
7	#5 AND #6	**37**
6	melanoma* (All Fields)	212,868
5	#4 OR #3 OR #2 OR #1	219
4	"clinicopathologic and gene expression profile" (All Fields)	1
3	"CP-GEP" (All Fields)	14
2	SkylineDx (All Fields)	217
1	"merlin assay" (All Fields)	8

Tabel 61 – Scopus

#	Query	Results
9	(((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("meta analy*" OR "meta-analy*" OR metaanaly*) OR TITLE-ABS-KEY (systematic W/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*))))	5
8	(TITLE-ABS-KEY ("meta analy*" OR "meta-analy*" OR metaanaly*) OR TITLE-ABS-KEY (systematic W/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)))	947,155
7	((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*)	43
6	TITLE-ABS-KEY (melanoma*)	232,263
5	(ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))	77
4	ALL ("clinicopathologic and gene expression profile")	2
3	ALL ("cp-gep")	40
2	ALL (skylinedx)	49
1	ALL ("merlin assay")	22

11.1.3 Søgestreng for Patientperspektivet

Tabel 62 – PubMed

Search	Query	Results
#5	Search: (((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]))) AND ("Attitude to Health"[MeSH] OR "Community Participation"[Majr] OR "Patient Participation"[MeSH] OR "Patient Preference"[MeSH] OR "Adaptation, Psychological"[MeSH] OR "Quality of Life"[MeSH] OR "Health Education"[MeSH] OR "Patient Education as Topic"[MeSH] OR "Qualitative Research"[MeSH] OR "Interviews as Topic"[MeSH] OR "Focus Groups"[MeSH] OR (("patient"[Title] OR "patients"[Title] OR "user"[Title]) AND ("preference*"[Title] OR "preferred"[Title] OR "input"[Title] OR "experienc*"[Title] OR "value*"[Title] OR "perspective*"[Title] OR "perception*"[Title] OR "perceiv*"[Title] OR "expect*"[Title] OR "choice*"[Title] OR "choose*"[Title] OR "choosing"[Title] OR "participat*"[Title] OR "accept*"[Title] OR "adheren*"[Title] OR "adhere"[Title] OR "nonadheren*"[Title] OR "complian*"[Title] OR "noncomplian*"[Title] OR "willing*"[Title] OR "convenience"[Title] OR "convenient"[Title] OR "challenge*"[Title] OR "concern*"[Title] OR "limitation*"[Title] OR "quality of life"[Title] OR "life quality"[Title]	2

OR "satisfact*"[Title] OR "satisfied"[Title] OR "dissatisfact*"[Title] OR "dissatisfied"[Title] OR "burden"[Title] OR "attitude*"[Title] OR "knowledge"[Title] OR "belie*"[Title] OR "opinion*"[Title] OR "understanding"[Title] OR "reacti*"[Title] OR "motivati*"[Title] OR "motivated"[Title] OR "intention*"[Title] OR "involv*"[Title] OR "engag*"[Title] OR "consult*"[Title] OR "interact*"[Title] OR "dialog*"[Title] OR "conversation*"[Title] OR "decision*"[Title] OR "decide*"[Title] OR "deciding"[Title] OR "empower*"[Title] OR "barrier*"[Title] OR "facilitator*"[Title] OR "priorit*"[Title])) OR (("patient"[Other Term] OR "patients"[Other Term] OR "user"[Other Term]) AND ("preference*"[Other Term] OR "preferred"[Other Term] OR "input"[Other Term] OR "experienc*"[Other Term] OR "value*"[Other Term] OR "perspective*"[Other Term] OR "perception*"[Other Term] OR "perceiv*"[Other Term] OR "expect*"[Other Term] OR "choice*"[Other Term] OR "choose*"[Other Term] OR "choosing"[Other Term] OR "participat*"[Other Term] OR "accept*"[Other Term] OR "adheren*"[Other Term] OR "adhere"[Other Term] OR "nonadheren*"[Other Term] OR "complian*"[Other Term] OR "noncomplian*"[Other Term] OR "willing*"[Other Term] OR "convenience"[Other Term] OR "convenient"[Other Term] OR "challenge*"[Other Term] OR "concern*"[Other Term] OR "limitation*"[Other Term] OR "quality of life"[Other Term] OR "life quality"[Other Term] OR "satisfact*"[Other Term] OR "satisfied"[Other Term] OR "dissatisfact*"[Other Term] OR "dissatisfied"[Other Term] OR "burden"[Other Term] OR "attitude*"[Other Term] OR "knowledge"[Other Term] OR "belie*"[Other Term] OR "opinion*"[Other Term] OR "understanding"[Other Term] OR "reacti*"[Other Term] OR "motivati*"[Other Term] OR "motivated"[Other Term] OR "intention*"[Other Term] OR "involv*"[Other Term] OR "engag*"[Other Term] OR "consult*"[Other Term] OR "interact*"[Other Term] OR "dialog*"[Other Term] OR "conversation*"[Other Term] OR "decision*"[Other Term] OR "decide*"[Other Term] OR "deciding"[Other Term] OR "empower*"[Other Term] OR "barrier*"[Other Term] OR "facilitator*"[Other Term] OR "priorit*"[Other Term])) OR "patient reported"[Title] OR "patient centered*"[Title] OR "patient centred*"[Title] OR "patient focused"[Title] OR "treatment satisf*"[Title] OR "treatment refus*"[Title] OR "patient reported"[Other Term] OR "patient centered*"[Other Term] OR "patient centred*"[Other Term] OR "patient focused"[Other Term] OR "treatment satisf*"[Other Term] OR "treatment refus*"[Other Term] OR "quality of Life"[Title] OR "quality of Life"[Other Term] OR "patient satisfaction"[Title/Abstract] OR "patient's satisfaction"[Title/Abstract] OR "patients satisfaction"[Title/Abstract] OR "patient preference*"[Title/Abstract] OR "patient's preference*"[Title/Abstract] OR "patients preference*"[Title/Abstract] OR "patient acceptance"[Title/Abstract] OR "patient's acceptance"[Title/Abstract] OR "patients acceptance"[Title/Abstract] OR "patient engagement"[Title/Abstract] OR "patient's engagement"[Title/Abstract] OR "patients engagement"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patient's perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient desire*"[Title/Abstract] OR "patient's desire*"[Title/Abstract] OR "patients desire*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patient's view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient focus"[Title/Abstract] OR "patient's focus"[Title/Abstract] OR "patients focus"[Title/Abstract] OR "patient expression*"[Title/Abstract] OR "patient's expression*"[Title/Abstract] OR "patients expression*"[Title/Abstract] OR "patient experienc*"[Title/Abstract] OR "patient's experienc*"[Title/Abstract] OR "patients experienc*"[Title/Abstract] OR "patient attitude*"[Title/Abstract] OR "patient's attitude*"[Title/Abstract] OR "patients attitude*"[Title/Abstract] OR "patient involvement*"[Title/Abstract] OR "patient's involvement*"[Title/Abstract] OR "patients involvement*"[Title/Abstract] OR "patient decision*"[Title/Abstract] OR "patient's decision*"[Title/Abstract] OR "patients decision"[Title/Abstract] OR "patient

	empowerment"[Title/Abstract] OR "patient participation"[Title/Abstract] OR "patient's participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient collaboration"[Title/Abstract] OR "patient's collaboration"[Title/Abstract] OR "patients collaboration"[Title/Abstract] OR "expert patient*"[Title/Abstract] OR "patient needs"[Title/Abstract] OR "patient's needs"[Title/Abstract] OR "patients needs"[Title/Abstract] OR "patient input"[Title/Abstract] OR "patient compliance"[Title/Abstract] OR "patient's compliance"[Title/Abstract] OR "patients compliance"[Title/Abstract] OR "patient adherence"[Title/Abstract] OR "patient's adherence"[Title/Abstract] OR "patients adherence"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "user perspective*"[Title/Abstract] OR "users perspective*"[Title/Abstract] OR "user's perspective"[Title/Abstract] OR "user involvement"[Title/Abstract] OR "user preference*"[Title/Abstract] OR "user's preference*"[Title/Abstract] OR "users preference*"[Title/Abstract] OR "user experience*"[Title/Abstract] OR "user's experience*"[Title/Abstract] OR "users experience*"[Title/Abstract] OR "user perspective*" OR "user's perspective*"[Title/Abstract] OR "users perspective*"[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	
#4	Search: "Attitude to Health"[MeSH] OR "Community Participation"[Majr] OR "Patient Participation"[MeSH] OR "Patient Preference"[MeSH] OR "Adaptation, Psychological"[MeSH] OR "Quality of Life"[MeSH] OR "Health Education"[MeSH] OR "Patient Education as Topic"[MeSH] OR "Qualitative Research"[MeSH] OR "Interviews as Topic"[MeSH] OR "Focus Groups"[MeSH] OR (("patient"[Title] OR "patients"[Title] OR "user"[Title]) AND ("preference*"[Title] OR "preferred"[Title] OR "input"[Title] OR "experienc*"[Title] OR "value*"[Title] OR "perspective*"[Title] OR "perception*"[Title] OR "perceiv*"[Title] OR "expect*"[Title] OR "choice*"[Title] OR "choose*"[Title] OR "choosing"[Title] OR "participat*"[Title] OR "accept*"[Title] OR "adheren*"[Title] OR "adhere"[Title] OR "nonadheren*"[Title] OR "complian*"[Title] OR "noncomplian*"[Title] OR "willing*"[Title] OR "convenience"[Title] OR "convenient"[Title] OR "challenge*"[Title] OR "concern*"[Title] OR "limitation*"[Title] OR "quality of life"[Title] OR "life quality"[Title] OR "satisfact*"[Title] OR "satisfied"[Title] OR "dissatisfact*"[Title] OR "dissatisfied"[Title] OR "burden"[Title] OR "attitude*"[Title] OR "knowledge"[Title] OR "belie*"[Title] OR "opinion*"[Title] OR "understanding"[Title] OR "reacti*"[Title] OR "motivati*"[Title] OR "motivated"[Title] OR "intention*"[Title] OR "involv*"[Title] OR "engag*"[Title] OR "consult*"[Title] OR "interact*"[Title] OR "dialog*"[Title] OR "conversation*"[Title] OR "decision*"[Title] OR "decide*"[Title] OR "deciding"[Title] OR "empower*"[Title] OR "barrier*"[Title] OR "facilitator*"[Title] OR "priorit*"[Title])) OR (("patient"[Other Term] OR "patients"[Other Term] OR "user"[Other Term]) AND ("preference*"[Other Term] OR "preferred"[Other Term] OR "input"[Other Term] OR "experienc*"[Other Term] OR "value*"[Other Term] OR "perspective*"[Other Term] OR "perception*"[Other Term] OR "perceiv*"[Other Term] OR "expect*"[Other Term] OR "choice*"[Other Term] OR "choose*"[Other Term] OR "choosing"[Other Term] OR "participat*"[Other Term] OR "accept*"[Other Term] OR "adheren*"[Other Term] OR "adhere"[Other Term] OR "nonadheren*"[Other Term] OR "complian*"[Other Term] OR "noncomplian*"[Other Term] OR "willing*"[Other Term] OR "convenience"[Other Term] OR "convenient"[Other Term] OR "challenge*"[Other Term] OR "concern*"[Other Term] OR "limitation*"[Other Term] OR "quality of life"[Other Term] OR "life quality"[Other Term] OR "satisfact*"[Other Term] OR "satisfied"[Other Term] OR "dissatisfact*"[Other Term] OR "dissatisfied"[Other Term] OR "burden"[Other Term] OR "attitude*"[Other Term] OR "knowledge"[Other Term] OR "belie*"[Other Term] OR "opinion*"[Other Term] OR "understanding"[Other Term] OR "reacti*"[Other Term] OR "motivati*"[Other Term] OR "motivated"[Other Term] OR "intention*"[Other Term] OR "involv*"[Other	1,536,726

	Term] OR "engag*"[Other Term] OR "consult*"[Other Term] OR "interact*"[Other Term] OR "dialog*"[Other Term] OR "conversation*"[Other Term] OR "decision*"[Other Term] OR "decide*"[Other Term] OR "deciding"[Other Term] OR "empower*"[Other Term] OR "barrier*"[Other Term] OR "facilitator*"[Other Term] OR "priorit*"[Other Term])) OR "patient reported"[Title] OR "patient centered*"[Title] OR "patient centred*"[Title] OR "patient focused"[Title] OR "treatment satisf*"[Title] OR "treatment refus*"[Title] OR "patient reported"[Other Term] OR "patient centered*"[Other Term] OR "patient centred*"[Other Term] OR "patient focused"[Other Term] OR "treatment satisf*"[Other Term] OR "treatment refus*"[Other Term] OR "quality of Life"[Title] OR "quality of Life"[Other Term] OR "patient satisfaction"[Title/Abstract] OR "patient's satisfaction"[Title/Abstract] OR "patients satisfaction"[Title/Abstract] OR "patient preference*"[Title/Abstract] OR "patient's preference*"[Title/Abstract] OR "patients preference*"[Title/Abstract] OR "patient acceptance"[Title/Abstract] OR "patient's acceptance"[Title/Abstract] OR "patients acceptance"[Title/Abstract] OR "patient engagement"[Title/Abstract] OR "patient's engagement"[Title/Abstract] OR "patients engagement"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patient's perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient desire*"[Title/Abstract] OR "patient's desire*"[Title/Abstract] OR "patients desire*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patient's view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient focus"[Title/Abstract] OR "patient's focus"[Title/Abstract] OR "patients focus"[Title/Abstract] OR "patient expression*"[Title/Abstract] OR "patient's expression*"[Title/Abstract] OR "patients expression*"[Title/Abstract] OR "patient experienc*"[Title/Abstract] OR "patient's experienc*"[Title/Abstract] OR "patients experienc*"[Title/Abstract] OR "patient attitude*"[Title/Abstract] OR "patient's attitude*"[Title/Abstract] OR "patients attitude*"[Title/Abstract] OR "patient involvement*"[Title/Abstract] OR "patient's involvement*"[Title/Abstract] OR "patients involvement*"[Title/Abstract] OR "patient decision*"[Title/Abstract] OR "patient's decision*"[Title/Abstract] OR "patients decision"[Title/Abstract] OR "patient empowerment"[Title/Abstract] OR "patient participation"[Title/Abstract] OR "patient's participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient collaboration"[Title/Abstract] OR "patient's collaboration"[Title/Abstract] OR "patients collaboration"[Title/Abstract] OR "expert patient*"[Title/Abstract] OR "patient needs"[Title/Abstract] OR "patient's needs"[Title/Abstract] OR "patients needs"[Title/Abstract] OR "patient input"[Title/Abstract] OR "patient compliance"[Title/Abstract] OR "patient's compliance"[Title/Abstract] OR "patients compliance"[Title/Abstract] OR "patient adherence"[Title/Abstract] OR "patient's adherence"[Title/Abstract] OR "patients adherence"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "user perspective*"[Title/Abstract] OR "users perspective*"[Title/Abstract] OR "user's perspective"[Title/Abstract] OR "user involvement"[Title/Abstract] OR "user preference*"[Title/Abstract] OR "user's preference*"[Title/Abstract] OR "users preference*"[Title/Abstract] OR "user experience*"[Title/Abstract] OR "user's experience*"[Title/Abstract] OR "users experience*"[Title/Abstract] OR "user perspective*" OR "user's perspective*"[Title/Abstract] OR "users perspective*"[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	
#3	Search: ((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	30

#2	Search: ("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	163,132
#1	Search: (((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	214

Tabel 63 – Embase

No.	Query	Results
#9	#7 AND #8	2
#8	'patient attitude'/exp/mj OR 'psychological adjustment'/exp/mj OR 'quality of life'/exp/mj OR 'health education'/exp/mj OR 'qualitative research'/exp/mj OR 'interview'/exp/mj OR (((patient OR patients OR user) NEAR/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR 'quality of life' OR 'life quality' OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)):ti) OR (((patient OR patients OR user) NEAR/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR 'quality of life' OR 'life quality' OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)):kw) OR 'patient reported':ti OR 'patient centered*':ti OR 'patient centred*':ti OR 'patient focused':ti OR 'treatment satisf*':ti OR 'treatment refus*':ti OR 'patient reported':kw OR 'patient centered*':kw OR 'patient centred*':kw OR 'patient focused':kw OR 'treatment satisf*':kw OR 'treatment refus*':kw OR 'quality of life':ti OR 'quality of life':kw OR (((patient* OR user*) NEAR/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*)):ab,ti)	949878
#7	#5 AND #6	39
#6	'melanoma'/exp OR melanoma*:ti,ab,kw	261286
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199
#4	'cp-gep':ti,ab,kw	24

#3	skylinedx:ti,ab,kw	174
#2	'clinicopathologic and gene expression profil*':ti,ab,kw	3
#1	'merlin assay':ti,ab,kw	8

Tabel 64 – Web of Science

#	Query	Hits
9	#7 AND #8	5
8	(patient OR patients OR user) NEAR/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR “quality of life” OR “life quality” OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*) (Title) or (patient OR patients OR user) NEAR/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR “quality of life” OR “life quality” OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*) (Abstract) or "patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*" OR "quality of life" OR "life quality" (Title) or "patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*" OR "quality of life" OR "life quality" (Abstract) or (patient* OR user*) NEAR/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*) (Title) or (patient* OR user*) NEAR/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*) (Abstract)	1.677,025
7	#5 AND #6	37
6	melanoma* (All Fields)	212,868

5	#4 OR #3 OR #2 OR #1	219
4	"clinicopathologic and gene expression profile" (All Fields)	1
3	"CP-GEP" (All Fields)	14
2	SkylineDx (All Fields)	217
1	"merlin assay" (All Fields)	8

Tabel 65 – Scopus

#	Query	Results
3	(((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))) AND ((TITLE ((patient OR patients OR user) W/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR "quality of life" OR "life quality" OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)) OR ABS ((patient OR patients OR user) W/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR "quality of life" OR "life quality" OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)) OR TITLE ("patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*") OR ABS ("patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*") OR TITLE ("quality of life" OR "life quality") OR ABS ("quality of life" OR "life quality") OR TITLE ((patient* OR user*) W/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*)) OR ABS ((patient* OR user*) W/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*))))	7

2	(TITLE ((patient OR patients OR user) W/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR "quality of life" OR "life quality" OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)) OR ABS ((patient OR patients OR user) W/3 (preference* OR preferred OR input OR experienc* OR value* OR perspective* OR perception* OR perceiv* OR expect* OR choice* OR choose* OR choosing OR participat* OR accept* OR adheren* OR adhere OR nonadheren* OR complian* OR noncomplian* OR willing* OR convenience OR convenient OR challenge* OR concern* OR limitation* OR "quality of life" OR "life quality" OR satisfact* OR satisfied OR dissatisfact* OR dissatisfied OR burden OR attitude* OR knowledge OR belie* OR opinion* OR understanding OR reacti* OR motivati* OR motivated OR intention* OR involv* OR engag* OR consult* OR interact* OR dialog* OR conversation* OR decision* OR decide* OR deciding* OR empower* OR barrier* OR facilitator* OR priorit*)) OR TITLE ("patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*") OR ABS ("patient reported" OR "patient centered*" OR "patient centred*" OR "patient focused" OR "treatment satisf*" OR "treatment refus*") OR TITLE ("quality of life" OR "life quality") OR ABS ("quality of life" OR "life quality") OR TITLE ((patient* OR user*) W/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*)) OR ABS ((patient* OR user*) W/1 (satisfaction OR preference* OR acceptance OR engagement OR perspective* OR desire* OR view* OR focus OR expression* OR experienc* OR attitude* OR involvement* OR decision* OR empowerment OR participation OR collaboration OR expert OR needs OR input OR compliance OR adherence OR perspective* OR involvement OR preference* OR experienc*)))	2,202,659
1	((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))	43

11.1.4 Søgestreng for Organisatoriske Implikationer

Tabel 66 – PubMed

Search	Query	Results
#14	Search: (((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]))) AND ((((((((("Education, Continuing"[Mesh] OR "Competency-Based Education"[Mesh] OR "Staff Development"[Mesh] OR "Professional Role"[Mesh] OR "Clinical Competence"[Mesh]	4

	OR "Preceptorship"[Mesh]) OR (education[Title/Abstract] OR supervision* [Title/Abstract] OR competenc*[Title/Abstract])) OR (("organization and administration" [Subheading]) OR "Organization and Administration"[Mesh])) OR (("Task Shifting"[Mesh]) OR (task shift*[Title/Abstract] OR work procedure*[Title/Abstract]))) OR (GDPR[Title/Abstract] OR General Data Protection Regulation[Title/Abstract] OR data share*[Title/Abstract] OR data sharing[Title/Abstract])) OR ("Computer Security"[Mesh])) OR ("Information Storage and Retrieval"[Mesh])) OR ("Information Dissemination"[Mesh]))) OR (data security[Title/Abstract] OR data storage*[Title/Abstract] OR software*[Title/Abstract] OR compatib*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	
#13	Search: (((((((("Education, Continuing"[Mesh] OR "Competency-Based Education"[Mesh] OR "Staff Development"[Mesh] OR "Professional Role"[Mesh] OR "Clinical Competence"[Mesh] OR "Preceptorship"[Mesh]) OR (education[Title/Abstract] OR supervision*[Title/Abstract] OR competenc*[Title/Abstract])) OR (("organization and administration" [Subheading]) OR "Organization and Administration"[Mesh])) OR (("Task Shifting"[Mesh]) OR (task shift*[Title/Abstract] OR work procedure*[Title/Abstract]))) OR (GDPR[Title/Abstract] OR General Data Protection Regulation[Title/Abstract] OR data share*[Title/Abstract] OR data sharing[Title/Abstract])) OR ("Computer Security"[Mesh])) OR ("Information Storage and Retrieval"[Mesh])) OR ("Information Dissemination"[Mesh]))) OR (data security[Title/Abstract] OR data storage*[Title/Abstract] OR software*[Title/Abstract] OR compatib*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	4,297,890
#3	Search: ((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	30

Tabel 67 – Embase

No.	Query	Results
#10	#7 AND #10	**7**
#9	#8 OR #9	4696012
#8	('medical education'/exp OR 'competence'/exp OR 'personnel management'/exp OR 'professional standard'/exp OR 'organization and management'/exp OR 'task shifting'/exp OR 'general data protection regulation'/exp OR 'data sharing'/exp OR 'computer security'/exp OR 'information storage'/exp OR 'compatibility'/exp) OR (education:ti,ab,kw OR supervision*:ti,ab,kw OR competenc*:ti,ab,kw OR 'task shift*':ti,ab,kw OR 'work procedure*':ti,ab,kw OR gdpr:ti,ab,kw OR 'general data protection regulation':ti,ab,kw OR 'data share*':ti,ab,kw OR 'data sharing':ti,ab,kw OR 'data security':ti,ab,kw OR 'data storage*':ti,ab,kw OR software*:ti,ab,kw OR compatib*:ti,ab,kw)	4696012
#7	#5 AND #6	39
#6	'melanoma'/exp OR melanoma*:ti,ab,kw	261467
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199

#4	'cp-gep':ti,ab,kw	24
#3	skylinedx:ti,ab,kw	174
#2	'clinicopathologic and gene expression profil*':ti,ab,kw	3
#1	'merlin assay':ti,ab,kw	8

Tabel 68 – Web of Science

ID	Searches	Results
1	"clinicopathologic and gene expression profile" (All Fields)	1
2	"CP-GEP" (All Fields)	14
3	SkylineDx (All Fields)	220
4	"merlin assay" (All Fields)	8
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	222
6	melanoma* (All Fields)	213128
7	#5 AND #6	37
8	ALL=(organization* OR organisation* OR administration* OR education OR supervision* OR competenc* OR "task shift*" OR "work procedure*" OR GDPR OR "General Data Protection Regulation" OR "data share*" OR "data sharing" OR "data security" OR "data storage*" OR software* OR compatib*)	10579700
9	#7 AND #8	4

Tabel 69 – Scopus

#	Query	Results
3	(((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))) AND (TITLE-ABS-KEY (organization* OR organisation* OR administration* OR education OR supervision* OR competenc* OR "task shift*" OR "work procedure*" OR gdpr OR "general data protection regulation" OR "data share*" OR "data sharing" OR "data security" OR "data storage*" OR software* OR compatib*))	1
2	TITLE-ABS-KEY (organization* OR organisation* OR administration* OR education OR supervision* OR competenc* OR "task shift*" OR "work procedure*" OR gdpr OR "general data protection regulation" OR "data share*" OR "data sharing" OR "data security" OR "data storage*" OR software* OR compatib*)	10,157,737

1	((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))	43

11.1.5 Søgestreng for Sundhedsøkonomi

Tabel 70 – PubMed

Search	Query	Results
#5	Search: (((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]))) AND ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR "Economics, Nursing"[mh] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR "pharmaco-economic*"[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR "value for money"[tiab] OR "monetary value*"[tiab] OR "models, economic"[mh] OR "economic model*"[tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR "monte carlo"[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR "decision tree*"[tiab] OR "decision analy*"[tiab] OR "decision model*"[tiab]) Sort by: Publication Date	2
#4	Search: "Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR "Economics, Nursing"[mh] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR "pharmaco-economic*"[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR "value for money"[tiab] OR "monetary value*"[tiab] OR "models, economic"[mh] OR "economic model*"[tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR "monte carlo"[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR "decision tree*"[tiab] OR "decision analy*"[tiab] OR "decision model*"[tiab] Sort by: Publication Date	1,567,707
#3	Search: ((((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	30
#2	Search: ("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	163,132
#1	Search: (((merlin assay[Title/Abstract]) OR (SkylineDx[Title/Abstract])) OR (CP-GEP[Title/Abstract])) OR (clinicopathologic and gene expression profile[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	214

Tabel 71 – Embase

No.	Query	Results
#9	#7 AND #8	18
#8	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'budget'/de OR budget*:ti,ab,kw OR economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR costing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmacoeconomic*:ti,ab,kw OR 'pharmaco-economic*':ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR financial:ti,ab,kw OR finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab,kw OR ((cost* NEAR/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)):ti,ab,kw) OR ((value NEAR/2 (money OR monetary)):ti,ab,kw) OR 'statistical model'/exp OR 'economic model*':ti,ab,kw OR 'probability'/exp OR 'markov chain'/exp OR markov:ti,ab,kw OR 'monte carlo method'/exp OR 'monte carlo':ti,ab,kw OR 'decision theory'/de OR 'decision tree'/de OR ((decision* NEAR/2 (tree* OR analy* OR model*)):ti,ab,kw)	3339588
#7	#5 AND #6	39
#6	'melanoma'/exp OR melanoma*:ti,ab,kw	261286
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199
#4	'cp-gep':ti,ab,kw	24
#3	skylinedx:ti,ab,kw	174
#2	'clinicopathologic and gene expression profil*':ti,ab,kw	3
#1	'merlin assay':ti,ab,kw	8

Tabel 72 – Scopus

#	Query	Results
3	(((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))) AND ((TITLE (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR markov OR "monte carlo") OR ABS (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR markov OR "monte carlo") OR TITLE (cost* W/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR ABS (cost* W/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR TITLE (value W/2 (money OR monetary)) OR ABS (value W/2 (money OR	3

	monetary)) OR TITLE (decision* W/2 (tree* OR analy* OR model*)) OR ABS (decision* W/2 (tree* OR analy* OR model*))))	
2	(TITLE (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR markov OR "monte carlo") OR ABS (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR markov OR "monte carlo") OR TITLE (cost* W/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR ABS (cost* W/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR TITLE (value W/2 (money OR monetary)) OR ABS (value W/2 (money OR monetary)) OR TITLE (decision* W/2 (tree* OR analy* OR model*)) OR ABS (decision* W/2 (tree* OR analy* OR model*)))	6,974,272
1	((ALL ("merlin assay")) OR (ALL (skylinedx)) OR (ALL ("cp-gep")) OR (ALL ("clinicopathologic and gene expression profile"))) AND (TITLE-ABS-KEY (melanoma*))	43

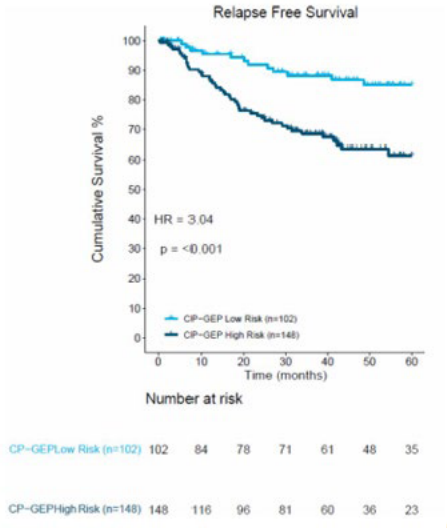
11.2 Bilag til Klinisk effekt og sikkerhed

11.2.1.1 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.1 relaps-free survival/tilbagefald

Nedenstående vises de Kaplan-Meier kurver der henvises til i effektmålet tilbagefald.

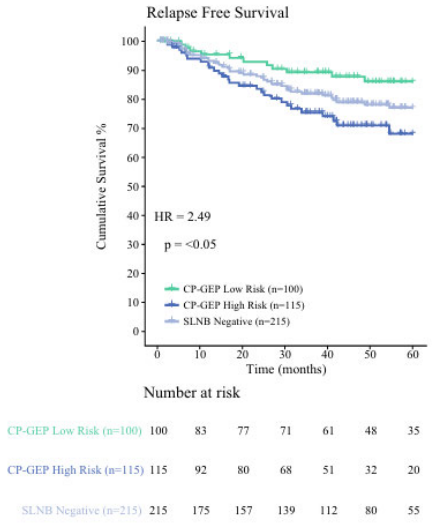
Kaplan-Meier kurver af RFS ud fra Pazhava et al. (2024) (30):

Figur 19 – Kaplan-Meier analyse af patienter i stadie I-III stratificerede med Merlin Assay klassifikation



(30)

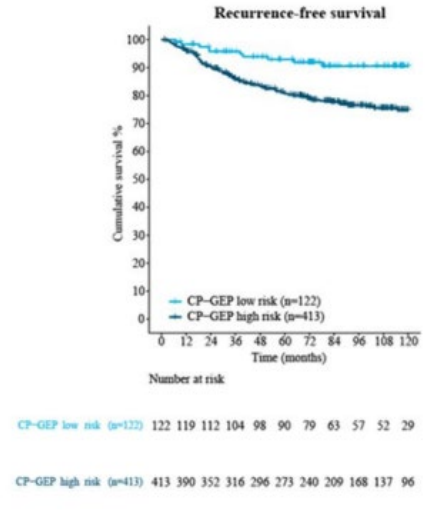
Figur 20 – Kaplan-Meier analyse for stadie I-II stratificerede med Merlin Assay klassifikation



(30)

Kaplan-Meier kurver af RFS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38):

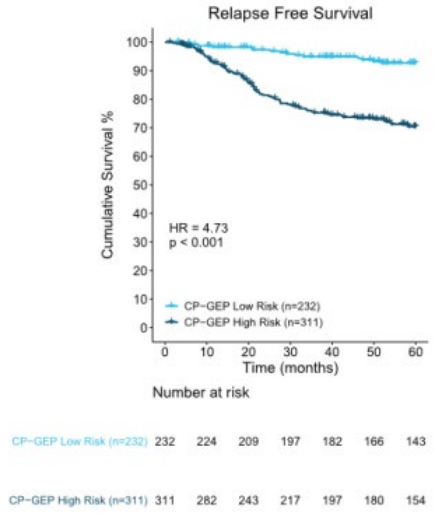
Figur 21 – Kaplan-Meier-kurve for RFS stratificerede med Merlin Assay klassifikationen på SNB negative patienter (Ansøgningen side 38)



(38)

Kaplan-Meier kurver af RFS ud fra studiet af Amaral et al. (2023) (36):

Figur 22 – Kaplan-Meier-kurve for RFS stratificerede med Merlin Assay klassifikation for SNB negative stadie I-II (Ansøgningen side 39)

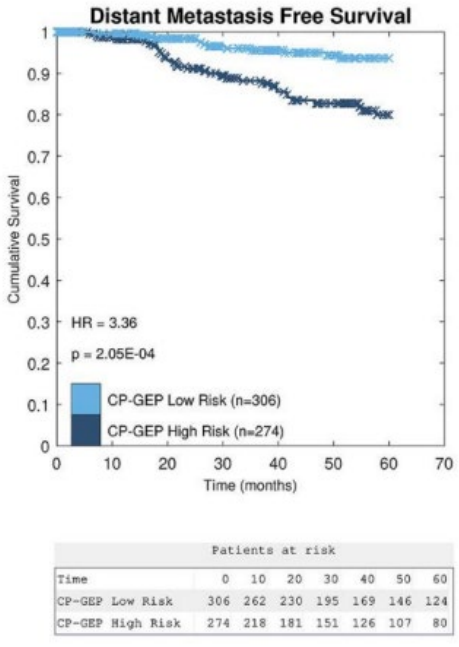


(36)

11.2.1.2 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.2 Distant metastasis-free survival

Kaplan-Meier kurver af DMFS ud fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33):

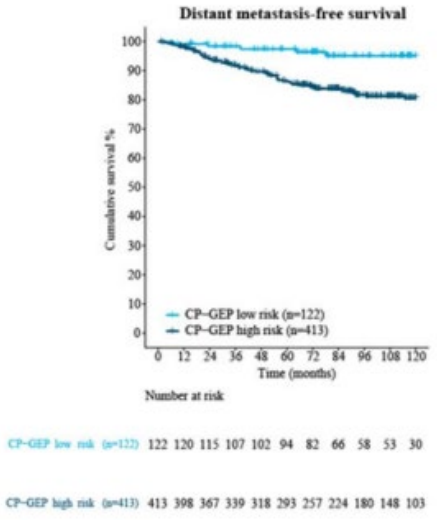
Figur 23 – Kaplan- Meier for DMFS stratificerede med Merlin Assay klassifikationen for stadie I-IIA (Ansøgningen side 37)



(33)

Kaplan-Meier kurver af DMFS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38):

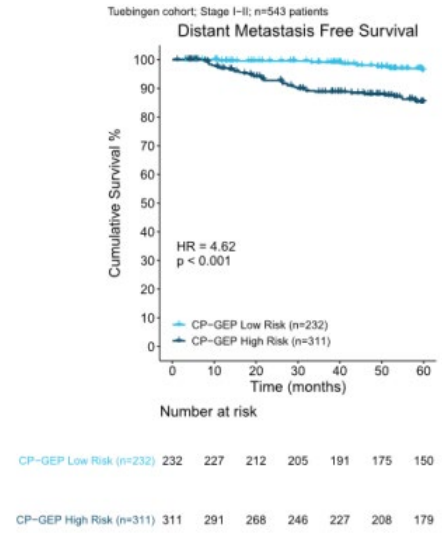
Figur 24 – Kaplan-Meier-kurve for DMFS stratificerede med Merlin Assay klassifikationen for stadie I-II (Ansøgningen side 38)



(38)

Kaplan-Meier kurver af DMFS ud fra studiet af af Amaral et al. (2023) (36):

Figur 25 – Kaplan-Meier kurve for DMFS stratificerede med Merlin Assay klassifikationen for stadie I-II (Ansøgningen side 39)

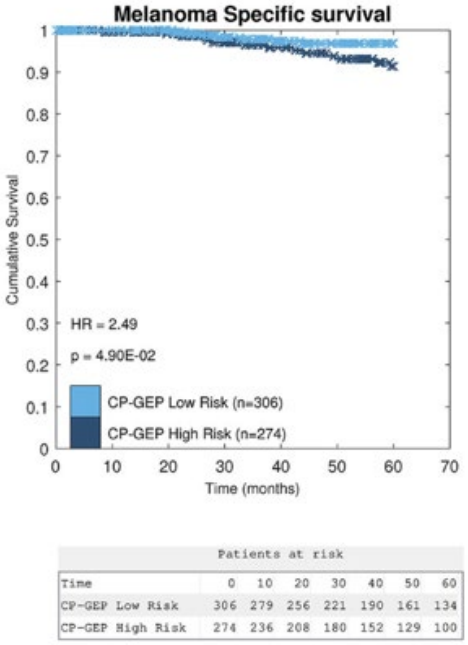


(36)

11.2.1.3 Kaplan-Meier kurver til afsnit 4.3.2.1.2 Melanoma specific survival eller Overall survival

Kaplan-Meier kurver af MSS ud fra studiet af Eggermont et al. (2020) (33):

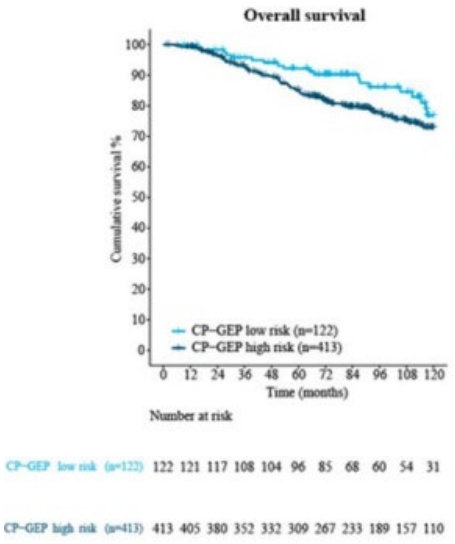
Figur 26 – Kaplan-Meier-kurve for MSS stratificeret med Merlin Assay klassifikation for stadie I-IIA (Ansøgningen side 37)



(33)

Kaplan-Meier kurver af OS ud fra studiet af Mulder et al. (2022) (38):

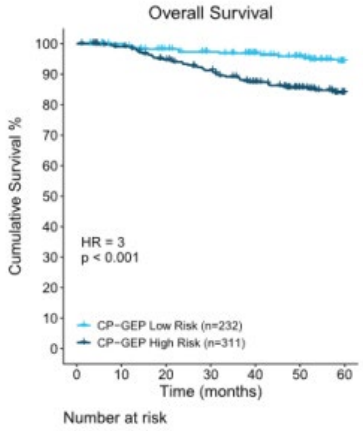
Figur 27 – Kaplan-Meier-kurve for overall survival stratificeret med Merlin Assay klassifikation for stadie I-II (Ansøgningen side 38)



(38)

Kaplan-Meier kurver af OS ud fra studiet af Amaral et al. (2023) (36):

Figur 28 – Kaplan-Meier-kurve for OS stratificeret med Merlin Assay klassifikation for stadie I-II (Ansøgningen side 39)



Number at risk

CP-GEP Low Risk (n=232)	232	227	215	207	195	181	156
CP-GEP High Risk (n=311)	311	300	281	264	241	220	192

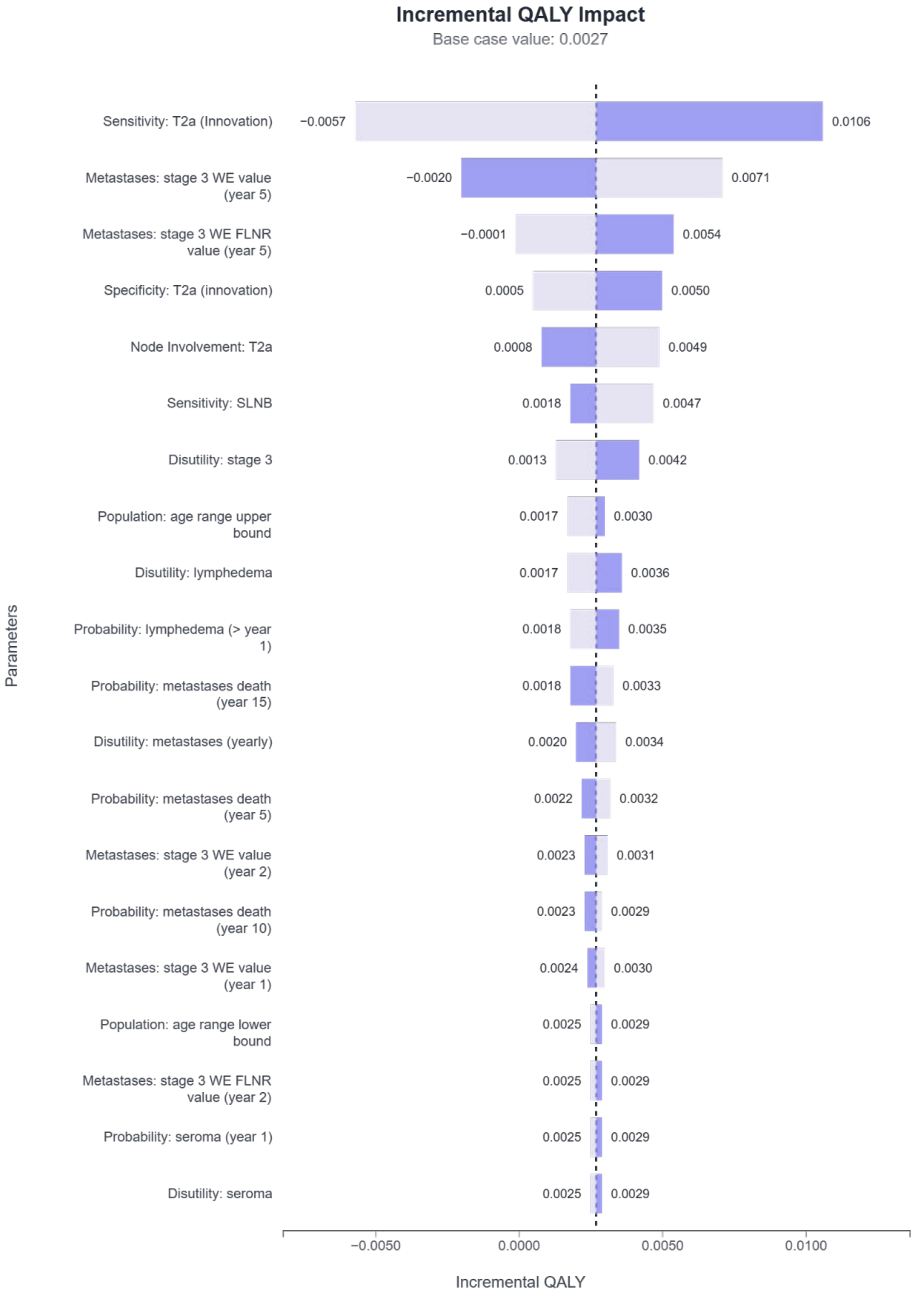
(36)

11.3 Bilag til Sundhedsøkonomi

11.3.1 Følsomhedsanalyser

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på QALY hos patienter med primært kutant T2a MM.

Figur 29 – Oversigt over SundKs resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på QALY hos patienter med primært kutant T2a-melanom. Forøgelse af parameter (mørk farve), reduktion af parameter (lys farve).



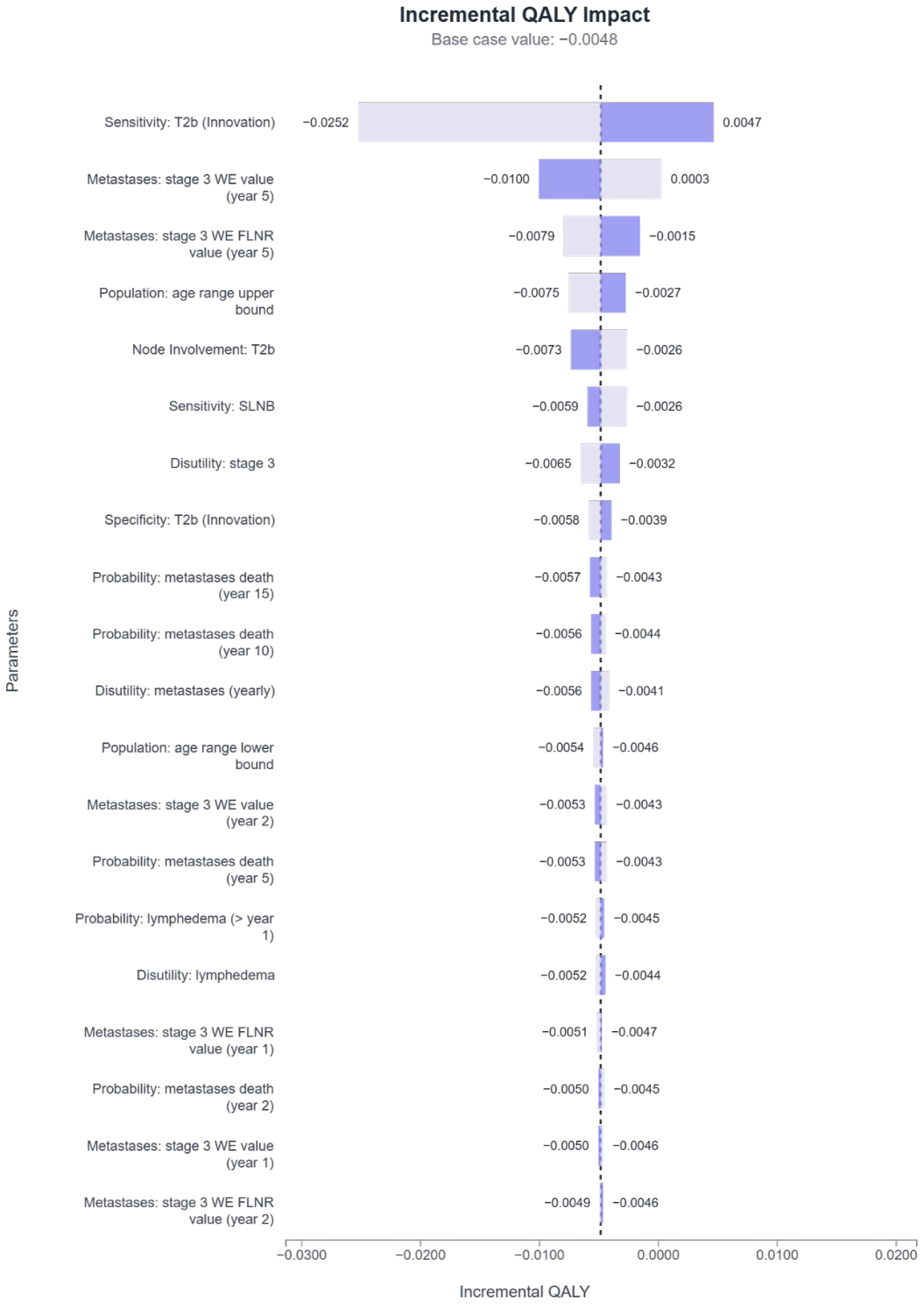
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på omkostninger hos patienter med primært kutant T2b-melanom.

Figur 30 – Oversigt over SundKs resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på omkostninger hos patienter med primært kutant T2b-melanom. Forøgelse af parameter (mørk farve), reduktion af parameter (lys farve).



Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på QALY hos patienter med primært kutant T2b-melanom.

Figur 31 – Oversigt over SundKs resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på QALY hos patienter med primært kutant T2b-melanom. Forøgelse af parameter (mørk farve), reduktion af parameter (lys farve).



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut