

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-06-15-D-295 Nivolumab/Ipilimumab

Stand: Juli 2017

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

Nivolumab/Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

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

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ipilimumab (Melanom; Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten):

- Beschluss vom 5. Juni 2014
- Beschluss vom 7. April 2016 über die Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 5. Juni 2014

Nivolumab (Melanom; Monotherapie):

- Beschluss vom 7. Januar 2016
- Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 7. Januar 2016

Pembrolizumab (Melanom):

- Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

Talimogen laherparepvec (Melanom):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

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®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „OPDIVO ist [...] in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“
Dacarbazin L01AX04 generisch	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.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.
Talimogen L01XX51 IMLYGIC®	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	4
Indikation:.....	5
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews	9
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	12
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	31
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Literatur:.....	35

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 31.05.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1056 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 26 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	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
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [8]. G-BA, 2016 [4].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab</p> <p>Vom vom 7. Januar 2016 und 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [12] und IQWiG, 2015 [13].</p>	<p>Fazit: OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Dacarbazin oder Ipilimumab</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [3].</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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2016 [14] und IQWiG, 2016 [10].</p>	<p>Fazit: Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016): OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). [Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Nivolumab oder Pembrolizumab <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter</p>

	<p>Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.</p>
<p>G-BA, 2016 [6].</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 - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2016 [17]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015):</p> <p>IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Pembrolizumab oder Nivolumab <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [2] und G-BA, 2016 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues</p>	<p>Fazit:</p> <p>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:</p> <p>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 metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</p>

<p>Anwendungsgebiet) vom 7. April 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [11] und IQWiG, 2014 [9].</p>	<p>a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [5].</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 - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [16] und IQWiG, 2016 [15].</p>	<p>Fazit:</p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab</i> <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</i></p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p>

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>pCODR, 2016 [1].</p> <p>pan-Canadian Oncology Drug Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this review is to evaluate the safety and efficacy of nivolumab for the treatment of adult patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status. • Previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status.
<p>Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: (patients with) stage III or IV melanoma</p> <p>Intervention: Nivolumab</p> <p>Komparator. k.A.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis Juli/August 2015 in Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed und zusätzliche „graue Literatur“</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs (davon CheckMate 066 relevant)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: SIGN-50 Checklists were applied as a minimum standard. Additional limitations and sources of bias were identified by the pCODR Review Team</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>CheckMate 067: Therapienaive Patienten:</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u></p> <p>CheckMate 067 is still not yet completed; estimated study completion date is October 2017.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall, risk of bias low: • Randomization, allocation concealment: low risk of bias • Blinding: double-blind. Overall, the risk of performance bias and detection bias was low. • Attrition: The primary reason for withdrawal in CheckMate 067 was due to disease progression (for the nivolumab arm and ipilimumab arm) and study drug toxicity (for the nivolumab plus ipilimumab arm). Overall, risk of attrition bias was low. • Selective Reporting: no • Protocol deviation: low risk of bias

Of note, over 30% of patients had a BRAF V600 mutation

Efficacy endpoints:

Overall study population: CheckMate 067 demonstrated statistically significant improvements in progression-free survival and objective response rates in favour of nivolumab compared with ipilimumab (hazard ratio [HR] for death or disease progression, 0.57, [99.5% confidence interval (CI), 0.43 to 0.76; $p < 0.001$]; odds ratio for objective response, 6.11 [95% CI, 3.59 to 10.38; $p < 0.001$]). Median PFS was 6.9 months for the nivolumab group and 2.9 months for the ipilimumab group.

BRAF wild type: In a subgroup analysis by BRAF mutation status, there was a statistically significant and clinically meaningful difference in progression-free survival in favour of nivolumab (median 7.89 months) compared with ipilimumab (median 2.83 months; HR 0.50, 95% CI 0.39 to 0.63) in patients with BRAF wild-type disease.

Toxicity:

In CheckMate 067, less frequent grade 3 or 4 treatment-related adverse events were reported for patients who received nivolumab (16.3%) compared with those who received ipilimumab (27.3%). A total of 7.7% of patients who received nivolumab alone discontinued therapy due to any treatment-related adverse event compared with 14.8% of patients who received ipilimumab alone. Two deaths were attributed to study drug toxicity: one death in a patient treated with nivolumab (neutropenia) and the other death in a patient treated with ipilimumab (cardiac arrest).

CheckMate 037: Previously Treated Advanced Melanoma

Nicht relevant, da Untersuchung von Personen mit BRAF-Mutation

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

the Clinical Guidance Panel concluded that there is an overall net clinical benefit to nivolumab monotherapy in the treatment of patients with previously untreated unresectable stage III or IV melanoma, regardless of BRAF mutation status, compared with ipilimumab. This conclusion is based on one well-conducted randomized controlled trial that demonstrated a clear statistically significant and clinically meaningful benefit in progression-free survival in favour of nivolumab monotherapy compared with ipilimumab monotherapy in patients with advanced melanoma

5. *Kommentar zu Review: Für die vom vorliegenden AWG umfasste Population kann lediglich eine Aussage zur Erstlinientherapie abgeleitet werden.*

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm m Onkologie der AMWF, 2016 [18]. Ggf. Organisation</p>	<p>Zielsetzung: Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.</p>
<p>S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 2.0</p>	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> – Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt. – Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden. – Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrundeliegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant. – De-novo Recherche erfolgte zentral [...] im September-Oktober 2015 unter Benutzung von 3 Datenbanken: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid – Die Bewertung der Literatur erfolgte im September-Oktober 2015 unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren. <p>Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche</p> <p>Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens</p>

beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/0).

LoE

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

GoR

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

Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und das OL-Office moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Für die

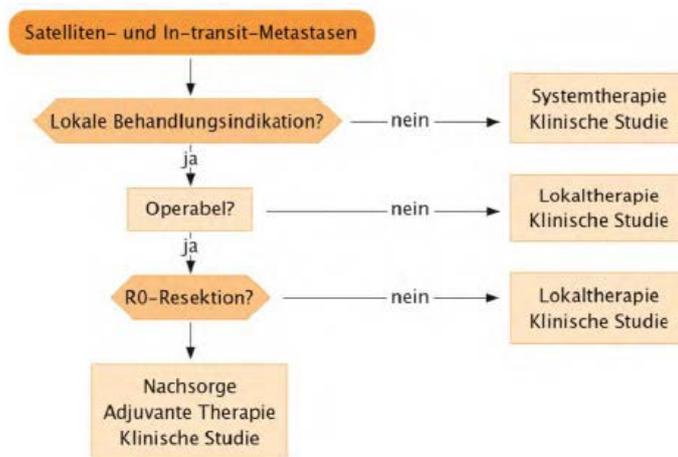
Graduierung von Empfehlungen die auf einem Expertenkonsens basieren, wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet. Die Stärke dieser Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1

Sonstige methodische Hinweise: Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre. Unabhängige Finanzierung und Angaben von Interessenskonflikten.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Lokoregionale Metastasen:

3.4.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen



3.4.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

3.85.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Die chirurgische Therapie lokoregionaler Metastasen soll durchgeführt werden, wenn – bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung – dadurch perspektivisch eine makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung (R0-Resektion) der Metastasen möglich ist.	
	Konsensstärke: 96 %	

3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

3.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	De-novo-Recherche: [421-425]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.4.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

3.87.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

3.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin 2 und die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin beschrieben sind. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) kann als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b (T-VEC) 2a (Sonstige)	De-novo-Recherche: [429-440] De-novo-Recherche 2015: [441]	
	Konsensstärke: 100,0%	

3.5.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

3.106.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Jeder Patient mit Metastasen eines malignen Melanoms bedarf einer interdisziplinären Entscheidung zur Indikation für eine operative Therapie. Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfren Intervalls) andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind 	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [478-480]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

3.5.6.4. Immuntherapie im Stadium IV

3.110.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen*.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [502-506]	
	Konsensstärke: 92,3%	

*Auch für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für jene Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. (Pembrolizumab 2-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.63; p=0.0005; Pembrolizumab 3-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.69; p=0.0036).

Erläuterung:

Neben Ipilimumab stehen nun zwei weitere Immuntherapeutika, Nivolumab und Pembrolizumab, zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. [...]

Es konnte in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer wild-typ-Sequenz in BRAF in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) der Vergleichssubstanz Dacarbazine (1000mg/m², q21) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR für Tod 0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; p<0.001, medianes Gesamtüberleben nicht erreicht) und Ansprechrates (40.0% (95% CI, 33.3-47.0) für Nivolumab vs. 13.9% (95% CI, 9.5-19.4) für DTIC, P<0.001) signifikant überlegen ist [505]. Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde in Therapie-naiven und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch in Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie untersucht [506]. In dieser dreiarmligen Studie wurden Pembrolizumab 10mg/kg q14 und Pembrolizumab 10mg/kg q21 mit Ipilimumab 3mg/m² q21 (4 Zyklen) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das PFS für beide Pembrolizumab-Arme signifikant länger war als für Ipilimumab (HR für Krankheitsprogress, 0.58; p<0.001 für beide Pembrolizumab-Arme vs ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).

Eine erste prospektive, randomisierte Phase 3 Studie (CA209-067) untersuchte die duale Immun-Checkpoint Blockade mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab in Therapie-naiven Patient mit und ohne Nachweis einer BRAF Mutation [504]. In Bezug auf den ersten ko-primären Endpunkt PFS zeigte sich eine signifikante Verlängerung in den Nivolumab-Armen im Vergleich zu Ipilimumab (medianes PFS: 11.5 Monate (95% CI, 8.9-16.7) bei Nivolumab plus Ipilimumab, vs. 2.9 Monate (95% CI, 2.8-3.4) bei Ipilimumab (HR für Tod oder Krankheitsprogress: 0.42; 99.5% CI, 0.31-0.57; p<0.001), sowie 6.9 Monate (95% CI, 4.3-9.5) für Nivolumab (HR im Vergleich zu Ipilimumab, 0.57; 99.5% CI, 0.43-0.76; p<0.001). Daten zum zweiten, ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden bisher nicht berichtet. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für PD-L1 positive (5% und 1% cut-off) für beide Nivolumabarme ein medianes PFS von 14 Monaten. In Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren war das PFS für die Kombinationstherapie länger als für

Nivolumab (11.2 Monate [95% CI, 8.0-NR] vs. 5.3 Monate [95% CI, 2.8-7.1]).

In der CA209-067 Studie zeigten sich Therapie-bedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) in 16.3% Patienten der Nivolumab-Gruppe, in 55.0% der Patienten der Ipilimumab plus Nivolumab Gruppe und in 27.3% der mit Ipilimumab-behandelten Patienten.

Literatur:

502. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med, 2010. 363(8): p. 711-23.

503. Robert, C., et al., Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med, 2011. 364(26): p. 2517-26.

504. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med, 2015. 373(1): p. 23-34.

505. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med, 2015. 372(4): p. 320-30.

506. Robert, C., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med, 2015. 372(26): p. 2521-32.

3.5.6.5. Monochemotherapie

3.111.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [499, 500, 503, 505, 512, 515, 516, 518-533]	
	Konsensstärke: 95,7%	

3.5.6.6. Polychemotherapie

3.112.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Polychemotherapie als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [534]	
	Konsensstärke: 95,5%	

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2003 wurden 7 randomisierte Studien gefunden, die eine Polychemotherapie mit DTIC verglichen [535]. Untersucht wurde jeweils im Vergleich zu DTIC alleine das Dartmouth-Schema (Dacarbazin, Carmustin,

Cisplatin und Tamoxifen), die Kombination Vindesine und DTIC, die Kombination Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin, die Kombination Detorubicin und DTIC, die Kombination Carmustin und Vincristin, die Kombination Carmustin, Vincristin und DTIC, die Kombination Lomustin, Vincristin und DTIC sowie das BHD-Schema (Carmustin, Hydroxyurea und DTIC). Für das Dartmouth-Schema konnte in einer Studie ein signifikant verbessertes Ansprechen (18,5 % vs. 10,2 %, p = 0,09) gezeigt werden. Jedoch wurde in keiner Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Alle Vergleichsarme waren deutlich toxischer als eine DTIC-Monotherapie [523, 529, 536-540]. Eine Polychemotherapie kann daher nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen werden.

Literatur:

535. Eigentler, T.K., et al., Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*, 2003. 4(12): p. 748-59.

529. Ringborg, U., et al., Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 1989. 6(4): p. 285-9.

536. Carter, R.D., 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). *Cancer Treat Rep*, 1976. 60(5): p. 601-9.

537. Chapman, P.B., et al., Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2745-51.

538. Chiarion Sileni, V., et al., Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res*, 2001. 11(2): p. 189-96.

539. Luikart, S.D., G.T. Kennealey, and J.M. Kirkwood, Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1984. 2(3): p. 164-8.

540. Moon, J.H., 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. *Cancer*, 1975. 35(2): p. 368-71.

3.5.7. Radiotherapie von Fernmetastasen

3.115.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1b	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.	
	De-novo Recherche: [564]	
	Konsensstärke: 100 %	

<p>SIGN, 2017 [26].</p> <p>Ggf. Organisation</p> <p>Cutaneous melanoma</p> <p>SIGN 146</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIGN is a collaborative network of clinicians, other healthcare professionals and patient organisations and is part of Healthcare Improvement Scotland. • SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising healthcare professionals using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. (Teilnehmer der LL-Gruppe transparent dargestellt) • A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Information Officer. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2004–2016. • Each of the selected papers was evaluated by two Evidence and Information Scientists using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence by the guideline development group. • Relevant Key question: In patients with advanced melanoma (unresectable stage IIIC or stage IV) which is the most clinically and cost effective systemic therapy? • Consultation and peer review of the guideline • This guideline was issued in 2017 and will be considered for review in three years. • Col available <p>LoE/ GoR:</p>
--	--

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma

9.2 SURGERY

✓ Metastasectomy should be considered in patients with stage IV disease

Metastasectomy may be an option for patients with distant skin, node and visceral metastases. In subcutaneous metastases prevention of ulceration of superficial lesions is best prevented by resection when the lesions are at a size where skin closure is possible. Surgery of single or localised metastases has been shown to be associated with improved survival.¹⁹⁰ The proportion of patients suitable for metastasectomy ranges from 10% to 25%.¹⁹¹⁻¹⁹³

Literatur:

190 Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer 1997;79(12):2345-53.

191 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000;18(22):3782-93.

192 Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994;115(3):295-302.

193 Wong JH, Skinner KA, Kim KA, Foshag LJ, Morton DL. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 1993;113(4):389-94.

9.3 SYSTEMIC THERAPY

9.3.2 IMMUNOTHERAPIES

R | Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy or ipilimumab/nivolumab combination therapy are recommended for patients with unresectable stage IIIC and IV melanoma.

Several RCTs have demonstrated that novel immunotherapies are effective in improving outcomes in patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma.

A trial comparing ipilimumab to glycoprotein100 (gp100) for second-line therapy found that ipilimumab was associated with improved overall survival (OS) of 10.1 months versus 6.4 months (HR 0.66; p=0.003). 199

Compared to chemotherapy for first-line treatment, nivolumab had a PFS of 5.1 versus 2.2 months, HR 0.43, 95% CI 0.34 to 0.56; one-year OS was 72.9% versus 42.1%, HR 0.42, p<0.001.200

(LoE: 1+)

Ipilimumab has also been compared to nivolumab and pembrolizumab in RCTs.

Pembrolizumab (two-weekly or three-weekly) was associated with an improved six-month PFS of 47.3% (two-weekly) or 46.4% (three-weekly) compared to 26.5% for ipilimumab, HR 0.58; p,0.001; one-year OS was 74.1%, 68.4% or 58.2% respectively HR 0.63; p=0.0005 for two-weekly pembrolizumab, HR 0.69; p=0.0036 for three-weekly pembrolizumab; the response rate was 33.7% versus 32.9% versus 11.9% (p<0.001 for both comparisons).201

The combination of nivolumab and ipilimumab improved outcomes compared to ipilimumab or nivolumab alone (PFS 11.5 months (combination) versus 2.9 months (ipilimumab) versus 6.9 months (nivolumab), HR 0.42; p<0.001). This study also confirmed that the outcomes for nivolumab were significantly improved compared to ipilimumab; PFS 6.9 months versus 2.9 months, HR 0.57 (p<0.00001).191 **(LoE: 1+)**

All of the novel immunotherapy agents are associated with a significant risk of autoimmune toxicity including colitis. Grade 3–4 toxicity rates are generally lower with single agent nivolumab (11.7%) and pembrolizumab (10.1–13.3%), higher with ipilimumab (10–19.9%) and highest with the combination of nivolumab and ipilimumab (55%).199-203 **(LoE: 1+)**

	<p>While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <p>191 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(22):3782-93.</p> <p>199 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2010;363(8):711-23.</p> <p>200 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(4):320-30.</p> <p>201 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;25(372):2521-32.</p> <p>202 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015:1270-1.</p> <p>203 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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. <i>Lancet Oncol</i> 2015;16(4):375-84.</p>
<p>NICE, 2015 [21].</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Melanoma: assessment and management</p> <p>NICE guideline NG14</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><i>Critical Appraisal and Evidence Grading</i></p> <p><i>“Following the literature search one researcher independently scanned the titles and abstracts of every article for each question, and full publications were obtained for any studies considered relevant or where there was insufficient information from the title and abstract to make a decision. When papers were obtained the researcher applied inclusion/exclusion criteria to select appropriate studies, which were then critically appraised. For each question, data were extracted and recorded in evidence tables and an accompanying evidence summary prepared for the GDG (see evidence review). All evidence was considered carefully by the GDG for accuracy and completeness.”</i></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Review Protokoll – Formulierung von Schlüsselfragen – Systematische Literaturrecherche in The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informell) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR spiegelt sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."
- Formulierung der Empfehlungen durch Guideline Development Group (GDG) auf der Basis systematischer klinischer und ggf. ökonomischer Evidenzaufbereitung
- Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

Suchzeitraum: bis Oktober 2014

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Clinical question: What is the most effective surgical treatment for stage III melanoma?

Consider completion lymphadenectomy for people whose sentinel lymph node biopsy shows micro-metastases and give them detailed verbal and written information about the possible advantages and disadvantages, using the table below.

Possible advantages of completion lymphadenectomy	Possible disadvantages of completion lymphadenectomy
Removing the rest of the lymph nodes before cancer develops in them reduces the chance of the cancer returning in the same part of the body.	Lymphoedema (long-term swelling) may develop, and is most likely if the operation is in the groin and least likely in the head and neck.
The operation is less complicated and safer than waiting until cancer develops in the remaining lymph nodes and then removing them.	In 4 out of 5 people, cancer will not develop in the remaining lymph nodes, so there is a chance that the operation will have been done unnecessarily.
People who have had the operation may be able to take part in clinical trials of new treatments to prevent future melanoma. These trials often cannot accept people who have not had this operation.	There is no evidence that people who have this operation live longer than people who do not have it.
	Having any operation can cause complications.

Offer therapeutic lymph node dissection to people with palpable stage IIIB-IIIC melanoma or nodal disease detected by imaging.

Quality of the evidence:

The quality of the evidence for each outcome was considered to be very low as assessed using GRADE.

A specific recommendation for patients with micro-metastases in the sentinel lymph node biopsy was included as the GDG recognised that SLNB is the most sensitive staging procedure for melanoma and is likely to remain important in clinical practice for some time. It was therefore important to make a recommendation about proceeding to completion lymphadenectomy in terms of balancing possible benefit and the morbidity associated with the procedure. Although the quality of the evidence for completion lymphadenectomy after a positive SLNB was very low the GDG agreed that the patient should be made aware of the positive and negative consequences of the surgery and that the decision whether or not to proceed should be made by them.

Clinical question: What is the most effective treatment for in-transit melanoma metastases (for example, surgery, isolated limb infusion, isolated limb perfusion, palliative radiotherapy, cryotherapy, electro-chemotherapy or the laser)?

Refer the care of all people with newly diagnosed or progressive in-transit metastases to the specialist skin cancer multidisciplinary team (SSMDT).

If palliative treatment for in-transit metastases is needed, offer palliative surgery as a first option if surgery is feasible.

If palliative surgery is not feasible for people with in-transit metastases, consider the following options:

- systemic therapy (for more information see recommendations in section 7.3)
- isolated limb infusion
- isolated limb perfusion
- radiotherapy
- electrochemotherapy in line with NICE's interventional procedure guidance on electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma
- CO₂ laser
- a topical agent such as imiquimod^e (see section 5.2).

Quality of the evidence:

The quality of the evidence was assessed as being very low for all reported outcomes using GRADE.

For those patients for whom surgery or systemic treatment was not suitable the GDG were unable to recommend one treatment option above any other because, despite the very low quality evidence available, all treatment options showed some evidence of a positive clinical effect and not to recommend any treatment was not considered to be appropriate. The GDG agreed therefore that there was no evidence to exclude any of

the treatment options, other than those for which there was no evidence at all (amputation and cryotherapy).

As a result of the low quality evidence, all of the recommendations were made on the basis of clinical judgement and expertise.

Stage IV melanoma

Clinical question: How effective is surgery, ablative treatments or stereotactic radiotherapy for people with stage IV melanoma with oligometastatic disease?

Refer the care of people who appear to have oligometastatic melanoma to the specialist skin cancer multidisciplinary team (SSMDT) for recommendations about staging and management.

Consider surgery or other ablative treatments (including stereotactic radiotherapy or radioembolisation) to prevent and control symptoms of oligometastatic stage IV melanoma in consultation with site-specific MDTs (such as an MDT for the brain or for bones).

Quality of the evidence:

The quality of the evidence was assessed using GRADE methodology and appropriate NICE Checklists. Using these methods it was determined that the quality of the evidence for all reported outcomes was very low. All the studies included in the evidence review were retrospective cohort studies and all have a high degree of patient selection bias.

The role of systemic anticancer therapy

Clinical question: What is the effectiveness of systemic anticancer therapy compared with supportive care in the treatment (first and second line) of patients with stage IV metastatic melanoma?

Dacarbazine

Consider dacarbazine^g for people with stage IV metastatic melanoma if immunotherapy or targeted therapy are not suitable.

Do not routinely offer further cytotoxic chemotherapy for stage IV metastatic melanoma to people previously treated with dacarbazine except in the context of a clinical trial.

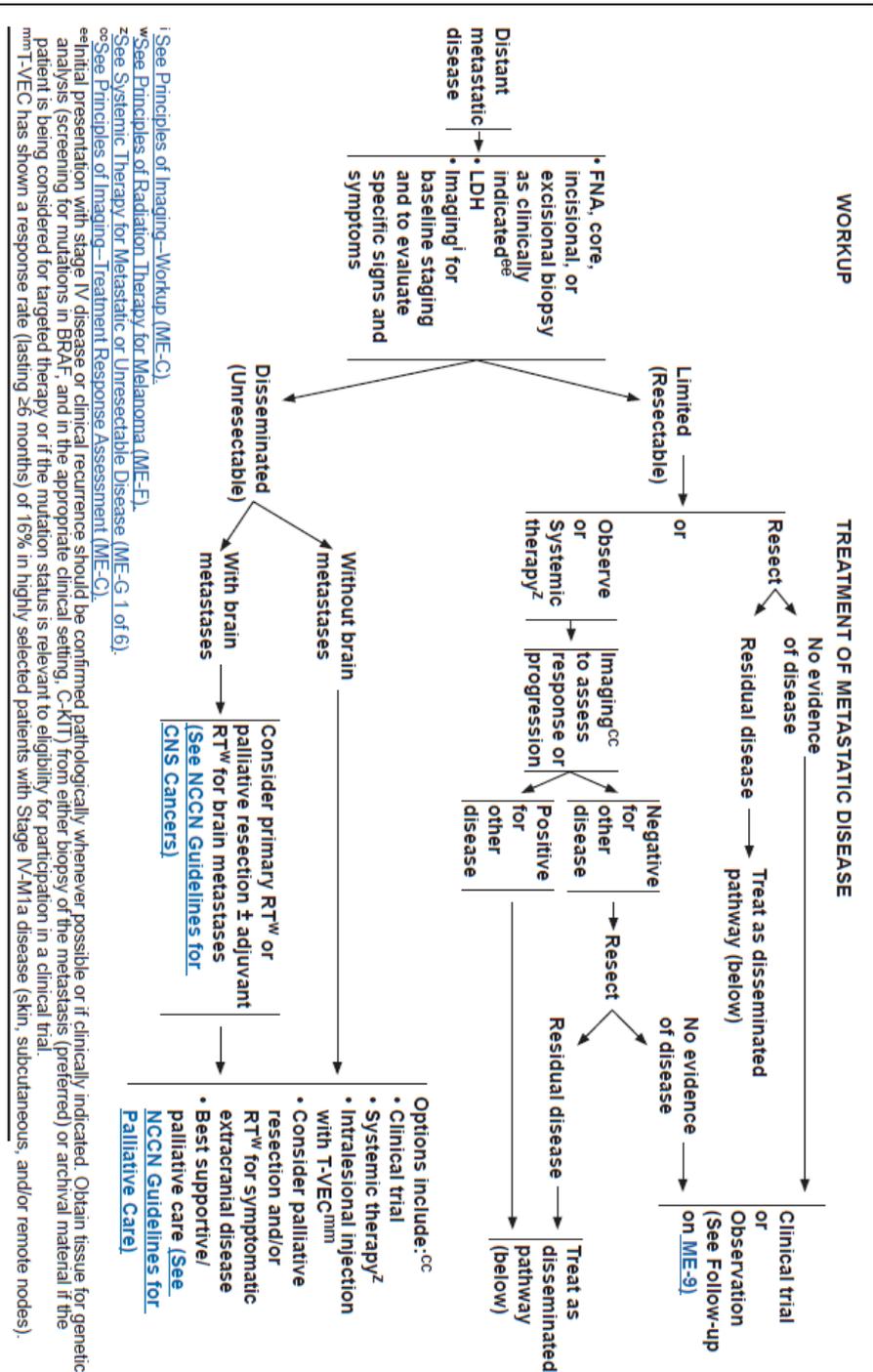
Ipilimumab

For adults, see NICE's technology appraisal guidance on ipilimumab^h for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma and ipilimumab^h for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma.

Quality of the evidence:

The evidence for overall survival was assessed to be of high quality, while the evidence for all other outcomes was either low quality or was not available.

NCCN, 2017[19]. Version 1.2017 November 10, 2016 Melanoma	Fragestellung/Zielsetzung: nicht explizit formuliert
	Methodik: Methodik der LL ist nicht näher beschrieben Jährliches Update Systematische Literaturrecherche, Zeitraum unklar LL kann derzeit kommentiert werden, finale Version noch nicht verfügbar GoR/LoE NCCN Categories of Evidence and Consensus 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. All recommendations are category 2A unless otherwise noted. <i>Kommentar zu LL: Die LL entspricht nicht den methodischen Anforderungen, wurde aber aufgrund des kleinen Evidenzkörpers in die Übersicht aufgenommen.</i>
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise <u>Distant metastatic disease:</u>



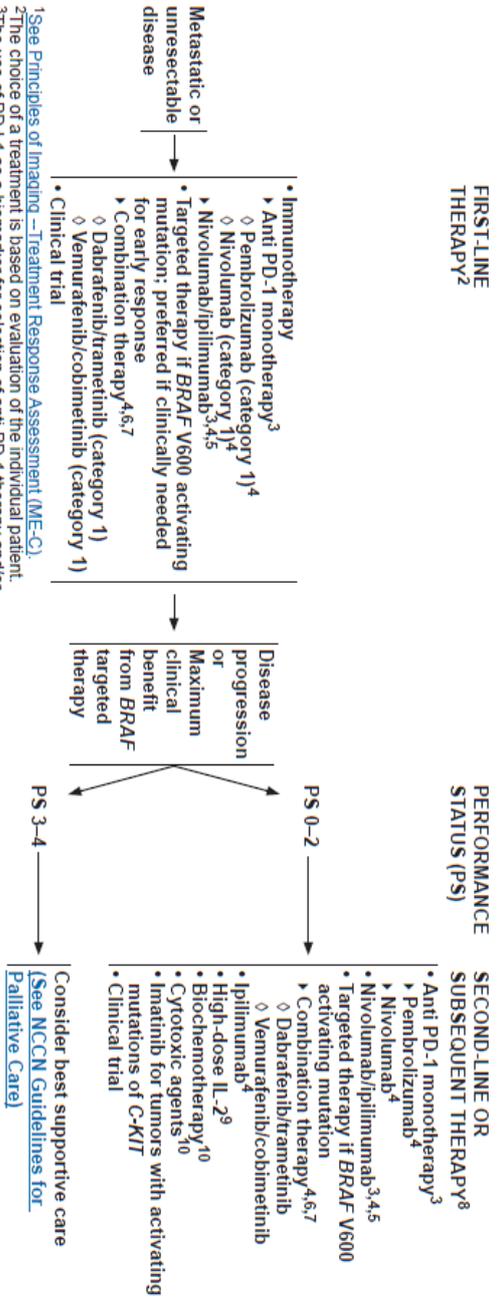
Principle of radiation therapy for Melanoma:

REGIONAL DISEASE²

- Adjuvant treatment in selected patients following resection of clinically appreciable nodes (category 2B)³ if
 - Extranodal tumor extension AND/OR
 - ◊ Parotid: ≥1 involved node, any size of involvement
 - ◊ Cervical: ≥2 involved nodes and/or ≥3 cm tumor within a node
 - ◊ Axillary: ≥2 involved nodes and/or ≥4 cm tumor within a node
 - ◊ Inguinal: ≥3 involved nodes and/or ≥4 cm tumor within a node
- Palliative
 - Unresectable nodal, satellite, or in-transit disease

Systemic Therapy for metastatic or unresectable disease:

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE¹



¹See Principles of Imaging – Treatment Response Assessment (IME-C).
²The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient.
³The use of PD-L1 as a biomarker for selection of anti-PD-1 therapy and/or nivolumab/ipilimumab combination therapy is an emerging research issue with non-uniform application among the NCCN Member Institutions (category 2B).
⁴See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (IME-H).
⁵Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved ORR and PFS 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/ipilimumab versus either nivolumab or ipilimumab monotherapy was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.
⁶In previously untreated patients with unresectable Stage IIIC or Stage IV disease, BRAF/MEK inhibitor combination therapy was associated with improved PFS and response rate, and in preliminary reports improved OS, when compared to BRAF inhibitor monotherapy.
⁷If BRAF/MEK inhibitor combination therapy is contraindicated, BRAF-inhibitor monotherapy with dabrafenib or vemurafenib are recommended options, especially in patients who are not appropriate candidates for checkpoint immunotherapy.
⁸For patients who experience progression of melanoma during or shortly after first-line therapy, consider second-line agents if not used first line and not of same class. For patients who progressed on single-agent checkpoint immunotherapy, nivolumab/ipilimumab combination therapy is a reasonable treatment option. For patients who experience disease control (CR, PR, or SD) and have no residual toxicity, but subsequently experience disease progression/relapse >3 months after treatment discontinuation, re-induction with the same agent or same class of agents may be considered.
⁹High-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.
¹⁰For a list of cytotoxic regimens and biochemotherapy regimens, see [IME-G.2 of 6].

MS-55-MS-58

NCCN Recommendations

Multidisciplinary tumor board consultation is encouraged for patients with stage IV metastatic melanoma. Treatment depends on whether disease is limited (resectable) or disseminated (unresectable) as outlined below.

Resection, if feasible, is recommended for limited metastatic disease. In selected patients with a solitary site of visceral metastatic melanoma, a short period of observation or systemic treatment followed by repeat scans may be appropriate to rule out the possibility that the visceral metastasis is the first of many metastatic sites, and to better select patients for surgical intervention. Following observation or treatment, patients with resectable solitary sites of disease should be reassessed for surgery. If completely resected, patients with no evidence of disease (NED) can be observed or offered adjuvant treatment on clinical trial. There is panel consensus that adjuvant IFN alpha monotherapy outside of a clinical trial is inappropriate for resected stage IV disease. Alternatively, limited metastatic disease can be treated with systemic therapy either in the context of a clinical trial (preferred) or as a standard of care. Residual disease following incomplete resection for limited metastases is treated as described below for disseminated disease.

First-line Systemic Therapy

For first-line therapy of unresectable or metastatic disease, recommended treatment options include checkpoint immunotherapy, BRAF-targeted therapy for patients with *BRAF*-mutated disease, or clinical trial.

Checkpoint immunotherapy options in this setting include anti-PD-1 monotherapy with pembrolizumab (category 2A) or nivolumab (category 1) or nivolumab/ipilimumab combination therapy (category 2A). Checkpoint inhibitors have been shown to be effective regardless of *BRAF* mutation status. The NCCN Panel considers all recommended checkpoint immunotherapy options appropriate for both *BRAF* mutant and *BRAF* wild-type metastatic disease. There is interest in PD-L1 as a

[...]

Second-line or Subsequent Therapy

For patients who progress on first-line therapy or achieve maximum clinical benefit from BRAF-targeted therapy (if *BRAF* mutated), options for second-line therapy depend on ECOG performance status. Patients with poor performance (PS 3-4) should be offered best supportive care. Patients with PS 0-2 have a variety of options depending on their *BRAF* status and treatment history. Based on the positive results from phase III trials supporting the recommended first-line therapies, these checkpoint immunotherapy and BRAF-targeted therapy regimens have been incorporated into the guidelines in the setting of second-line or subsequent therapy for qualifying patients: nivolumab, pembrolizumab, nivolumab/ipilimumab combination, dabrafenib, vemurafenib, dabrafenib/trametinib, or vemurafenib/cobimetinib combination. Due to lack of phase III trial data in patients with previously treated metastatic disease, however, these regimens are category 2A (rather than category 1) recommended options for second-line or subsequent systemic therapy. As described in previous sections, results from phase II or phase IV trials in patients with previously-treated advanced disease support second-line or subsequent systemic therapy for some of these options (eg, vemurafenib, dabrafenib, pembrolizumab).

In addition to the checkpoint immunotherapy regimens recommended for first-line, second-line, and subsequent treatment of metastatic disease, single-agent ipilimumab is an option in patients who have received prior systemic therapy for metastatic disease. This recommendation is based on the results from the pivotal phase III trial (CA184-002) in patients with previously-treated unresectable stage III or stage IV melanoma.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2016 [22].</p> <p>Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma</p> <p>TA 384</p>	<p>Empfehlung: Nivolumab as monotherapy is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.</p> <p>Empfehlung basiert auf Zulassungsstudien: 3 ongoing phase III randomised controlled trials (CheckMate-066, CheckMate-067 and CheckMate-037).</p>
<p>NICE, 2016 [23].</p> <p>Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma</p> <p>TA 400</p>	<p>Empfehlung: Nivolumab in combination with ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults, only when the company provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf den Zulassungsstudien: CheckMate-067 and 069 trials, which compared nivolumab plus ipilimumab with ipilimumab alone (and also nivolumab alone in Checkmate-067)</p>
<p>NICE, 2015 [24].</p> <p>Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab</p> <p>TA 366</p>	<p>Empfehlung: Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma that has not been previously treated with ipilimumab, in adults, only when the company provides pembrolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf Zulassungsstudien KEYNOTE-006 und KEYNOTE-001</p>
<p>NICE, 2015 [25].</p> <p>Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab</p> <p>TA 357</p>	<p>Empfehlung: Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • after the disease has progressed with ipilimumab and, for BRAF V600 mutation-positive disease, a BRAF or MEK inhibitor • and when the company provides pembrolizumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>Empfehlung basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-002</p>
<p>NICE, 2014 [20]</p> <p>Ipilimumab for previously untreated</p>	<p>Empfehlung: 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</p>

<p>advanced (unresectable or metastatic) melanoma</p> <p>TA 319</p>	<p>provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf: There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators specified in the scope (dacarbazine or vemurafenib). The key clinical evidence came from 4 randomised controlled trials (CA184-024, MDX010-08, BREAK-3 and BRIM-3) that were used in an indirect comparison of the effectiveness of ipilimumab 3 mg/kg compared with dacarbazine, vemurafenib or dabrafenib.</p>
---	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw
3	(skin* or cutaneous):ti,ab,kw
4	(neoplasm* or sarcoma* or tumor* or tumour* or cancer*):ti,ab,kw
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees
8	(metastatic* or metastas* or advanced or unresectable* or malignant* or maligne*):ti,ab,kw
9	#7 or #8
10	#6 and #9
11	#10 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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])))
10	((#9) AND ("2012/05/01"[PDAT] : "2017/05/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
7	((((#6) AND ("2012/05/01"[PDAT] : "2017/05/31"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf.
2. **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 5. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAWg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf.
3. **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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf.
4. **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 - Nivolumab vom 7. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf.
5. **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 - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
6. **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 - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2555/2016-04-07_AM-RL-XII_Ipilimumab-nAWG_2013-12-15-D-090-Aufh-Befrist.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2800/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_BAnz.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** 2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 16.05.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 223). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-15_Zweites-Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-35 (Nivolumab (Melanom)); Addendum; Auftrag A16-68 [online]. Köln (GER): IQWiG; 21.11.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 465). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.03.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.10.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27); Addendum; Auftrag A15-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.12.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A16-35. Version [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.09.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33; Addendum; Auftrag A15-56 [online]. Köln (GER): IQWiG; 14.01.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 357). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-56_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-33.pdf.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.11.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A16-37 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 431). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-37_Talimogen-laherparepvec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Vers. 2.0 [online]. Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 07.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Melanoma [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology; Band Version 1.2017). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 07.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 319). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602434841541>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 07.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 02.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 384). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma [online]. 07.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 400). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-82604536041157>.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 11.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 366). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-82602732133573>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 10.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 357). URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-82602673347013>.

26. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Cutaneous melanoma [online]. Edinburgh (GB): SIGN; 01.2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (SIGN; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.