



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-302 Nivolumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab

[adjuvante Behandlung des Melanoms, Jugendliche ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Radiotherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019 und 19. Januar 2023
- Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
- Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA (außer Vertrieb)	<u>Malignes Melanom</u> Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
Trametinib L01XE2 Mekinist	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-302 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen.....	32

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events / Unerwünschtes Ereignis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronic Lymphocytic Leukaemia
CLND	Complete Lymphnode Dissection
CR	Cochrane Review
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MDT	Multidisciplinary Team
NED	Kein nachweisbarer Tumor
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PEG-IFN	pegyliertes Interferon alpha
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

SGB V	Sozialgesetzbuch V
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLR	Systematische Literaturrecherche
SR	Systematischer Review
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 08.02.2022 und 12.08.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2165 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine SR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Seth R et al., 2020 [8].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide guidance to clinicians regarding the use of systemic therapy for melanoma:

- (1) What neoadjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with cutaneous melanoma eligible for resection?
- (2) What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma?
- (3) What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with unresectable/metastatic cutaneous melanoma?

All clinical questions also addressed the subquestion: Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, specific type of melanoma) who benefit more or less from those options?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität – weitestgehend gesichert: Gültigkeit der LL und zeitliche Planung der Überprüfung nicht identifiziert.

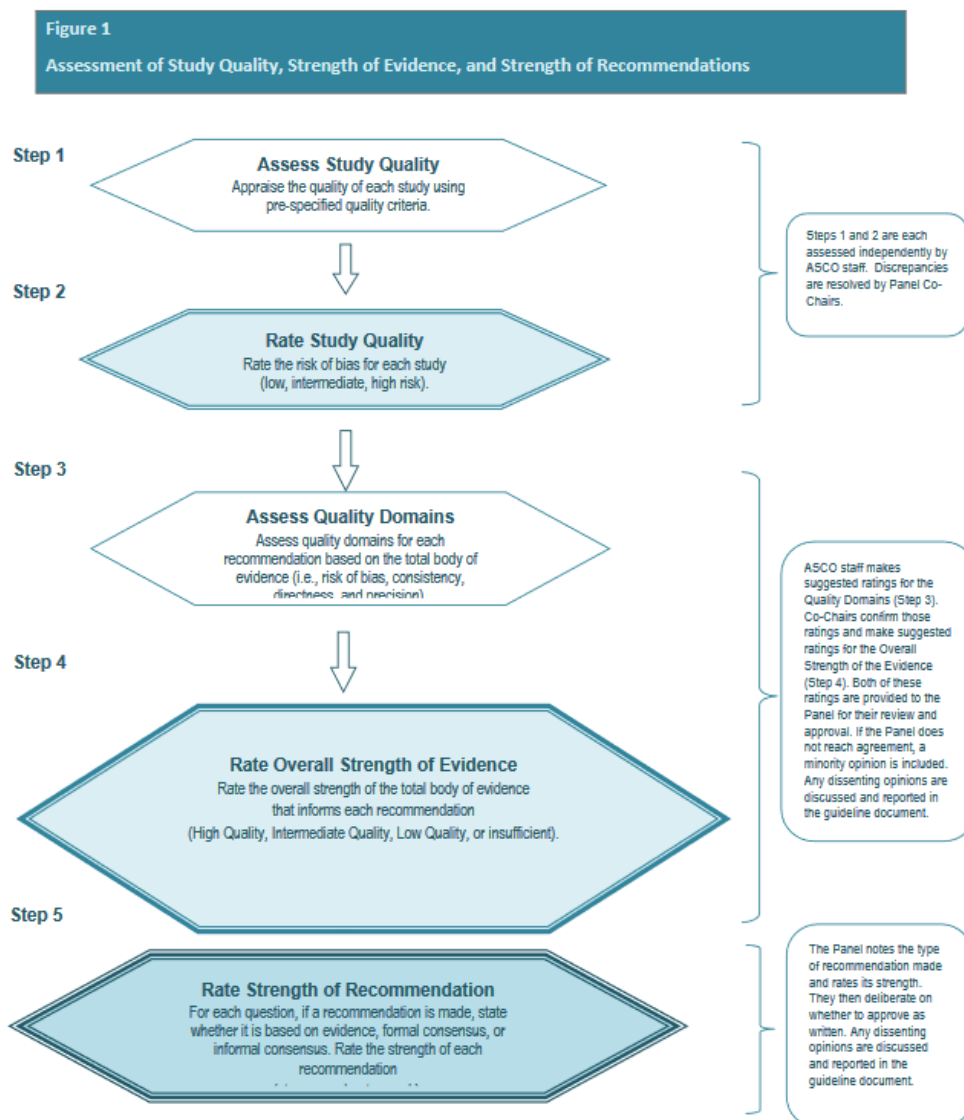
Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched, and articles were selected for inclusion based on the following criteria:
 - Population: patients with any form of melanoma
 - Interventions and comparisons: trials of systemic therapy versus other systemic therapy or observation/ placebo

- Fully published reports of phase III RCTs, rigorously conducted systematic reviews, or meta-analyses published in 2011 or later
- Further resources: a recent Cochrane group systematic review published by Pasquali et al (the Cochrane review) that included trials of systemic therapy for metastatic cutaneous melanoma published in 2016 or earlier.
- A systematic review conducted by ASCO staff of phase III randomized clinical trials (RCTs) of adjuvant/neoadjuvant systemic therapy for cutaneous melanoma, systemic therapy for metastatic melanoma published after 2016, and systemic therapy for noncutaneous melanoma.

LoE/GoR

- Cochrane risk of bias tool
- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.



Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige Hinweise

- All references to stage in these recommendations refer to stage determined by the eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) criteria unless otherwise noted.

Empfehlungen

What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefits in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma? Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, lymph node dissection v sentinel lymph nodes) who benefit more or less from those options?

Recommendation 2.1

- Adjuvant pembrolizumab, nivolumab, or combination dabrafenib and trametinib therapy should not be offered to patients with resected stage II melanoma outside of enrollment in a clinical trial (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate).
 - Literature review and analysis. No positive trials (notably, BRIM8 included patients with stage IIC BRAF-mutant melanoma) were identified that inform treatment in stage II disease.
 - Clinical interpretation. In the absence of data, therapy with these agents cannot be recommended. Participation in a suitable clinical trial is favored.

Cancer Council Australia. Melanoma Guidelines Working Party, 2020 [5].

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of evidence-based clinical guidelines for the management of any medical condition is to achieve early diagnosis whenever possible, make doctors and patients aware of the most effective treatment options, and minimise the financial burden on the health system by documenting investigations and therapies that are inappropriate.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - weitestgehend vorliegend: Patientenbeteiligung nicht identifiziert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - vorliegend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - teilweise vorliegend: Konsensusprozesse erwähnt, aber nicht näher beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - weitestgehend vorliegend: Empfehlungen sind eindeutig und Evidenztabellen sind dargestellt, eine direkte Verknüpfung von Evidenz und spezifischen Empfehlungen liegt nicht vor;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität - weitestgehend gesichert: Gültigkeit der LL und zeitliche Planung der Überprüfung nicht identifiziert, laufende Überprüfung beschrieben.

Hinweis: Unsicherheiten ergeben sich auf Grund von Angaben zu kapitelspezifischen Modifizierungszeiten, wobei die jeweiligen Modifizierungshintergründe nicht identifiziert werden konnten.

Recherche/Suchzeitraum:

- Basiert auf Adaptation und Aktualisierung der systematischen Reviews für die deutsche S3-Leitlinie
- Bezüglich der adjuvanten systemischen Therapie: Suche in Cochrane Library (Feb 2017), Embase (Feb 2017), Pubmed (März 2018), Trip (Feb 2017)

LoE

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Type of recommendation	Definition
Evidence-based recommendation	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
Consensus-based recommendation	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
Practice point	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

Sonstige Hinweise

- Leitlinie ist ausschließlich als online Version verfügbar, letztes Update der Abschnitte zur systemischen, adjuvanten Therapie im August 2018:
<https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>

Empfehlungen

What is the role of adjuvant systemic therapy in patients with resected stage II and stage III melanoma?

Last modified 6 August 2018

Evidence summary	Level	References
Combination dabrafenib and trametinib treatment for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC BRAF V600E/K melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.47; P<0.001).	II	[2]
Nivolumab for one year in resected IIIB, IIIC, IV melanoma improves RFS compared to ipilimumab (10mg/kg) (HR 0.65; P<0.001).	II	[3]
Pembrolizumab for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.57; P<0.001).	II	[17]
Ipilimumab (10mg/kg for 4 doses followed by 3 monthly maintenance treatment for 3 years) in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS (HR 0.76, P<0.001) and OS (HR 0.72; P=0.001) compared to placebo.	II	[5]
Adjuvant IFN- α in resected stage II, III melanoma improves RFS (HR 0.83; P<0.00001) and overall survival (HR 0.91; P=0.003) compared to observation.	I	[9]

Evidence-based recommendation?	Grade
All patients with resected stage III melanoma should discuss the benefits, potential toxicities and out-of-pocket costs of adjuvant systemic therapy with an experienced melanoma medical oncologist who is part of a multidisciplinary melanoma team, including the role of clinical trials.	C
Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with BRAF V600E/K resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with combination dabrafenib/trametinib. Note: Adjuvant dabrafenib/trametinib is not TGA approved or PBS listed	B
Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with resected stage IIIB/C or IV melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with nivolumab. Note: Adjuvant nivolumab is not PBS funded.	B

Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with pembrolizumab. Note: Adjuvant pembrolizumab is not TGA approved or PBS funded.	B
Patients for whom adjuvant nivolumab, pembrolizumab or dabrafenib/trametinib is not appropriate or is not available, routine follow-up may be appropriate. Patients may consider treatment with IFN- α after discussion with a medical oncologist regarding the associated toxicity and potential benefit.	B
Ipilimumab is not recommended because it has inferior efficacy and greater toxicity than nivolumab.	B
Outside of a clinical trial adjuvant systemic therapy is not recommended for patients with resected stage II melanoma.	C
Practice point?	
Patients should be treated in a medical oncology facility with a melanoma multidisciplinary team and experience in using immunotherapy and BRAF/MEK inhibitors.	
Practice point?	
At present neither dabrafenib/trametinib or pembrolizumab are TGA approved for adjuvant therapy and neither dabrafenib/trametinib, nivolumab or pembrolizumab are PBS funded. As such, enrolment in a clinical trial should be discussed.	
Practice point?	
There are no data comparing combination dabrafenib/trametinib and nivolumab/pembrolizumab in patients whose tumours are BRAF V600 mutant, as such individual patient discussions are required for patients whose tumours are BRAF mutant.	
Practice point?	
For those with stage III melanoma not able to receive dabrafenib/trametinib, nivolumab or pembrolizumab (or a clinical trial), interferon may be considered, but given the minimal overall survival benefit and significant toxicity, routine follow-up is usually preferred. See How should patients at each stage of melanoma be followed after initial definitive treatment?	

Referenzen

2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017 Sep 10 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>.
 3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017 Sep 10 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>.
 5. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016 Nov 10;375(19):1845-1855 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>.
 9. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 18;6:CD008955 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775773>.
 17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018 Apr 15 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>.
- Immunotherapy for melanoma
Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:
https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy_for_melanoma
 - Targeted therapies for melanoma
Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:
https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Targeted_therapies_NRAS_BRAF_melanoma
 - Chemotherapy for melanoma
Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:
https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Chemotherapy_for_melanoma

Summary of recommendations and practice points: Immunotherapy for melanoma

Last modified 29 January 2020

Hinweis: Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich nicht direkt auf die adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion und werden daher im Folgenden nicht dargestellt. Diese können unter folgendem Link eingesehen werden:

https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy_for_melanoma_recommendations

How should melanoma in children be managed?

Practice point?

All facets of melanoma treatment and follow-up in adults may be integrated into the treatment and follow-up of children. Parents may be assured that survival in children is at least equivalent and probably better than it is in adults with the same stage of disease.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020 [3,4].

Deutsche Krebsgesellschaft

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 3.3

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.

Methodik

Die LL wurde zwischen 2009 und 2012 entwickelt sowie 2015/2016 (Version 2) und 2016-2018 (Version 3) aktualisiert. Die letzte inhaltliche Änderung erfolgte mit Version 3.2 im Januar 2019 und umfasste mehrere Updates zum Kapitel zur adjuvanten Therapie. Version 3.3 (vorliegend) umfasst ausschließlich redaktionelle Korrekturen ggü. Version 3.2.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität teilweise gesichert: Gültigkeit für 5 Jahre; letzte vollumfängliche Literaturrecherche unklar, jedoch: „2016-2018 (Version 3) wurden 78 Fragestellungen von 11 Arbeitsgruppen mittels aktualisierter Literaturrecherchen überarbeitet“ und 2019 (Version 3.2) „wurden 9 Fragestellungen von einer Arbeitsgruppe mittels aktualisierter Literaturrecherchen überarbeitet.“

Recherche/Suchzeitraum:

- Das Kapitel 6.4: Adjuvante medikamentöse Therapie wurde neu strukturiert. Dazu wurden neue Schlüsselfragen definiert, die nicht mehr die einzelnen Substanzen expliziert thematisierten, sondern klinische Indikationssituationen (adjuvante Therapie im Stadium II, im Stadium III und im Stadium IV (NED)). Zudem wurde eine Schlüsselfrage zur Lebensqualität in der adjuvanten Therapie aufgenommen. Die Schlüsselfragen wurden bei Präsenztreffen der Mandatsträger im Januar 2018 konsentiert. Basierend auf diesen Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für diese Indikationssituation definiert und die Literatursuche durchgeführt.

LoE/GoR

- Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche
- Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/O).

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

Tabelle 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

6.29.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	In der adjuvanten Therapie ist der relevante Endpunkt für eine Nutzenbewertung das Gesamtüberleben.	
	Konsensstärke: 85,7 %	

6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-395]	
	Konsensstärke: 93,8 %	

6.32.	Konsensusbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-394, 396]	
	Konsensstärke: 89,5 %	

Hintergrundinformationen:

6.4.1. Adjuvante Therapie in Stadium II

Im Stadium II liegen ausschließlich Daten zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha vor, auch wenn es in den Studien oftmals Überschneidungen der Kollektive mit Patienten im Stadium III gab. Im Folgenden werden daher die Studien mit Kollektiven aus Patienten im Stadium II und Stadium III dargestellt.

In den letzten Jahrzehnten wurden über 20 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon alpha in unterschiedlichen Dosierungen, verschiedenen Therapiedauern und Applikationen (i.v. und s.c.) gegenüber Beobachtung verglichen haben. Einige Studien wurden lediglich als Abstract veröffentlicht und gehen nicht in die Bewertung ein. Placebokontrollierte Studien liegen nicht vor. In zwei Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [397, 398], in sechs Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [387, 388, 397-400] gezeigt werden.

Insgesamt liegen zehn systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogener Studien, übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [389, 391, 395, 401].

Für das rezidivfreie Überleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. von 2013 eine Hazard-ratio von 0.83 (95% CI 0.78-0.87, $P < 0.00001$; 17 RCTs beurteilbar) und für das Gesamtüberleben von 0.91 (95% CI 0.85-0.97; $P = 0.003$; 15 RCTs beurteilbar) ermittelt [401]. In der Arbeit von Mocellin von 2013 wurde eine Number needed to treat von 35 Patienten (CI 21-108 Patienten) berechnet, um bei einem Patienten das Versterben am Melanom zu verhindern. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 2,9% (CI 5,1 – 0,8%).

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden.

In den Metaanalysen von Wheatley et al. und Mocellin et al. ist das progressionsfreie Überleben für die Hochdosistherapie mit 26% bzw. 25% gegenüber der Niedrigdosistherapie mit 15% deutlich höher [391, 394]. In der Metaanalyse (Mocellin et al. 2013) wird dieser Unterschied nicht als signifikant angesehen [401].

In nahezu allen Studien wurde nach Subgruppen gesucht, um Patienten identifizieren zu können, die von einer Interferontherapie profitieren. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Daten reichen nicht zu einer klaren Empfehlung aus. In der Metaanalyse von Wheatley et al. [394], einer Analyse des Sunbelt trials [402] und einer aktuellen Zusammenfassung zweier EORTC Studien [403] wird ein Vorteil für Patienten mit ulzeriertem Primärtumor sowie in den letzteren Arbeiten auch für Patienten mit mikrometastatischem Lymphknotenbefall postuliert. Die Publikation von der skandinavischen Melanomgruppe [399] konnte diesen Effekt nicht zeigen. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen läuft derzeit eine randomisierte Studie der EORTC.

Die Pegylierung von Interferon alpha bewirkt bei gleicher biologischer Aktivität eine längere Halbwertszeit und ermöglicht damit eine nur wöchentliche Medikamentengabe im Vergleich zu konventionellem Interferon alpha. Erstmals wurde pegyliertes Interferon alpha in der EORTC 18991 Studie gegen Beobachtung untersucht. Nach 7 Jahren waren signifikant mehr Patienten im Therapiearm (39% versus 35%) ohne Rezidiv. Das Gesamtüberleben wurde durch die Therapie nicht beeinflusst [400, 404].

In der EADO Studie von Grob et al. wurde pegyliertes Interferon alpha direkt mit konventionellem Interferon alpha bei 898 Patienten verglichen. Es fanden sich nach 5 Jahren nahezu identische Überlebensraten in beiden Therapiearmen mit 65,9% versus 64,8% für das progressionsfreie Überleben und 71,1% versus 72,6% für das Gesamtüberleben. Unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha traten dagegen signifikant mehr Nebenwirkungen auf (Fatigue, Gewichtsverlust, Laborparameter) [405]. In einer weiteren Studie der ADO, in der bei 903 randomisierten Patienten pegyliertes Interferon gegen „low-dose“ Interferon verglichen wurde, konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen bezüglich folgender Endpunkte gezeigt werden: 5-Jahres fernmetastasierungsfreies Überleben [PEG-IFN 61.0% vs IFN 67.3%; HR 1.16, $P = 0.21$], 5-Jahres Überleben (PEG-IFN 73.2% vs IFN 75.2%; HR 1.05, $P = 0.70$) und 5-Jahres progressionsfreies Überleben (PEG-IFN 57.3% vs IFN 60.9%; HR 1.09, $P = 0.40$) [406].

Zusammenfassend zeigen alle Interferon-alpha Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 10000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das

rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferon Schema gegenüber einem anderen Interferon Schema eine klare signifikante Überlegenheit weder im progressionsfreien noch im Gesamtüberleben gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in niedrigeren Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadium IIA nicht sinnvoll.

Aufgrund der zwar signifikanten oder dennoch relativ geringen Effektstärke einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha auf das rezidivfreie Überleben und des Gesamtüberlebens wurde von den Autoren lediglich eine Empfehlungsstärke „kann“ zur Konsentierung empfohlen.

Referenzen:

387. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>
388. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
389. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
390. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
391. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
392. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
393. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>
394. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
395. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
396. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
397. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*, 2008. 19(6): p. 1195-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>
398. Kirkwood, J.M., et al., Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 7-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>
399. Hansson, J., et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 144-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>
400. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9633): p. 117-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>
401. Aubin, J.M., et al., Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. *Br J Surg*, 2013. 100(9): p. 1138-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775340>
402. McMasters, K.M., et al., Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon

- Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1079-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858331>
403. Eggermont, A.M., et al., Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*, 2016. 55: p. 111-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790144>

6.4.3. Adjuvante Misteltherapie

6.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [412-415]	
Konsensstärke: 100,0 %		

Referenzen:

412. Albarranweick, M., Retrospektive Fall-Kontroll-Studie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador P.c.Hg. 1998, University Freiburg: Freiburg.
413. Augustin, M., et al., Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittelforschung*, 2005. 55(1): p. 38-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727163>
414. Grossarth-Maticcek, R. and R. Ziegler, Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador). *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*, 2007.
415. Kleeberg, U.R., et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*, 2004.

6.4.4. Adjuvante Radiotherapie

Siehe auch Kapitel [6.3](#).

Hinweis: Kapitel 6.3 bezieht sich auf die "Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie". In den Tumorstadien IIB und IIC liegen gemäß Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. Deshalb wird das Kapitel 6.3 vorliegend nicht dargestellt.

6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

6.38.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence 1b	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Studien zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha publiziert worden. Dabei berichteten die meisten Studien über eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie. Nach Beendigung der Therapie erreicht die Lebensqualität i.d.R. wieder den Ausgangswert. Für Ipilimumab zeigte sich trotz vieler Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo.	
	De-novo-Recherche: [421-432]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Referenzen

421. Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-66.
422. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
423. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2666-2673.
424. Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW. Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer* 2006;94(4):492-498.
425. Egger ME, Kimbrough CW, Stromberg AJ, Quillo AR, Martin 2nd RCG, Scoggins CR, et al. Melanoma patient-reported quality of life outcomes following sentinel lymph node biopsy, completion lymphadenectomy, and adjuvant interferon: results from the Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3):1019-1025.
426. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85: 122-132.
427. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, Haluska FG, Atkins MA, Ruckdeschel JC, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1311-1318.
428. Mueller T, Voigt W. Fermented wheat germ extract – nutritional supplement or anticancer drug? *Nutr J* 2011;10:89.
429. Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kułak E, Van Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, et al. Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 2005;28(3):172-178.
430. Reuter K, Albrecht K, Seelig H, Meiss F, Mauch C, Kreuzberg N, et al. Health-related quality of life, fatigue, and depression under low-dose IFN- α therapy in melanoma patients. *J Immunother* 2014;37(9):461-467.
431. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004;13(8):526-536.
432. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon- α treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother* 2011;34(4):403-408.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [Scoping Review 2019] [6,7].

Cutaneous melanoma: a national clinical guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides advice at all stages of the patient’s pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up. It does not address melanomas of non-cutaneous origin such as melanomas arising from mucosae, ocular melanomas and other rare non-cutaneous sites.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität teilweise gesichert: Gültigkeit der Leitlinie wurde auf 3 Jahre festgelegt. Das Scoping Review im Jahr 2019, welches noch kein Update jedoch Hinweise zu den bisherigen Empfehlungen zur Folge hatte, könnte in einem Update der Empfehlungen resultieren (siehe Hinweise zu den jeweiligen Empfehlungen).

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) im Zeitraum 2004-2016 sowie ein Scoping Review im Jahr 2019.

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
	<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>
R	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
R	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>

Empfehlungen

Hinweis aus dem Scoping Review 2019: *In conclusion, the 3-year scoping review has highlighted a number of topics (biopsy of suspicious lesions, a new staging classification for melanoma, management of non-palpable lymph nodes, imaging techniques and staging, immunotherapy, BRAF and MEK inhibitors, and systemic therapy with ipilimumab) for which there is new evidence that could potentially change existing recommendations within the guideline or add new recommendations. This new evidence requires consideration with a view to updating SIGN 146.*

Empfehlungen, die auf Grund des Scoping Reviews 2019 geändert werden könnten, sind im Folgenden mit entsprechenden Hinweisen versehen.

7. Adjuvant treatment of stage II and III melanoma

Pathological features of primary melanoma, particularly Breslow thickness and ulceration, make it possible to identify patients with stage II disease who are at high risk of local or systemic recurrence (see section 4.7). Once patients have had melanoma recurrence in the local regional lymph nodes (stage III disease), over 50% will subsequently develop further metastatic spread. These observations support attempts to identify adjuvant treatment such as chemotherapy, immunotherapy and radiotherapy, given after complete clinical surgical clearance of melanoma.

7.2 IMMUNOTHERAPY

7.2.1 INTERFERON

The observation that a large number of primary melanomas undergo partial regression and a small number of patients experience total regression of the whole melanoma has led to the concept of using either specific or non-specific immune stimulation as therapy for melanoma.

Adjuvant interferon alpha has been used in at least 10 large RCTs involving over 5,000 patients.¹⁴²⁻¹⁵¹ Interferon dosage, frequency and route of administration and total duration of therapy all varied, but no trial reported significant overall survival benefit for interferon-treated patients. Several of the larger studies do report longer disease-free intervals after surgery¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ but there is no evidence of a dose or duration of treatment effect. Toxic effects of interferon include extreme lassitude, muscle aches, headache, rigors, nausea, vomiting, and marrow toxicity, the latter being the cause of death in two patients in the first reported high-dose study.

1⁺⁺

R Adjuvant interferon should not be used for patients with AJCC stage II and III melanoma other than in a trial setting.

A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.

7.3 IMMUNOSUPPRESSION

Numerous studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma incidence. A poor-quality systematic review of population studies found that compared to the general population, there is a 2.4-fold (95% CI, 2.0 to 2.9) increased incidence of melanoma after transplantation.¹⁵² A meta-analysis also found that inflammatory bowel disease was associated with a 37% increased risk of melanomas compared to the general population.¹⁵³ In addition, cohort studies have shown that patients with HIV have an increased risk of melanoma (standardized rate ratio of 2.6 (95% CI, 1.9 to 3.6),¹⁵⁴ patients with a history of non-Hodgkin lymphoma (NHL) have a risk of subsequent melanoma that is increased 1.8 to 2.4 times,¹⁵⁵ and patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) have an increased risk of 2.3 to 3.1 times that of controls.¹⁵⁶

1-
2⁺⁺
2⁺



Although iatrogenic immunosuppression has been associated with increased risk of malignancy there is little data that is specific to melanoma. A population-based cohort study found that patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors had an increased risk of melanoma compared with patients with rheumatoid arthritis not treated with TNF inhibitors (HR 1.5, 95% confidence interval 1.0 to 2.2).¹⁵⁷ A case-control study found that the use of TNF-alpha antagonists was independently associated with an increased melanoma risk in patients with inflammatory bowel disease (OR 1.9, 95% CI, 1.1 to 3.3)¹⁵⁸ however, in a second cohort, the adjusted odds ratio was non-significant (OR 1.3, 95% CI, 0.6 to 2.7).¹⁵⁹

2-

Several studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma prognosis. A retrospective review of immunosuppressed transplant patients found that those with thick melanoma (>3 mm) had a significantly poorer melanoma cause-specific survival rate.¹⁶⁰ A second retrospective review found that the outcome for post-transplant patients with melanoma was significantly worse for those with tumours of Breslow thickness >2 mm.¹⁶¹ A further retrospective review found that patients taking immunosuppressants at the time of diagnosis of melanoma had a higher mortality than controls (42% v 23%, p=0.01) suggesting that immunosuppressive therapy may be associated with a more aggressive disease course.¹⁶² There is limited data on the prognosis for patients who were diagnosed with melanoma before having a transplant.¹⁵²

3

2++

A case-series has described the spontaneous regression of advanced melanoma in patients on long-term azothioprine for autoimmune disease on withdrawal of the immunosuppression.¹⁶³

3

- ✓ All patients with melanoma and a history of immunosuppression should have an MDT approach to care and minimising the immunosuppressive therapy should be considered where possible.

10 Melanoma in women

10.1 PREGNANCY

Pregnancy is frequently associated with increased activity of benign melanocytes leading to pigmentary changes. This has led to concern that pregnancy is deleterious for women with melanoma.

The prognoses of women with thickness-matched melanomas who embarked on a pregnancy after apparently successful surgical treatment of AJCC stage I or II melanoma have been compared.²⁴⁰⁻²⁴³ No difference in disease-free or overall survival is found between women who have, and women who have not, become pregnant after melanoma treatment. Prognosis is mainly dependent on tumour thickness.²⁴⁰⁻²⁴³ 2⁺⁺

There is no substantial evidence of an effect of pregnancy in women with stage III and IV melanoma, but as the prognosis for these groups is already poor, the possibility of a maternal death during pregnancy or when the child is an infant is high. 3

The placenta of an infant born to a mother with stage III or IV melanoma should be examined for the presence of melanoma metastases. If they are present there is a 20% risk of death of the baby from transplacental melanoma.²⁴⁴⁻²⁴⁶

Women who develop melanoma during a pregnancy show a greater mean thickness of the primary lesion at the time of excision than age-matched non-pregnant women.^{242,243} This suggests either delayed diagnosis or accelerated growth due to the hormonal and immunological environment of pregnancy. There is no evidence to support the suggestion that it is physiological for melanocytic naevi to change during pregnancy.²⁴⁷ 2⁺⁺

There are no good data on prognosis for women who embark on a pregnancy having had a melanoma diagnosed and treated during a previous pregnancy. One paper reports that patients with stage I or II disease have no greater recurrence rate than non-pregnant age-matched controls but that those with nodal disease have significantly higher recurrence rates.²⁴⁸ 4

✓ Women with a significant risk of recurrence (localised disease of ≥ 1 mm thickness) who wish to become pregnant after surgery for stage I or II melanoma should be advised to delay pregnancy for two years postsurgery, as the likelihood of recurrence is highest during this period.

Pregnant women who present with growing or changing pigmented lesions should be treated as non-pregnant women.

10.2 ORAL CONTRACEPTION AFTER MELANOMA TREATMENT

Meta-analysis provides no evidence that use of the oral contraceptive is a risk factor for melanoma.²⁴⁹ Five large studies indicate that oral contraceptive use by women after surgery for stage I or II melanoma does not adversely affect their prognosis.^{248,250-254} 2⁺⁺

✓ Women who have had a melanoma treated should select contraception in the same way as women who have not had a melanoma

10.3 HORMONE REPLACEMENT THERAPY AFTER MELANOMA TREATMENT

Five case controlled studies show no effect of hormone replacement therapy (HRT) as a risk factor for melanoma.^{251,252,255-257} 2⁻

✓ Women who have had stage I and II melanoma and who wish to take HRT should be treated as women who have not had melanoma.

Referenzen

140. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
141. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
142. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.

143. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
144. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
145. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet* 1998;351(9120):1905-10.
146. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
147. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
148. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
149. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):38S-40S.
150. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.
151. Hancock BW, Harris S, Wheatley K, Gore M. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: Current status. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):81-9.
152. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan A-W. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Res* 2014;3:10.
153. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):210-8.
154. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
155. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87(10):991-1003.
156. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(4):339-56.
157. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016;352:i262.
158. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-9 e1.
159. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311(23):2406-13.
160. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011;147(7):790-6.
161. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008;8(9):1891-900.
162. Frankenthaler A, Sullivan RJ, Wang W, Renzi S, Seery V, Lee MY, et al. Impact of concomitant immunosuppression on the presentation and prognosis of patients with melanoma. *Melanoma Res* 2010;20(6):496-500.
163. Dillon P, Thomas N, Sharpless N, Collichio F. Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27(4):1127-32.

240. Wong JH, Sterns EE, Kopald KH, Nizze JA, Morton DL. Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. Arch Surg 1989;124(10):1227-30; discussion 30-1.
241. Slingluff CL, Jr., Reintgen DS, Vollmer RT, Seigler HF. Malignant melanoma arising during pregnancy. A study of 100 patients. Ann Surg 1990;211(5):552-7; discussion 8-9.
242. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For The World Health Organisation Melanoma Programme. Lancet 1991;337(8742):653-5.
243. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, Mihm MC, Jr., Barnhill RL, Duncan LM. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. Br J Dermatol 1995;132(6):876-83.
244. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. Cancer 1970;25(2):380-8.
245. Baergen RN, Johnson D, Moore T, Benirschke K. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997;121(5):508-11.
246. Ferreira CM, Maceira JM, Coelho JM. Melanoma and pregnancy with placental metastases. Report of a case. Am J Dermatopathol 1998;20(4):403-7.
247. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. Semin Cutan Med Surg 1998;17(3):167-71.
248. Shiu MH, Schottenfeld D, Maclean B, Fortner JG. Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. Cancer 1976;37(1):181-7.
249. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. Br J Dermatol 1998;138(1):122-4.
250. Danforth DN, Jr., Russell N, McBride CM. Hormonal status of patients with primary malignant melanoma: a review of 313 cases. South Med J 1982;75(6):661-4.
251. Lederman JS, Lew RA, Koh HK, Sober AJ. Influence of estrogen administration on tumor characteristics and survival in women with cutaneous melanoma. J Natl Cancer Inst 1985;74(5):981-5.
252. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. Int J Cancer 1988;42(6):821-4.
253. Stevens RG, Lee JA, Moolgavkar SH. No association between oral contraceptives and malignant melanomas. N Engl J Med 1980;302(17):966.
254. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. Br J Cancer 2002;86(7):1085-92.
255. Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Bidoli E, Colonna S. Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. Int J Epidemiol 1990;19(3):522-6.
256. Le MG, Cabanes PA, Desvignes V, Chanteau MF, Mlika N, Avril MF. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma in a case-control study of French women. Cancer Causes Control 1992;3(3):199-205.
257. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. Int J Epidemiol 1998;27(5):751-7.

3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Ferrari A. et al., 2021 [2].

Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations

Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.

Siehe unter Beachtung des gleichen methodischen Hinweises auch Aldrink et al. [1].

5 Radiotherapy

Melanoma is generally considered a radioresistant disease. In the adjuvant setting, radiotherapy might have a role after CLND in case of macrometastases (3+ nodes or extracapsular spread or recurrent metastases) (level I - grade C).⁴⁹

Radiotherapy may have a palliative role for the local control of metastases and symptom relief in metastatic patients (for the treatment of brain metastases, for instance) (level III - grade A).⁵⁰

8 Adjuvant therapy in resected stage II-III melanoma

Different studies recently completed on adult patients led to the approval of adjuvant treatments of single anti-PD1 agents (nivolumab, pembrolizumab), regardless of BRAF status,^{59,60} and of dabrafenib combined with trametinib for BRAF-mutant melanoma⁵⁶ in stage III (level I in the adult setting - grade A). For stage IIB–C disease, various studies are ongoing (on immunotherapy or BRAF/MEK inhibitor combinations). No data are available as yet on adjuvant treatment in pediatric melanoma. This will be the subject of further investigations in the near future. For pediatric patients, apart from inclusion in specific clinical trials (if available), alternative options are the wait and see approach or adjuvant treatment with IFN-alpha (3 × 3 Mio, low dose). Though it has been tested also in the pediatric setting,⁷⁵ IFN has proved of limited benefit in adults⁷⁶ and is therefore gradually being abandoned.

Referenzen

49. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-nodefield radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1049-1060.
50. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e486-e497.
56. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148.
59. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835.
60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801.
75. Navid F, Herzog CE, Sandoval J, et al. Feasibility of pegylated interferon in children and young adults with resected high-risk melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1207-1213.
76. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD008955. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008955.pub2>

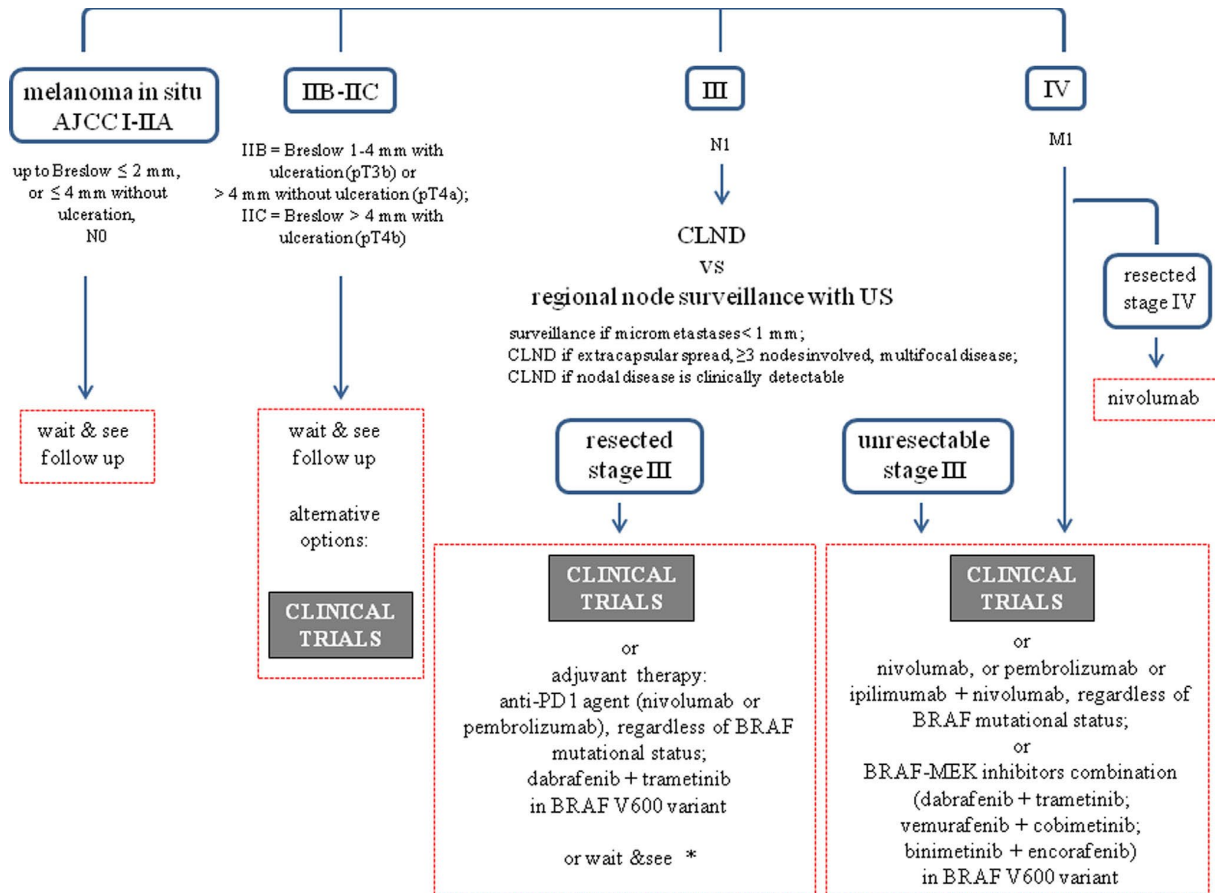


Abbildung 1: Possible Treatment flow chart for children and adolescent with cutaneous melanoma [2]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022)
am 12.08.2022

#	Suchfrage
1	[mh Melanoma]
2	melanom*:ti,ab,kw
3	(skin* OR cutaneous):ti AND (neoplas* OR tum*r* OR sarcoma* OR cancer* OR malignant):ti
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	melanoma/TH[mh]
2	melanom*[tiab]
3	("skin*" [Ti] OR "cutaneous" [Ti]) AND ("tumor" [Ti] OR "tumors" [Ti] OR "tumour*" [Ti] OR "carcinoma*" [Ti] OR "neoplas*" [Ti] OR "sarcoma*" [Ti] OR "cancer*" [Ti] OR "malignant" [Ti])
4	#2 OR #3
5	((#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	((#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome

#	Suchfrage
	measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	((#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	melanoma[mh]
2	melanom*[tiab]
3	("skin*[Ti] OR "cutaneous"[Ti]) AND ("tumor"[Ti] OR "tumors"[Ti] OR "tumour*[Ti] OR "carcinoma*[Ti] OR "neoplas*[Ti] OR "sarcoma*[Ti] OR "cancer*[Ti] OR "malignant"[Ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.08.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Aldrink JH, Polites S, Lautz TB, Malek MM, Rhee D, Bruny J, et al.** What's new in pediatric melanoma: an update from the APSA cancer committee. *J Pediatr Surg* 2020;55(9):1714-1721.
2. **Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A, et al.** Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68 Suppl 4:e28992.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 3.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Leitlinienreport_3.2.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. 07.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
5. **Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: a national clinical guideline [online]. 09.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 17.08.2022]. (Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.
7. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: literature published since SIGN 146 was published in 2017 [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1652/sign-146-scoping-report.pdf>.
8. **Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al.** Systemic therapy for melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947-3970.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.02>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-302

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose eines Melanoms im Stadium II haben ein relevantes Rezidivrisiko. Die krankheitsfreien 10-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 40 und 60%.

Standard in der adjuvanten systemischen Therapie im klinischen Stadium II ist aktuell die abwartende engmaschige Nachsorge.

Obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, ist diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden.

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu dieser Tumorentität [REDACTED] nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Eine umfassende Darstellung des aktuellen Stands des Wissens zur adjuvanten Systemtherapie findet sich in der aktuellen S3 Leitlinie vom Juli 2020 [1]. Die aktuellen Empfehlungen sind:

- Pat. im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. (Empfehlung 6.31; Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1a)
- Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Pat. diskutiert werden. (Empfehlung 6.32; Expertenkonsens)

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</p>
<p>Hintergrund der Empfehlungen zum Einsatz von IFN alpha ist die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos, während eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nur vereinzelt nachgewiesen werden konnte [1-10].</p> <p>Hintergrund des Bezugs auf die umfassende Aufklärung der und die mögliche Option eines rein beobachtenden Verhaltens sind die hohen Nebenwirkungsraten von IFN alpha. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Pat. auftreten, sind Allgemeinsymptome (Fieber, Schüttelfrost, Grippe-ähnliche Symptome, Fatigue, allgemeines Krankheitsgefühl), Myelosuppression, Hepatoxizität, endokrine Störungen und neurologische Symptome. Eine besondere Nebenwirkung von IFN alpha sind Depressionen.</p> <p>IFN alpha 2a in niedriger Dosierung war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Melanompatienten im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen. Interferon alpha 2b wurde als Hochdosistherapie für Pat. im Stadium III eingesetzt, ist aber mittlerweile auch nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Nein, keine unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen, die über die oben beschriebenen Indikationen hinaus gehen.</p> <p><u>Literatur/Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, August 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf2. Grob JJ et al.: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet, 351:1905-1910, 1998. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256.3. Pehamberger H et al.: Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol, 1998. 16:1425-1429. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047.

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften</p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</p>
<ol style="list-style-type: none">4. Garbe C et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. <i>Oncologist</i> 16:5-24, 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212124345. Lens MB and Dawes M: Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 20:1818-1825, 2002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/119192396. Mocellin S et al.: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst</i> 102:493-501, 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/201792677. Pirard D et al.: Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. <i>Dermatology</i> 208:43-48, 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/147302368. Verma S et al.: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. <i>Cancer</i> 106:1431—1442, 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/165118419. Wheatley K et al.: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. <i>Cancer treatment reviews</i> 29:241-252, 2003. DOI:10. Ives NJ et al.: Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> 83:171-183, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949396