

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-B-143 Nivolumab

Stand: Dezember 2015

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

Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

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 Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- operative Resektion
- Strahlentherapie: Primärbehandlung maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

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

- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie; Stand: 5. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

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®	Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Dacarbacin L01AX04 z.B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.
Proteinkinase-Inhibitoren bei einer BRAF-V600-Mutation:	
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Cobimetinib n.n. Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff: Nivolumab	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	13
Systematische Reviews	13
Leitlinien	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	33
Primärstudien	36
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	37
Anhang:	39
Literatur:	45

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff: Nivolumab

„Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.11.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken

bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 782 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2015 [16].</p> <p>Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>(Stand: 13.10.2015)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.</p> <p>Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor <i>Fragestellung 2:</i> Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor <i>Fragestellung 3:</i> Vorbehandelte Patienten</p> <p>Population: siehe Fragestellungen 1-3</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen (Fragestellung 2)</p> <p>Ergebnis /Fazit: <i>Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor</i></p> <p>Direkter Vergleich Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine direkt vergleichenden Studien von Nivolumab vs. Vemurafenib identifiziert. Dies entspricht dem Befund des pU.</p> <p>Indirekter Vergleich In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durch. Dabei wurde Nivolumab mit Vemurafenib über Dacarbazin als Brückenkomparator verglichen. Der pU identifizierte mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten.</p> <p>[...]</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
---	---

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Für Fragestellung 2 wurde die Studie CA209-066 eingeschlossen.

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$). Daher war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Männer einen Hinweis auf und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

Morbidität

Für die Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30) und den Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad ≥ 3)] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind diese Ereignisse häufig aufgetreten. Für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin wären UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen notwendig gewesen. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.

[...]

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor verbleiben in der Gesamtschau positive Effekte. Für die Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht klar, ob positive oder negative Effekte vorliegen. Es gibt aber keine Indizien dafür, dass der positive Effekt beim Gesamtüberleben grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

Zusatznutzen für die Männer:

[...] für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusatznutzen für die Frauen:

[...] nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Der pU legt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor; dies ist die Studie CA209-037. Die Studie CA209-037 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes. In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom eingeschlossen, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt wurden.

[...]

Für vorbehandelte Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatz-nutzens von Nivolumab:

Fragestellung	AWG	zVT ^a	Sub-grupp e	Ausmaß und Wahrscheinlich-keit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-	Vemurafenib		Zusatznutzen nicht belegt

	Mutation-positiv ist			
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung). BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

<p>IQWiG, 2014 [14].</p> <p>Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>(Stand: 23.12.2013)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (BREAK-3). Hierbei handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie von Dabrafenib.</p> <p><i>Mortalität (Gesamtüberleben)</i></p> <p>Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit</p>
--	--

	<p>Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.</p> <p><i>Morbidität (Symptomatik)</i> Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gruppenvergleich der stetigen Daten zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Für alle anderen Symptomsubskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 und generisches Instrument EQ-5D)</i> Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionsskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin. Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).</p> <p><i>Nebenwirkungen</i> Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten.</p> <p>Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.</p>
<p>IQWiG, 2014 [15]. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 13.03.2014)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht</p>

	<p>resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Endpunkte: patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine Daten vor, die geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.</p> <table border="1" data-bbox="528 622 1342 1223"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 622 799 786">AWG</th> <th data-bbox="799 622 1070 786">zVT</th> <th data-bbox="1070 622 1342 786">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 786 799 1223">Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</td> <td data-bbox="799 786 1070 1223">Dacarbazin</td> <td data-bbox="1070 786 1342 1223">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>IQWiG, 2012 [12]. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (Stand: 27.04.2012)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu <i>best supportive care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, die trotz einer Vorbehandlung nicht auf die Therapie ansprachen, einen Rückfall erlitten oder Unverträglichkeiten zeigten und positiv für den Genotyp HLA-A*0201 waren.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-</p>						

20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Morbidität

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität demnach nicht belegt.

Lebensqualität

Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom Obstipation ein statistisch signifikanter Nachteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte nicht belegt.

„Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben: *best supportive care* (BSC)

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen

	<p>Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“
<p>IQWiG, 2012 [13]. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 13.06.2012)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Population: Erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.</p> <p>Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (BRIM3). Es handelt sich um eine randomisierte offene aktiv kontrollierte Studie. Vemurafenib wurde in Form von Filmtabletten (Dosierung von 2-mal täglich 960 mg) verabreicht, Dacarbazin wurde intravenös (Dosierung 1000 mg / m² Körperoberfläche) in Zyklen von je 3 Wochen gegeben.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p> <p><i>Mortalität</i> Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Somit zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.</p> <p><i>Morbidität</i> Zur Morbidität wurde in der Studie ausschließlich der Endpunkt Schmerz erhoben. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Schmerzscores unter Behandlung mit Vemurafenib und Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Vemurafenib</p>

	<p>ist für den Endpunkt Schmerz somit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> In dem vom pU verwendeten Fragebogen FACT-M zeigte sich lediglich für 2 der 5 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar für „physisches Wohlbefinden“ zugunsten und für „emotionales Wohlbefinden“ zum Nachteil von Vemurafenib. Die Bewertung der Relevanz der Effekte (basierend auf den standardisierten Mittelwertsdifferenzen) ergab, dass ein irrelevanter Effekt in beiden Fällen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Wegen der fehlenden Validität des Gesamtscores konnten die Ergebnisse des Gesamtscores nicht herangezogen werden. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i> Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten im Vemurafenib-Arm höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein größerer Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds wegen der geringfügigen Effektstärke nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [11].</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off - Label - Use).</p> <p>letzte Änderung in Kraft getreten am 05. Mai 2015</p>	<p>Teil B</p> <p>Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind</p> <p>III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</p>
<p>G-BA, 2014 [10].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:</p> <p>Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder <u>metastasiertem Melanom</u>.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem</p>

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib</p> <p>Stand: 3. April 2014</p>	<p>nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist <u>Vemurafenib</u>.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [8].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib</p> <p>Stand: 6. März 2014</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder <u>metastasiertem Melanom</u>.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist <u>Dacarbazin</u>.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Neubewertung nach Fristablauf): Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2012 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab</p> <p>Stand: 2. August 2012</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist <u>Best-Supportive-Care (BSC)</u>. Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</p>	<p>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder</i></p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet).</p> <p>Stand: 5. Juni 2014</p>	<p><i>metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: <u>Dacarbazin</u></p> <p>b) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: <u>Vemurafenib</u></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</p> <p>a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2010 [6].</p> <p>Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</p> <p>Stand: 17. Dezember 2009</p>	<p>Die Anlage VI wird im Teil B wie folgt ergänzt:</p> <p>„III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom“</p>

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Abdel-Rahman, et al. 2015 [1].</p> <p>Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We executed a comparative systematic review and meta-analysis of the efficacy and toxicity of doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibitor in the management of BRAF-mutant advanced melanoma.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with BRAF-mutant advanced malignant melanoma.</p>
--	--

<p>management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data.</p>	<p>Intervention: Doublet BRAF/MEK inhibition Komparator: single-agent BRAF inhibition Endpunkt: PFS, OS, ORR, and toxicities Suchzeitraum: 01/1966-03/2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/ 1775 Qualitätsbewertung der Studien: Quality of the included studies was assessed by using Jadad scale and publication bias was assessed using funnel plots.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Efficacy outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR for ORR was 1.35 [95 % CI (1.16, 1.58); P = 0.0002] • HR for PFS was 0.56 [95 % CI (0.49, 0.64); P<0.00001] • HR for OS was 0.70 [95 % CI (0.58, 0.84); P = 0.0001] • combination strategy is associated with a statistically significant enhancement in ORR, PFS and OS • However, it has to be noted that OS meta-analysis derives from just two trials (as OS was reported in only two studies). <p>Toxicities</p> <ul style="list-style-type: none"> • The RR of all grade diarrhea was 1.30 [95 % CI (1.30, 1.49); P = 0.0002]; while for high grade diarrhea it was 5.50 [95 % CI (1.92, 15.74); P = 0.001] • The RR of all grade hypertension was 1.22 [95 % CI (0.99, 1.52); P = 0.07]; while for high grade hypertension it was 0.78 [95 % CI (0.33, 1.82); P = 0.56] • The RR of all grade decreased ejection fraction was 4.63 [95 % CI (2.56, 8.37); P = <0.00001] • doublet regimens are associated with a significantly higher RR for all grade diarrhea, decreased ejection fraction, acneiform dermatitis and pyrexia as well as higher RR for high grade diarrhea. Paradoxically, BRAF-inhibitor monotherapy is associated with a higher RR for cutaneous SCC compared to doublet regimens. • The RR of all grade hypertension is, however, on the margin of significance and may need further assessment. <p>Quellen:</p> <p>6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30–9.</p> <p>16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877–88.</p> <p>17. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600</p>

	<p>mutations. N Engl J Med. 2012;367(18):1694–703.</p> <p>18. Larkin J, Ascierto PA, Dre´no B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867–76.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis has demonstrated that combination of MEK/BRAF inhibitors is associated with higher ORR, PFS and OS. However, this comes at the expense of a higher risk of selected toxicities.</p>
<p>Barbee MS, et al. 2015 [3].</p> <p>Current Status and Future Directions of the Immune Checkpoint Inhibitors Ipilimumab, Pembrolizumab, and Nivolumab in Oncology</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this review is to provide clinicians with a reference for current and future clinical practice with ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab (efficacy and safety of Immune checkpoint inhibitors (ICIs) and combination checkpoint blockade, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical pearls in special populations, comprehensive tables for the management of immune-related adverse events (irAEs), response criteria, utility of tumor profiling).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: malignant neoplasms</p> <p>Intervention: ipilimumab, pembrolizumab, lambrolizumab, nivolumab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: safety and efficacy</p> <p>Suchzeitraum: 01/1966-03/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (prospective interventional clinical trials)/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nicht untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (nur Ipilimumab, Nivolumab)</p> <p><u>Ipilimumab</u></p> <p>Ipilimumab was evaluated in a multinational, randomized, double-blind, phase III study (6). ... Some limitations to the trial were the inclusion of previously treated patients only and not reporting post-ipilimumab therapies.... Ipilimumab was also studied in treatment-naive patients with stage III to IV unresectable melanoma in a multinational, randomized, double-blind, phase III study (8) ... The specifics of these trials are summarized in Table 1 (siehe Anhang).</p> <p>The benefits were reconfirmed in two follow-up studies one each which showed that 61% of patients retreated with ipilimumab were alive at 2 years (7) or a 5-year OS rate of 18.2% versus 8.8% (ipilimumab + DTIC vs placebo + DTIC, respectively, P = 0.002) (9)</p> <p>Quellen:</p>

6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-723.
7. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2232-2239.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.
9. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase iii trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1191-1196.

Nivolumab

CheckMate-037 (Table 3, siehe Anhang), a phase III, open-label trial, examined the safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced melanoma whose disease progressed after treatment with ipilimumab and a BRAF inhibitor, if the tumor was BRAF V600 mutation positive (49). ... Though only interim results were available, and survival data were premature, CheckMate-037 was the landmark trial that led to the FDA approval of nivolumab.

CheckMate-066 was a phase III randomized, placebocontrolled trial that included patients with untreated, unresectable, stage III or IV BRAF wild-type melanoma (Table 3, siehe Anhang) (52)

Quellen:

49. Weber JS, D'angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate037): a randomised, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-384.
52. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [published online November 16, 2014]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1412082.

Combination Therapy: Dual Checkpoint Blockade

The data for combination therapy with ipilimumab and nivolumab are premature, and evidence for combination of ipilimumab and pembrolizumab is nonexistent.

Management of IrAEs

IrAEs are the most serious toxicities from ICIs, and the FDA has posted warnings and precautions. The frequency, but not the type or quality of irAE, may increase with dose and may vary among different tumor types. ... They are often reversible but can be fatal, and timing of onset varies (72). Prompt identification and initiation of effective treatment for irAEs is paramount (73). ... Overall, nivolumab and pembrolizumab appear to be better tolerated than ipilimumab. The irAE profile is slightly different in

	<p>different malignancies. One speculation is that the irAEs may be linked to the sites of action or sites with the most T-cell concentration.</p> <p>Quellen:</p> <p>72. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012;30:2691-2697.</p> <p>73. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer. 2013;119:1675-1682.</p> <p><u>Pseudoprogression and the irRC</u></p> <p>Pseudoprogression is likely caused by either transient activated T-cell infiltration of the tumor environment or continued tumor growth until a sufficient immune response develops (79) ... Further prospective validation and refinement of the irRC is necessary before universal acceptance. Because of the above phenomenon of pseudoprogression and delayed response in some cases, the prescribing information for ipilimumab, but not pembrolizumab or nivolumab, recommends receipt of all 4 doses unless unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Quellen:</p> <p>79. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-7420.</p> <p><u>Current Status of Tumor Profiling for ICI Therapy</u></p> <p>... Although tumor profiling is not currently considered standard of care, further refinement may be helpful in identifying patients likely to respond to ICI therapy.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The treatment landscape in oncology is quickly evolving with the advent of ICIs.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.</i> • <i>The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.</i>
<p>Matsuda 2014 [18]: Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine whether the extent of surgery is associated with survival in anorectal malignant melanoma (ARMM).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with anorectal malignant melanoma Vergleich: abdominoperineal resection (APR) vs. local excision (LE) Endpunkte: overall survival, relapse-free survival, and local recurrence</p>

<p>to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma</p>	<p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 08/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 (n=1006 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Prisma</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 1006 patients [544 (54.1%) APR and 462 (45.9%) LE] <p><i>APR vs. LE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> overall survival (OR, 1.14; 95% CI, 0.74–1.76; $P = 0.54$) and relapse-free survival (OR, 0.95; 95% CI, 0.43–2.09; $P = 0.89$) did not differ significantly between the APR and LE groups <p>1. APR significantly reduced local recurrence compared with LE (OR, 0.18; 95% CI, 0.09–0.36; $P < 0.00001$).</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Although several limitations, such as inclusion of only retrospective studies with relatively small sample size and selection biases for surgical procedure, are involved, this meta-analysis suggested that APR has no survival benefit; however, APR confers better local control than LE. Given that local failures after LE could be managed by salvage surgery, minimizing morbidity and maximizing quality of life should be the focus in surgical treatment of ARMM.</p>
<p>Fisher RA, Larkin J. 2010 [5]. Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>2. Fragestellung</p> <p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p> <hr/> <p>3. Methodik</p> <p>Population: patients with malignant melanoma (metastatic) Intervention: Chemotherapy, Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) Komparator: supportive palliative care alone, chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte: Mortality (includes overall survival and progression-free survival), quality of life, and adverse effects.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed</p> <hr/> <p>4. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is consensus that it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma. Chemotherapy for metastatic melanoma has been associated with serious adverse effects. However, these tend to be manageable, and it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma, although there are no good-quality studies to support this view, and only a small proportion of people may benefit. • Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy. • Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival. • Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy. • Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) is unlikely to increase survival when added to chemotherapy, and is associated with influenza-like symptoms and myelosuppression.
	<p>5. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In this systematic review we present information relating to the effectiveness and safety of the following interventions: adding interferon alfa (with or without interleukin-2) to chemotherapy; dacarbazine; single-agent or combination chemotherapy; supportive palliative care alone or with chemotherapy; and temozolomide.</p>

Leitlinien

<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015 [19].</p> <p>Melanoma.</p> <p>Version 1.2016</p>	<p>Fragestellung</p> <p>k.A.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <p>letztes Update:04/22/14 (entsprechend: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015: Melanoma. Version 3.2015)</p> <p>Melanoma.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Version 3.2015 – Suchzeitraum: k.A. – <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i> • <i>industriefinanziert</i> • <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i> • <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i> • <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i> <p>LoE/GoR:</p> <p>Eigenes Graduierungssystem :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 2px;">Category 1</td> <td style="padding: 2px;">Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Category 2A</td> <td style="padding: 2px;">Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Category 2B</td> <td style="padding: 2px;">Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Category 3</td> <td style="padding: 2px;">Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> – All recommendations are category 2A unless otherwise specified. 	Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.								
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.								
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.								
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.								
	<p>Empfehlungen</p>								

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE	
FIRST-LINE THERAPY ¹	PERFORMANCE STATUS (PS) SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY ⁴
<p>Metastatic or unresectable disease →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anti PD-1 monotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ Pembrolizumab² ◊ Nivolumab (category 1)² ▶ Nivolumab/ipilimumab^{2,3} • Targeted therapy if <i>BRAF</i> mutated; preferred if clinically needed for early response <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dabrafenib/trametinib (category 1) (preferred)² ▶ Vemurafenib (category 1)² ▶ Dabrafenib (category 1)² • Clinical trial 	<p style="text-align: center;">Disease progression or Maximum clinical benefit from <i>BRAF</i> targeted therapy</p> <p style="text-align: center;">↕</p> <p>PS 0-2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti PD-1 monotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab² ▶ Nivolumab² • Nivolumab/ipilimumab^{2,3} • Ipilimumab (category 1)^{2,5} • Targeted therapy if <i>BRAF</i> mutated <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dabrafenib/trametinib (preferred)² ▶ Vemurafenib² ▶ Dabrafenib² • High-dose IL-2⁶ • Biochemotherapy (category 2B)⁷ • Cytotoxic agents⁷ • Imatinib for tumors with activating mutations of <i>C-KIT</i> • Clinical trial <p>PS 3-4 →</p> <p>Consider best supportive care (See NCCN Guidelines for Palliative Care)</p>
<p>¹The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient. ²See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (ME-F) ³Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved relapse-free survival compared with single agent nivolumab or ipilimumab, at the expense of significantly increased toxicity. Compared to single agent therapy, the impact of nivolumab/ipilimumab combination therapy on overall survival is not known. The phase III trial of nivolumab alone versus nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab alone was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. ⁴Consider second-line agents if not used first line and not of the same class. ⁵Re-induction with ipilimumab may be considered for select patients who experienced no significant systemic toxicity during prior ipilimumab therapy and who relapse after initial clinical response or progress after stable disease ≥3 months. ⁶High-dose IL-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, IL-2 therapy may be considered (category 2B). Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of these regimens. ⁷For a list of cytotoxic regimens and biochemotherapy regimens, see (ME-E 2 of 5)</p> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 5px 0;">Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p style="font-size: small; margin: 0;">Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.</p>	
<p style="margin: 0;">Continue ME-E (1 OF 5)</p>	
<p>Systemic therapy for metastatic or unresectable disease:</p> <p><u>Cytotoxic regimens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine • Temozolomide • Paclitaxel • Albumin-bound paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel <p><u>Biochemistry for Metastatic disease¹:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinblastine or nitrosourea, and IL-2 and interferon alfa-2b (category 2B) • Temozolomide/cisplatin/vinblastine with or without IL-2 and interferon alfa 2-b (category 2B) <p>¹ In general, options for front-line therapy for metastatic melanoma include immunotherapy or targeted therapy.</p> <p><u>Biochemistry for Adjuvant Treatment of high risk disease:</u></p> <p>Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, and and interferon alfa (category 2B)</p> <p><u>Quellen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • References siehe im Anhang der Synopse 	
<p>Alberta Provincial Cutaneous</p>	<p>Fragestellung</p> <p>1. What types of systemic therapy should be considered for patients with metastatic melanoma?</p>

<p>Tumour Team, 2015 [2].</p> <p>Alberta Health Services</p> <p>Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma</p>	<p>2. Should patients be carefully selected; if so by what criteria?</p> <p>3. Which agents should be used as first-line therapy and at what dosing regimen?</p> <p>4. Which agents should be used as second- or third-line therapy and at what dosing regimen?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, systematische Literatursuche und -bewertung aber keine Konsensusprozesse beschrieben, Col diskutiert und als „unbefangen“ bewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Update - Suchzeitraum: 2011-2013 <p>LoE/GoR: kein Graduierungssystem</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Patients with unresectable stage III and stage IV cutaneous melanoma should undergo BRAF biomarker testing by a <i>College of Physicians and Surgeons of Alberta</i> accredited laboratory to determine whether they are candidates for a BRAF inhibitor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molecular validation should be performed using parallel testing with early access program testing kits; a reasonable number of duplicate test cases (i.e. 40 samples) should be performed. <p><u>First-line systemic therapy:</u></p> <p><i>BRAF-positive patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical trials • Systemic targeted therapies for patients with high volume, symptomatic disease, or who are poor candidates to receive immunotherapy with ipilimumab. Examples of therapies include the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vemurafenib (960 mg orally, twice per day) + cobimetinib (60 mg orally, once daily for 21 days, followed by 7 days off) ○ Dabrafenib (150 mg orally, twice per day) + trametinib (2 mg orally, once daily) • Anti-PD-1 (programmed cell death 1) antibody for patients with low volume, asymptomatic disease. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks) <i>Note: This drug is not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i> • Ipilimumab (3 mg/kg intravenous, every 3 weeks for 4 doses) for patients with low volume, asymptomatic disease. <p><i>BRAF-negative patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical trials • Anti-PD-1 antibody <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks) <i>Note: This drug is not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab (3 mg/kg intravenous, every 3 weeks for 4 doses) • Consider targeted therapy for a defined subtype of melanoma mutational status (e.g. for c-kit positive tumors, consider c-kit inhibitors - <i>Note: These drugs are not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i>) <p><u>Second-line systemic therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who are intolerant or who have progressed after first-line therapy may be considered for: <ul style="list-style-type: none"> • Clinical trials • If targeted therapy or anti-PD-1 antibody used as first-line consider ipilimumab. • If patient BRAF-positive and has not received or has not developed resistance to BRAF/MEK inhibition consider targeted therapy. • If ipilimumab used as first-line consider targeted therapy, anti-PD-1 antibody or re-induction with ipilimumab (if patient had a response by modified WHO or irRC maintained for a period of 6 months or longer). <p>Quellen: über 50 Publikationen zitiert</p>
<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2013 [4].</p> <p>Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge</p> <p>AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL</p>	<p>Fragestellungen</p> <p><u>V. Medikamentöse Therapie bei Metastasierung</u></p> <p>Welche therapeutischen (außer operativen) Maßnahmen sind bei Satelliten- und In-transit-Metastasen effektiv?</p> <p>Für welche Substanzen konnten objektive Remissionen im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?</p> <p>Für welche Substanzen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?</p> <p>Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu mehr objektiven Remissionen als die Gabe von Dacarbazin?</p> <p>Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin?</p> <p>Wann ist die Gabe einer Kombinationstherapie im metastasierten Stadium indiziert?</p> <p>Wann ist eine Extremitätenperfusion indiziert?</p> <p>Welche medikamentösen Therapieverfahren haben im metastasierten Stadium einen (positiven) Effekt auf die Lebensqualität?</p> <p><u>VI. Radiotherapie</u></p> <p>Hat eine Radiotherapie von inoperablen Primärtumoren oder lokoregionären Rezidiven einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben?</p> <p>Welche Radiotherapie-Indikationen bestehen im Stadium der</p>

Fernmetastasierung?

Wie ist der Einfluss unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten und deren Kombinationen (Operation, Ganzhirnbestrahlung, Einzeitbestrahlung) auf das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle, die intrakranielle Kontrolle, Verlängerung der symptomfreien Zeit und Lebensqualität bei Patienten mit cerebralen Metastasen?

Methodik: S3-LL

Grundlage der Leitlinie: systematische LL-Recherche, –Bewertung und -Auswahl, formalisierte Konsentierung von Schlüsselfragen, LL-Adaptation und ggf. systematische de-novo-Recherchen, systematische Auswahl und Bewertung der Studien (Jadad für RCTs), formalisiertes Konsensusverfahren, öffentliche Konsultation

Suchzeitraum: bis 2012

LoE nach Oxford (siehe Anlage dieser Synopse)

GoR: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad		
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

Empfehlungen

3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.7.	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	0	4	de Novo Recherche: 119-123

Quellen:

119. Overgaard J, et al. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother.Oncol.* 1986; 5: 183-92.

120. Overgaard J, Overgaard M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int.J.Hyperthermia* 1987; 3: 483-501.

121. Overgaard J, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. *Int.J.Hyperthermia* 2009; 25: 323-34.

122. Chadha M, et al. Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report. *J.Surg.Oncol.* 1990; 43: 223-7.

123. Seegenschmiedt MH, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999; 44: 607-18.

3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.1.	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	GCP		
3.5.6.3.	Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden.	A	1b	de Novo: 149;150

-	Bei c-KIT Inhibitor sensitiver c-KIT Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT Kinase-Inhibitor geprüft werden.	GCP		
3.5.6.5.	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.	A	1b	de Novo: 153;154
3.5.6.6.a	Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	0	1b	De novo Recherche : 149;153;155-170
3.5.6.6.b	Die Wirksamkeit von Temozolamid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent.	-	1b	De novo Recherche : 156;163;165
3.5.6.7.a	Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	-	1a	De novo Recherche: 168;170-176
3.5.6.7.b	Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden.	GCP		
3.5.6.9.	Es gibt nur unzureichende Hinweise, daß eine medikamentöse Tumorthherapie im metastasierten Stadium einen positiven Einfluß auf die Lebensqualität hat.	-	1b	de Novo Recherche: 164;169;178-191

Quellen:

149. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N.Engl.J.Med. 2011; 364: 2507-16.
150. Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380: 358-65.
153. Robert C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N.Engl.J.Med. 2011; 364: 2517-26.
154. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N.Engl.J.Med. 2010; 363: 711-23.
155. Bedikian AY, et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann.Oncol. 2011; 22: 787-93.
156. Patel PM, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur.J.Cancer 2011; 47: 1476-83.
157. Weber JS, et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res. 2011; 21: 530-4.
158. O'Day S, et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alpha(v)-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. Br.J.Cancer 2011.
159. Kefford RF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. Mol.Cancer. 2010; 9: 69.
160. McDermott DF, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. J.Clin.Oncol. 2008; 26: 2178-85.
161. Schadendorf D, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Ann.Oncol. 2006; 17: 563-70.
162. Bedikian AY, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J.Clin.Oncol. 2006; 24: 4738-45.
163. Avril MF, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J.Clin.Oncol. 2004; 22: 1118-25.
164. Young AM, et al. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol) 2001; 13: 458-65.
165. Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J.Clin.Oncol. 2000; 18: 158-66.
166. Falkson CI, et al. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the

	<p>treatment of patients with metastatic malignant melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1991; 9: 1403-8.</p> <p>167. Falkson CI, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1998; 16: 1743-51.</p> <p>168. Ringborg U, et al. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. <i>Med.Oncol.Tumor Pharmacother.</i> 1989; 6: 285-9.</p> <p>169. Thomson DB, et al. Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. <i>Melanoma Res.</i> 1993; 3: 133-8.</p> <p>170. Chauvergne J, et al. Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone. <i>Sem.Hop.</i> 1982; 58: 2697-701.</p> <p>171. Eigentler TK, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2003; 4: 748-59.</p> <p>172. Chiarion Sileni V, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. <i>Melanoma Res.</i> 2001; 11: 189-96.</p> <p>173. Chapman PB, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1999; 17: 2745-51.</p> <p>174. Luikart SD, et al. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1984; 2: 164-8.</p> <p>175. Carter RD, et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). <i>Cancer Treat.Rep.</i> 1976; 60: 601-9.</p> <p>176. Moon JH, et al. Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino) imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. <i>Cancer</i> 1975; 35: 368-71.</p>
<p>Kaufman HL, et al. 2013 [17]. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)</p>	<p>Fragestellungen</p> <p>What is the appropriate use of immunotherapy in the treatment of stage III/IV melanoma?</p> <p>What are the special issues and clinical management recommendations in the use of immunotherapy for the treatment of melanoma?</p>

<p>consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, CoI standardisiert erhoben, ohne kommerzielle Finanzierung, systematische Suche und Bewertung der Literatur, Expertenreview, strukturiertes Konsensusverfahren (kein formales Vorgehen beschrieben)</p> <p>– Suchzeitraum: bis Mai 2012</p> <p>LoE:</p> <p>Level A: Significant supporting data (for example, large prospective, randomized clinical trial, sophisticated meta-analysis, and so on).</p> <p>Level B: Less-convincing supporting data (for example, small prospective or single-arm phase II clinical trial, and so on).</p> <p>Level C: Limited or no supporting data (for example, case series, retrospective chart reviews, and so on).</p> <p>GoR: ohne Schema, schlägt sich in Formulierungen nieder, Ausmaß der Zustimmung abgebildet</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <p><i>“Owing to disparities in drug approval and availability in some countries, this panel focused solely on drugs approved by the FDA for the treatment of patients in the USA.”</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Immunotherapy for stage III melanoma</u></p> <p><i>Consensus management of macroscopic nodal disease (N1b and N2–N3 disease)</i></p> <p>... the panel generally recommends these patients consider 1 year of interferon-α2b treatment (72.7%). A minority of the panel mentioned a shorter course of interferon-α2b (9.1%), observation (9.1%), adjuvant radiation therapy (4.5%) and biochemotherapy (4.5%). No panellists recommend pegylated-interferon-α2b for patients with resected macroscopic nodal disease. ... there was level A data supporting the use of interferon-α2b in these patients (Figure 2, siehe Anhang). Participation in appropriate clinical trials was considered to be an acceptable alternative.</p> <p>Quellen:</p> <p>4. 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. <i>Lancet</i> 372, 117–126 (2008).</p> <p>24. Kirkwood, J. M. et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. <i>J. Clin. Oncol.</i> 14, 7–17 (1996).</p> <p>25. Kirkwood, J. M. et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. <i>J. Clin. Oncol.</i> 18, 2444–2458 (2000).</p> <p>26. Kirkwood, J. M. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. <i>Clin. Cancer Res.</i> 10, 1670–1677 (2004).</p>

28. Eggermont, A. M. et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur. J. Cancer* 48, 218–225 (2012).
29. Hernberg, M., et al. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *J. Immunother.* 22, 145–154 (1999).
30. Pirard, D., et al. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 208, 43–48 (2004).
31. Mocellin, S., et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 102, 493–501 (2010).
33. Kirkwood, J. M. et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J. Clin. Oncol.* 19, 2370–2380 (2001).

Other considerations

The panel also suggests that treating physicians consider the presence of underlying depression and autoimmune disease as a potential contraindication to treatment with interferon- α 2b and closely monitor such patients if interferon- α 2b is used.

Quellen:

32. Hauschild, A. et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 112, 982–994 (2008).

Immunotherapy in stage IV melanoma

Consensus management of stage IV melanoma with good clinical performance and BRAF-mutated tumours

A panel majority recommends patients whose tumours harbour a BRAF mutation with a good performance status and no CNS disease be treated with IL-2 as first-line therapy, provided they meet IL-2 eligibility, and a BRAF inhibitor should be reserved for later treatment stages (Figure 3, siehe Anhang). Panel members recommend targeted therapy or ipilimumab as second-line or third-line therapy in these patients. There was general consensus that immunotherapy should be used first owing to the durable response rates observed, and a BRAF inhibitor should be considered when the disease is progressing rapidly or when performance status is poor.

Consensus management of stage IV melanoma with poor clinical performance and BRAF-mutated tumours

In patients whose melanoma harbours a BRAF mutation, but who have a poor performance status or uncontrolled CNS disease, vemurafenib, dabrafenib and/or trametinib should be considered to be the first-line therapy. The panel recommends that ipilimumab or chemotherapy be considered as second-line treatment in these patients. The panel recommends several options for third-line therapy in patients with these characteristics, including single-agent chemotherapy, palliative care, combination chemotherapy, clinical trials or IL-2, if performance status improves and/or CNS disease is controlled.

Consensus management of stage IV melanoma with good clinical performance and BRAF wild-type tumours

In patients with wild-type BRAF melanoma who have good performance

status and no evidence of CNS disease, the panel recommends IL-2 as first-line therapy with a minority considering ipilimumab, clinical trials, chemotherapy or other regimens. The panel recognized that there is limited to no data on drug sequencing or possible untoward reactions between the available agents. Although the panel accepted that IL-2 and ipilimumab are acceptable agents for these patients, it is often challenging to administer high-dose IL-2 in patients with rapidly progressive disease or a declining performance status and there are no data documenting the safety of IL-2 after treatment with ipilimumab. These reasons led the panel to recommend IL-2 first. The panel generally agrees that patients who did not respond to IL-2 should receive ipilimumab as second-line treatment and then consider clinical trials or chemotherapy as third-line options. The delayed kinetics of antitumour activity with ipilimumab also suggests that patients should have a good performance status and have time to receive and respond to treatment before starting therapy.

Consensus management of stage IV melanoma with poor clinical performance and BRAF wild-type tumours

In patients with a wild-type BRAF melanoma with poor performance status or in the presence of uncontrolled CNS metastasis, the first-line treatment should consist of ipilimumab, clinical trial participation or chemotherapy. These patients often require individualized management with attention given to the control of CNS disease through resection or radiation therapy and careful consideration to the performance status, tempo of disease progression and realistic assessment of life expectancy.

Consensus management of KIT mutated melanoma

In the special situation where a patient has a melanoma with a known KIT mutation, the panel recommends participation in a clinical trial of a KIT inhibitor. Secondary treatment recommendations include IL-2, ipilimumab and chemotherapy.

Consensus management of clinical response

All patients should continue their designated treatment until maximum response is reached or confirmed progression or unacceptable adverse effects occur. The assessment of response might be particularly difficult in patients receiving ipilimumab, because delayed responses have been reported. These patients should be followed after treatment until evidence of clinical deterioration or confirmation of tumour progression by follow-up imaging at least 4 weeks after progression is first noted.

Quellen:

5. Hodi, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 711–723 (2010).

6. Chapman, P. B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516 (2011).

7. Atkins, M. B., et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J. Sci. Am.* 6 (Suppl. 1), S11–S14 (2000).

	<p>9. Robert, C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 364, 2517–2526 (2011).</p> <p>12. Wolchok, J. D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin. Cancer Res. 15, 7412–7420 (2009).</p> <p>40. Saenger, Y. M. & Wolchok, J. D. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. Cancer Immun. 8, 1 (2008).</p> <p>41. Pennock, G. K., et al. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: How different are these from conventional treatment responses? Am. J. Clin. Oncol. 35, 606–611 (2012).</p> <p>42. Rosenberg, S. A. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA 271, 907–913 (1994).</p> <p>43. Atkins, M. B. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J. Clin. Oncol. 17, 2105–2116 (1999).</p> <p>44. Wolchok, J. D. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 11, 155–164 (2010).</p> <p>45. Trinh, V. A. & Hwu, W. J. Ipilimumab in the treatment of melanoma. Expert Opin. Biol. Ther. 12, 773–782 (2012).</p> <p>46. Margolin, K. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 13, 459–465 (2012).</p>												
<p>NICE, 2011 [20].</p> <p>Evidence Update October 2011. A summary of selected new evidence relevant to the NICE cancer services guidance manual 2006 (partially updated 2010)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The intention of the working party was to agree best practice for the management of melanoma in the belief that this will promote good standards of care across the whole country.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit, made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee (T&G) and the Audit & Clinical Standards Subcommittee (A&CS).</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Update</i> – Suchzeitraum: 2000-2010 <p>Definition of the levels of evidence used in preparation of these guidelines</p> <table border="1" data-bbox="416 1400 1307 1998"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Type of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence obtained from at least one randomized controlled trial</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies</td> </tr> </tbody> </table>	Level	Type of evidence	Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies	Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial	IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization	IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	III	Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
Level	Type of evidence												
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies												
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial												
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization												
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study												
III	Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies												

IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Grade of recommendation	
A	There is good evidence to support the use of the procedure
B	There is fair evidence to support the use of the procedure
C	There is poor evidence to support the use of the procedure
D	There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure
E	There is good evidence to support the rejection of the use of the procedure
<p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>“Evidence Updates provide a regular, often annual, summary of selected new evidence published since the literature search was last conducted for the accredited guidance they update. ... In particular, Evidence Updates highlight any new evidence that might generate future change to the practice described in the most recent, accredited guidance, and provide a commentary on the likely impact. Any new evidence that impacts current guidance will be notified to the appropriate NICE teams. For contextual information, Evidence Updates should be read in conjunction with the relevant clinical guideline, available from the NHS Evidence topic page (www.evidence.nhs.uk/topic/skin-cancer). ... Evidence Updates do not replace current accredited guidance and do not provide formal practice recommendations. They do not consider economic evaluations.”</p>	
<p>Empfehlungen</p> <p><u>Recommendations for metastatic disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Surgery should be considered for oligometastatic disease at sites such as the skin, brain or bowel (Level IIb, Grade B), or to prevent pain or ulceration ○ Radiotherapy may have a palliative role in the treatment of metastases (Level II, Grade B) ○ Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C) ○ Patients with stage IV melanoma should be considered for entry to clinical trials <p>Quellen:</p> <p>114 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. N Engl J Med 1990; 322:494–500.</p> <p>115 Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? Lancet 1993; 341:1566.</p>	

- 116 Sondak V, Liu P, Warneke J et al. Surgical resection for stage IV melanoma: a Southwest Oncology Group Trial (S9430). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.): 8019 (Abstract).
- 117 Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer* 1985; 56: 1222–30.
- 118 Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89:1983–91.
- 119 Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139:961–7.
- 120 Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158–66.
- 121 Patel P, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV malignant melanoma; final results of the randomised phase 3 study (EORTC 18032). *Ann Oncol* 2009; 19 (Suppl. 8):viii3.
- 114 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494–500.
- 115 Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? *Lancet* 1993; 341:1566.
- 124 Zacest AC, Besser M, Stevens G et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; 96:552–8.
- 125 Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581–9.
- 126 Selek U, Chang E, Hassenbusch SJ III et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1097–106.

Evidence update on 1.6 Pharmacological management (melanoma):

Ipilimumab for metastatic melanoma

An RCT of ipilimumab therapy in patients with previously treated metastatic melanoma conducted by Hodi et al. (2010) demonstrated improved overall survival in 403 patients in the treatment arm (ipilimumab plus a glycoprotein peptide vaccine) compared with 136 patients randomised to receive the glycoprotein vaccine alone (10.0 months [95% CI 8.5 to 11.5] vs 6.4 months [95% CI 5.5 to 8.7]; HR for death = 0.68; $p < 0.001$). A further group of 137 patients received ipilimumab alone (median overall survival 10.1 months).

Robert et al. (2011) have also published work on ipilimumab, and their more recent RCT found that in 250 patients with previously untreated metastatic melanoma receiving ipilimumab plus dacarbazine, there was a modest but statistically significant overall survival benefit compared with 252 patients receiving dacarbazine plus placebo (11.2 months [95% CI 9.4 to 13.6] vs 9.1 months [95% CI 7.8 to 10.5], with more encouraging higher survival rates at 1, 2 and 3 years in the ipilimumab plus dacarbazine group; HR for death = 0.72; $p < 0.001$). Although there were no deaths attributable to treatment in the ipilimumab plus dacarbazine group, there was still a considerable number of grade 3 or 4 adverse events.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711–23 Full text: www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003466

Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526 Full text: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621

Vemurafenib for metastatic melanoma

	<p>Chapman et al. (2011) conducted the first RCT to investigate vemurafenib in patients with previously untreated metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. In this study of 675 patients, those receiving vemurafenib had a greater overall survival at 6 months than those receiving dacarbazine (84% [95% CI 78 to 89] vs 64% [95% CI 56 to 73]). Benefits were also seen with vemurafenib in the interim analysis for overall survival and the final analysis for progression-free survival (relative reductions in risk of death [63%] and risk of death or disease progression [74%] compared with dacarbazine; $p < 0.001$).</p> <p>Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 364: 2507–2516 Full text: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782</p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2014 [24]. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA319)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process.</p> <p><i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators in the scope: dacarbazine or vemurafenib. • The Committee considered the manufacturer's response to consultation in which it proposed an alternative approach to assessing the clinical and cost effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab monotherapy first-line. This method used data from the MDX010-20 trial adjusting overall survival curve to estimate the clinical effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab first-line rather than using evidence from CA184-024. The Committee was aware that in the updated base-case analysis, the manufacturer used overall survival and progression-free survival rates for ipilimumab from the previous appraisal (TA268), and overall survival and progression-free survival for dacarbazine were taken from the CA184-024 trial. The data were then adjusted to take into account differences in the patient baseline characteristics. The Committee noted the ERG's concerns that the approach used by the manufacturer was inconsistent with the previous appraisal. <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The Committee noted that during consultation, the manufacturer had accepted the Committee's reluctance to accept evidence from CA184-024 and the assumption of
---	--

	<p>equivalent efficacy of 10 mg/kg ipilimumab plus dacarbazine and 3 mg/kg ipilimumab alone. The manufacturer therefore proposed an alternative approach to assessing the clinical and cost effectiveness of 3 mg/ kg ipilimumab monotherapy first-line. This method used data from the MDX010-20 trial, which had been the pivotal trial for TA268. The Committee considered that this provided additional relevant evidence and agreed that the overall survival curves from CA184-024 and MDX010-20 were similar, with both demonstrating an approximate 10% long-term overall survival benefit.</p>
<p>NICE, 2014 [23]. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA321)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process. <i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma only if the company provides dabrafenib with the discount agreed in the patient access scheme. • The Committee concluded that compared with dacarbazine, dabrafenib improved progression-free survival and probably improved overall survival, but it was unable to draw firm conclusions about the magnitude of overall survival benefit. • The Committee concluded that it was likely that dabrafenib and vemurafenib did not differ in clinical effectiveness and that it would not be unreasonable to assume that they have similar effect. <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The Committee noted that the key clinical evidence in the company's submission came from the BREAK-3 trial, which compared dabrafenib with dacarbazine. • The Committee discussed the clinical effectiveness evidence for dabrafenib compared with vemurafenib; which is based on an indirect comparison using data from the BREAK-3 and BRIM-3 trials. <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The Committee noted the high level of crossover in the BREAK-3 trial and was aware that even after adjusting for crossover using the rank preserving structural failure time (RPSFT) method, the company's estimate of overall survival gain did not reach statistical significance. • The Committee understood the ERG's concern that the proportional hazards assumption that the indirect comparison relied upon was not supported by the trial data.
<p>NICE, 2012 [21]. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma (TA268)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal process. <i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people who have received prior therapy, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. • The Committee considered the evidence presented by the manufacturer on the clinical effectiveness of ipilimumab. It

noted that the manufacturer derived efficacy data primarily from the MDX010-20 trial, which showed that treatment with ipilimumab led to a statistically significant median overall survival gain of approximately 3.7 months (HR 0.66; 95% CI 0.51 to 0.87; p=0.0026) compared with gp100 for people with progressive disease after first-line therapy. The Committee heard from the clinical specialists that people treated with ipilimumab will have some survival benefit, but only 10% of people may experience long-term benefits. The Committee was aware that the trial length was 56 months, and that survival benefit was demonstrated for the length of the trial, but that there was uncertainty about continuing benefit thereafter.

- Although the Committee did not agree that pooling of additional data was appropriate, it considered that additional survival evidence presented by the manufacturer supported the pivotal MDX010-20 trial results and increased confidence in the benefits of ipilimumab.
- The Committee was satisfied that ipilimumab met the criteria for being a lifeextending end-of-life treatment, and that the trial evidence presented for this consideration was robust.
- The Committee acknowledged that few advances had been made in the treatment of advanced melanoma in recent years and ipilimumab could be considered a significant innovation for a disease with a high unmet clinical need.

Evidence for clinical effectiveness:

- The manufacturer derived efficacy data primarily from the MDX010-20 trial, which showed that treatment with ipilimumab led to a statistically significant median overall survival gain of approximately 3.7 months compared with gp100 for people with progressive disease after first-line therapy.
- The Committee was aware that the trial length was 56 months, and that survival benefit was demonstrated for the length of the trial, but that there was uncertainty about continuing benefit thereafter.
- The Committee considered that the additional data presented by the manufacturer provided support for the MDX010-20 trial results and increased confidence in the benefits of ipilimumab.
- The ERG commented that the MDX010-20 study was well designed.

Uncertainties generated by the evidence:

- The Committee noted that a curative treatment would be expected to result in the disappearance of all visible disease (complete response), but less than 1% of patients in the ipilimumab arms of the MDX010-20 trial showed a complete disease response. In addition, although there was trial evidence of some people whose disease remained stable after being treated with ipilimumab, it was not clear how

	<p>prolonged that response might be. The clinical specialists agreed that it is too early to regard this as a curative treatment.</p>
<p>NICE, 2012 [22]. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma (TA269)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal process.</p> <p><i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib is recommended as an option for treating BRAF V600 mutationpositive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme. • The Committee discussed whether the benefit from vemurafenib over dacarbazine was likely to continue once treatment was stopped, or conversely whether there may be accelerated disease progression. It heard from the clinical specialists that some people may experience a survival advantage after treatment with vemurafenib, and acknowledged that the existence or magnitude of continued benefit from vemurafenib after treatment is stopped is uncertain. <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The clinical effectiveness of vemurafenib compared with dacarbazine for people with previously-untreated advanced or metastatic disease was derived primarily from the BRIM3 study. The Committee concluded that the results of the BRIM3 study were generalisable to UK clinical practice. <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The Committee was cautioned by the clinical specialists and the manufacturer that the data on overall survival from the March 2011, October 2011 and February 2012 data cut-off points were confounded not only by switching from dacarbazine to vemurafenib, but also by the fact that patients whose disease did not show an objective response were able to receive a range of other therapies including ipilimumab and investigational BRAF inhibitor treatments. • The short-term nature of the results from the BRIM3 study contributed to the uncertainty of the long-term benefits of vemurafenib treatment.

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde ein Suche nach Primärstudien nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
#2	melanom*:ti,ab,kw
#3	(skin near/3 cancer*):ti,ab
#4	(cutaneous near/3 neoplasm*):ti,ab
#5	(cutaneous near/3 sarcoma*):ti,ab
#6	(skin near/3 tumor*):ti,ab
#7	(skin near/3 tumour*):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	#8 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	Search "Melanoma"[Mesh]
#2	Search Melanom*[Title/Abstract]
#3	Search (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
#4	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #1 OR #2 OR #5
#7	Search metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR secondary[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH]
#8	Search #6 AND #7
#9	Search Melanoma/secondary[MeSH Terms]
#10	Search #8 OR #9
#11	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	Search "meta analysis"[Publication Type]
#13	Search "technical report"[Publication Type]
#14	Search systematic [sb]
#15	Search #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	Search #10 AND #15

#17	Search #10 AND #15 Filters: published in the last 5 years
-----	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	Search "Melanoma"[Mesh]
#2	Search Melanom*[Title/Abstract]
#3	Search (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
#4	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #1 OR #2 OR #5
#7	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title]) NOT medline[sb])
#8	Search #6 AND #7
#9	Search #6 AND #7 Sort by: Author Filters: published in the last 5 years

Anhang:

Table I. Summary of Clinical Trials for Ipilimumab.

Study	Patient Population/ Neoplasm	Interventions and Arms (n)	Primary Endpoint Results	Secondary Endpoint Results	Safety Outcomes
Hodi et al (2010) ⁶ ; phase III	Melanoma: previously treated, unresectable stage III or IV	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W + gp100 vaccine Q3W (n = 403) • Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W + placebo Q3W (n = 137) • gp100 vaccine Q3W + placebo Q3W (n = 136) 	<p>Median OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + gp100: 10 months • gp100: 6.4 months • Ipilimumab: 10.1 months • HR = 0.68, $P < 0.001$; combination vs gp100 • HR = 0.66, $P = 0.003$; ipilimumab vs gp100 • HR = 1.04, $P = 0.76$; combination vs ipilimumab 	<p>PFS (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19% Reduction with ipilimumab + gp100 vs gp100 (HR = 0.81, $P < 0.05$) • 36% Reduction with ipilimumab vs gp100 (HR = 0.64, $P < 0.001$) • Less reduction with combination therapy than ipilimumab (HR = 1.25, $P = 0.04$) <p>ORR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + gp100: 5.7% ($P = 0.04$ vs gp100 alone, $P = 0.04$ vs ipilimumab alone) • gp100: 1.5% • Ipilimumab: 10.9% ($P = 0.001$ vs gp100 alone) 	<p>Any CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + gp100, 98.4%; irAEs, 58.2% • gp100, 97%; irAEs, 31.8% • Ipilimumab, 97%; irAEs, 61.1% <p>CTCAE grade 3-4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + gp100, 45.5%; irAEs, 10.2% • gp100, 47%; irAEs, 3% • Ipilimumab, 45.8%; irAEs, 14.5%
Robert et al (2011) ⁸ ; phase III	Melanoma: unresectable stage III or IV, untreated (except adjuvant therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab 10 mg/kg IV weeks 1, 4, 7, 10 + DTIC 850 mg/m² IV Q3W → DTIC IV Q3W through week 22 (n = 250) • DTIC 850 mg/m² IV Q3W + placebo weeks 1, 4, 7, 10 → DTIC IV Q3W through week 22 (n = 252) • Maintenance in responders with ipilimumab Q12W or placebo 	<p>Median OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + DTIC: 11.2 months • DTIC: 9.1 months • HR = 0.72; $P < 0.001$ 	<p>PFS (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24% Reduction in risk of progression with ipilimumab • HR = 0.76; $P = 0.006$ <p>ORR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + DTIC: 15.2% • DTIC: 10.3% • $P = 0.09$ <p>DOR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + DTIC: 19.3 months • DTIC: 8.1 months • $P = 0.03$ 	<p>Any CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + DTIC: 98.8%; irAEs, 77.7% • DTIC: 94%; irAEs, 38.2% <p>CTCAE grade 3-4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + DTIC: 56.3%; irAEs, 41.7% • DTIC: 27.5%; irAEs, 6%

Abbildung 1: aus Barbee MS, et al. 2015[3]

Table 3. Summary of Clinical Trials for Nivolumab.

Study	Patient Population/ Neoplasm	Intervention	Primary Endpoint Results	Secondary Endpoint Results	Safety Outcomes
Weber et al (2015) ⁴⁹ ; CheckMate-037; phase III	Melanoma: relapsed or refractory, advanced	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W (n = 268, 120 included in this analysis) ICC: DTIC 1000 mg/m² IV or carboplatin IV AUC6 Q3W + paclitaxel 175 mg/m² IV Q3W (n = 102, 47 included in this analysis) 	ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 32% vs ICC: 11% OS: not reported	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 4.7 months ICC: 4.2 months HR = 0.82, 99.9% CI = 0.32-2.05 Median time to response <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 2.1 months ICC: 3.5 months DOR <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: not reached ICC: 3.5 months 	CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 9% ICC: 31% Discontinuations as a result of any drug-related adverse event <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 3% ICC: 7%
Topalian et al (2012, 2014) ^{50,51} ; phase I	Melanoma: relapsed or refractory, advanced	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 0.1 mg/kg IV Q2W (n = 17) Nivolumab 0.3 mg/kg IV Q2W (n = 18) Nivolumab 1 mg/kg IV Q2W (n = 35) Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W (n = 17) Nivolumab 10 mg/kg IV Q2W (n = 20) 	ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> Overall: 30.8% 0.1 mg/kg IV Q2W: 35.3% 0.3 mg/kg IV Q2W: 27.8% 1 mg/kg IV Q2W: 31.4% 3 mg/kg IV Q2W: 41.2% 10 mg/kg IV Q2W: 20% 	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> Overall: 3.7 months Median OS <ul style="list-style-type: none"> Overall: 16.8 months 1- and 2-Year PFS rate (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> Overall: 36%, 27% 1- and 2-Year OS rate <ul style="list-style-type: none"> Overall: 62%, 43% Median DOR <ul style="list-style-type: none"> Overall: 2 years 	Any CTCAE <ul style="list-style-type: none"> Overall: 54% CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> Overall: 22%
Robert et al ⁵² (2014); CheckMate-066; phase III	Melanoma: treatment-naïve, metastatic	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + DTIC-matched placebo IV Q3W (n = 210) DTIC 1000 mg/m² IV Q3W + nivolumab-matched placebo IV Q2W (n = 208) 	Median OS <ul style="list-style-type: none"> DTIC: 10.8 months Nivolumab: not reached HR = 0.42; 99.79% CI = 0.25-0.73; P < 0.001 1-Year OS <ul style="list-style-type: none"> DTIC: 42.1% Nivolumab: 72.9% 	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> DTIC: 2.2 months Nivolumab: 5.1 months HR = 0.43; 95% CI = 0.34-0.56; P < 0.001 ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> DTIC: 14% Nivolumab: 40% OR = 4.06; 95% CI = 2.52-6.54; P < 0.001 OS based on PD-L1 status <ul style="list-style-type: none"> No difference 	Any CTCAE: <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 74.3% DTIC: 75.6% CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 11.7% DTIC: 17.6% Treatment discontinuation as a result of adverse events <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 6.8% DTIC: 11.7% No deaths were attributed to drug toxicity.

Abbildung 2: aus Barbee MS, et al. 2015[3]

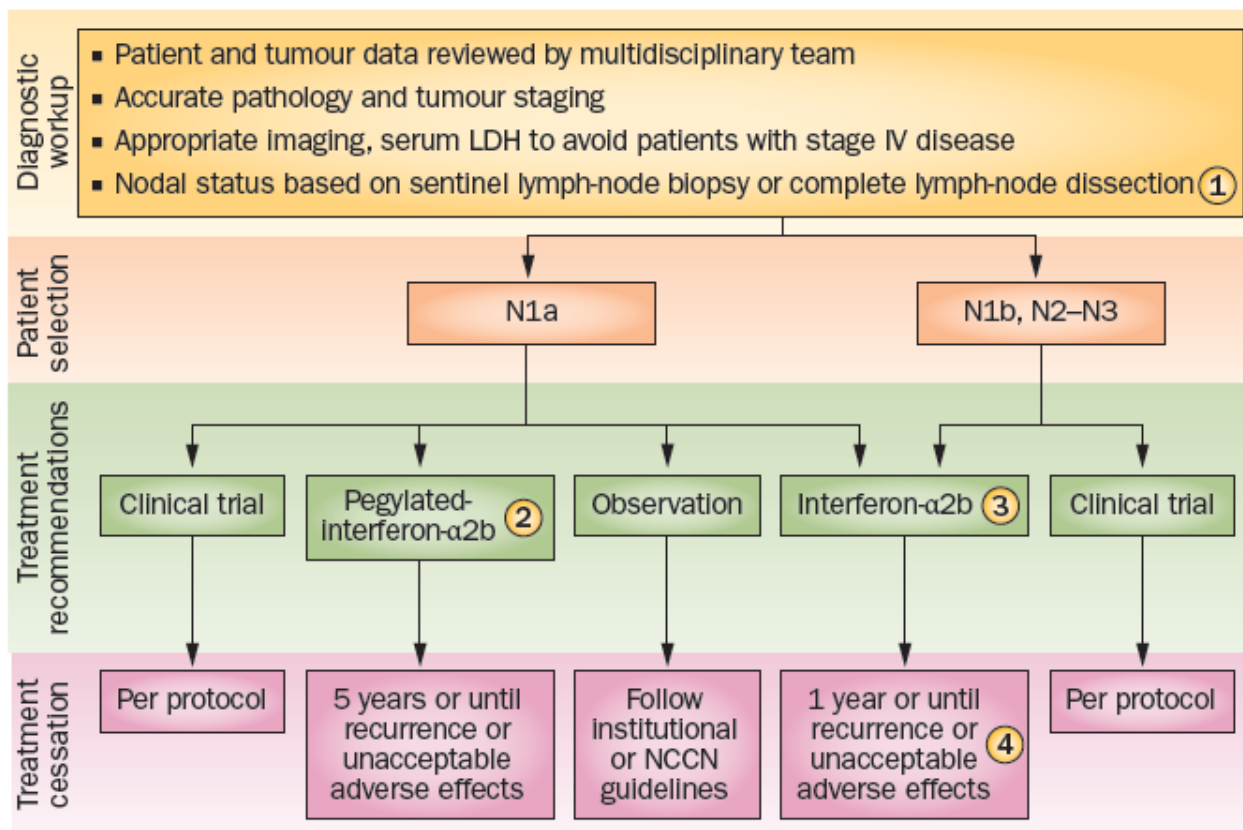


Figure 2 | Stage III melanoma immunotherapy treatment algorithm. All treatment options shown may be appropriate and final selection of therapy should be individualized based on patient eligibility and treatment availability at the physician's discretion. These algorithms represent consensus sequencing suggestions by the panel. (1) There are limited data on the role of adjuvant therapy following sentinel lymphadenectomy alone. (2) There are level B data to support a benefit in RFS for pegylated-interferon-α2b in patients with N1a disease and in patients with ulceration of the primary tumour site. The majority of the panel does not consider pegylated-interferon-α2b at all (52.4%), whereas a minority considers it for N1a disease (14.3%) or in the setting of an ulcerated primary lesion (14.3%). Some panel members will consider pegylated-interferon-α2b when patients are not willing or able to tolerate standard interferon-α2b (9.5%). (3) There are level A data that 1 year interferon-α2b is associated with improvement in RFS and it was generally recommended by the consensus panel. Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; RFS, recurrence-free survival.

Abbildung 3: aus Kaufman HL, 2013[17]

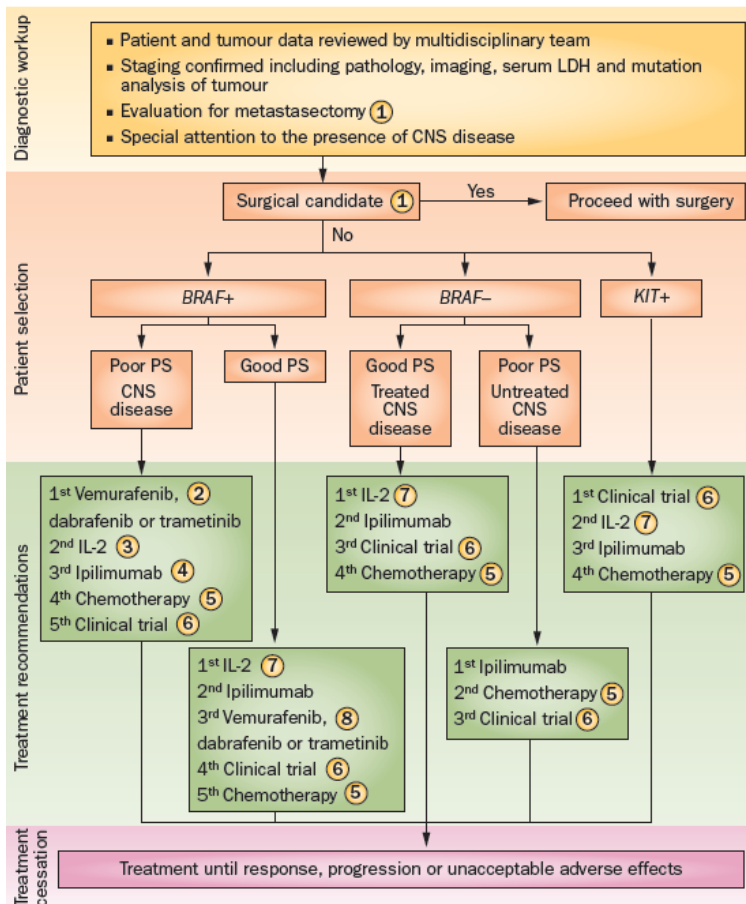


Figure 3 | Stage IV melanoma immunotherapy treatment algorithm. All treatment options shown may be appropriate and final selection of therapy should be individualized based on patient eligibility and treatment availability at the physician's discretion. These algorithms represent consensus sequencing suggestions by the panel. (1) All patients should be evaluated for surgical resection before and after immunotherapy treatment. There was level B data for a clinical benefit with surgical resection of completely resectable lesions and first-line surgical resection was a minority opinion (9%) of the consensus panel. (2) The panel recommended a BRAF inhibitor for patients with *BRAF*-mutated melanoma with poor PS, who have untreated CNS disease and who are not candidates for clinical trials. (3) The panel recommended that immunotherapy be considered in patients with *BRAF*-mutated melanoma who have been treated with a BRAF inhibitor if their PS improved with treatment and CNS disease is controlled. IL-2 can be considered in those patients who have a good PS and otherwise qualify for IL-2 administration as per local institutional guidelines. (4) The panel recommended that ipilimumab be considered for patients with *BRAF*-mutated melanoma with an initial poor PS who respond to a BRAF inhibitor and who are not candidates for IL-2 treatment or clinical trials. (5) The panel recommended that chemotherapy be considered in patients who have disease progression on a BRAF inhibitor and immunotherapy or who are not candidates for immunotherapy or clinical trials. (6) The panel was generally enthusiastic about recommending appropriate clinical trials for patients with melanoma. In most cases individual clinical trials should be considered pending patient eligibility and interest. (7) The panel recommended that IL-2 be considered first, provided that patients have a good PS and otherwise meet local institutional guidelines for IL-2 administration. Patients who are not candidates for IL-2 therapy should consider ipilimumab. (8) The panel recommended that patients with *BRAF*-mutated melanoma and a good PS with no evidence of CNS disease, or with treated CNS disease, consider immunotherapy first and delay a BRAF inhibitor until there is unequivocal evidence of disease progression. Abbreviations: *BRAF*+, positive for actionable *BRAF* mutations; *BRAF*-, negative for actionable *BRAF* mutations; CNS, central nervous system; IL, interleukin; *KIT*+, positive for actionable *KIT* mutations; LDH, lactate dehydrogenase; PS, performance status.

Abbildung 4: aus Kaufman HL, 2013[17]

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE (REFERENCES)

Immunotherapy

Pembrolizumab

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-1117.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Eng J Med* 2013;369:134-144.

Nivolumab

- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.

Ipilimumab

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.

Nivolumab/ipilimumab

- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continue](#)

ME-E
(3 OF 5)

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE (REFERENCES)

Targeted Therapy

Dabrafenib/Trametinib

- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444-451.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2014;32:3697-3704
- Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1102-1109 e1101.

Dabrafenib

- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.

Vemurafenib

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714.
- Chapman reference under Vemurafenib with: McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332.

Imatinib for tumors with activating mutations of C-KIT

- Hodi FS1, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182-3190.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;395:2327-2334.

High-dose IL-2

- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14.
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610-5618.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continue](#)

ME-E
(4 OF 5)

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

OTHER SYSTEMIC THERAPIES (REFERENCES)

Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease

Dacarbazine

- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.

Temozolomide

- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.

Paclitaxel

- Wiemik PH and Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:185-187.

Albumin-bound paclitaxel

- Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 Clinical trial of nab-Paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-163.
- Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage iv melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E(1). *Cancer* 2011;117:1704-1710.

Paclitaxel/carboplatin

- Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382.
- Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2007;25(18 suppl):8510.
- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-2830.
- Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28:(suppl; abstr):8511.

Biochemotherapy for Metastatic Disease

Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinblastine or nitrosourea, and IL-2 and interferon alfa-2b

- Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
- O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2775-2781.
- Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-5434.
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5748-5754.

Biochemotherapy for Adjuvant Treatment of High Risk Disease

Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, and interferon alfa-2b

- Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma—an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3771-3778.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ME-E
(5 OF 5)

Literatur:

1. **Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H.** Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clin Transl Oncol 2015;
2. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Version 3.0. (Clinical practice guideline; no. CU-012). Edmonton (CAN): Alberta Health Services, Cancer Care 2015; <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>, Zugriff am 02.11.2015.
3. **Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO.** Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. Ann Pharmacother 2015; 49 (8): 907-37.
4. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie. Vers.1.1. (AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL). Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
5. **Fisher RA, Larkin J.** Malignant melanoma (metastatic). BMJ Clin Evid 2010; 2010 <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/1718/overview.html>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vom 17. Dezember 2009. Berlin (GER): G-BA 2010; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1050/2009-12-17-AMR6-Interleukin_BAnz.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 2. August 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf, Zugriff am 03.11.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. März 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf, Zugriff am 02.11.2015.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib vom 03. April 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off - Label - Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 05.05.2015. Berlin (GER): G-BA 2015; <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>, Zugriff am 02.11.2015.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A12-07. Köln (GER): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 02.11.2015.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A12-08. Köln (GER): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 02.11.2015.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A13-35. Köln (GER): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. A13-44. Köln (GER): IQWiG 2014; https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A15-27. Köln (GER): IQWiG 2015; https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 02.11.2015.
17. **Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, Clark JI, Curti B, Ernstoff MS, Gajewski T, Gonzalez R, Hyde LJ, Lawson D, Lotze M, Lutzky J, Margolin K, McDermott DF, Morton D, Pavlick A, Richards JM, Sharfman W, Sondak VK, Sosman J, Steel S, Tarhini A, Thompson JA, Titze J, Urba W, White R, Atkins MB.** The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (10): 588-98.
18. **Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Takahashi G, Matsutani T, Yamada T, Kishi T, Uchida E.** Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review. *Ann Surg* 2015; 261 (4): 670-7.
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma. Version 1.2016. Fort Washington (USA): National Comprehensive Cancer Network 2015;

https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf, Zugriff am 03.11.2015.

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma: Evidence Update October 2011. A summary of selected new evidence relevant to the NICE cancer services guidance manual 2006 (partially updated 2010). London (GBR): NICE 2011; <https://www.nice.org.uk/guidance/csgstim/evidence/skin-tumours-including-melanoma-evidence-update2>, Zugriff am 02.11.2015.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA268). London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82600558710469>, Zugriff am 02.11.2015.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma (TA269). London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-82600560390085>, Zugriff am 02.11.2015.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA321). London (GBR): NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-82602481870789>, Zugriff am 02.11.2015.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma (TA319). London (GBR): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602434841541>, Zugriff am 02.11.2015.