

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-B-126 Ipilimumab

Stand: August 2017

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

Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- Strahlentherapie

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

- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 7. April 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V

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:	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

<u>Systematische Recherche:</u>	4
<u>Indikation:</u>	5
<u>IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</u>	6
<u>Cochrane Reviews/ Systematische Reviews</u>	12
<u>Leitlinien</u>	13
<u>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u>	33
<u>Literatur:</u>	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 05.07.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten 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 41 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Hinweis: Es konnte keine Evidenz direkt für Jugendliche in dem Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die in der Evidenzsynopse aufgenommene Literatur beschränkt sich auf Leitlinien, die Empfehlungen in dieser Indikation ohne explizite Altersbeschränkung geben.

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
Gp100	Glycoprotein 100
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, 2012 [5], G-BA, 2016 [13].</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 vom 2. August 2012</p> <p>Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer am 7. April 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2012 [24]</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 Best-Supportive-Care (BSC). 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 gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2014 [11].</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 vom 6. März 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013 [33]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2016 [7], G-BA, 2016 [14].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p>

<p>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</p> <p>Aufhebung der Befristung am 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [26] und IQWiG, 2015 [27]</p>	<p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin oder Ipilimumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [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 - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [30] und IQWiG, 2016 [29].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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-mutiertem Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2016 [2].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Gemäß Zulassung vom 25. August 2015): Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</p>

<p>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [22] und IQWiG, 2016 [23]</p>	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2016 [10].</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 - Trametinib vom 17. März 2016.</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [32] und IQWiG, 2016 [23]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1.).</p> <p><u>a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2014 [4], G-BA, 2016 [12].</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 (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014</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><u>a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u></p>

<p>Aufhebung der Befristung am 7. April 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [25], IQWiG, 2014 [17] und IQWiG, 2014 [16].</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [1].</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 - Cobimetinib vom 2. Juni 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2016 [20] und IQWiG, 2016 [19]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.11.2015): Cobimetinib (Cotellic®) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2016 [15], G-BA, 2014 [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 - Dabrafenib vom 3. April 2014</p> <p>Aufhebung der Befristung am 16. Juni 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013 [21]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [6].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016): OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei</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 [28] und IQWiG, 2016 [18]</p>	<p>Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>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).</p> <p>[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab oder Pembrolizumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.</p>
<p>G-BA, 2016 [9].</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 [31]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015): 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-mutierten Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab oder Nivolumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</p>

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
--	--

Cochrane Reviews/ Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm Onkologie der AMWF, 2016 [34].</p> <p>S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms</p> <p>Version 2.0</p>	<p>Zielsetzung:</p> <p>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>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 beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener</p>

Empfehlungsgrad (A/B/0).

LoE

Level	Therapie/Prävention, Atiologie/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

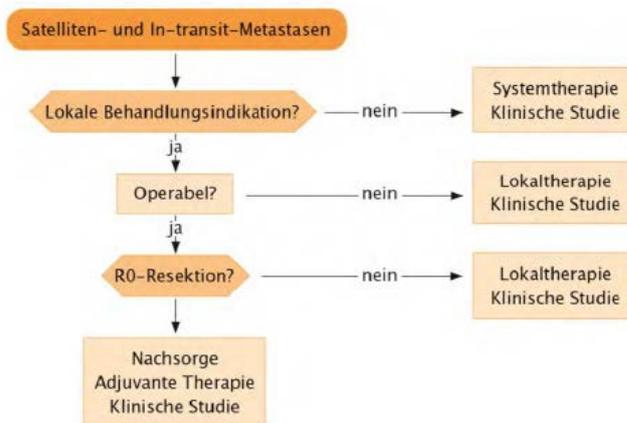
Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1

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	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	
0		
Level of Evidence	De-novo-Recherche: [421-425]	
4		
	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. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

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 %	

3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

3.5.6.2 Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren)

3.108.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpoint-Inhibitor- Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden. Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [495-497]	
	Konsensstärke: 95,2%	

Evidenzbasis: 7 RCTs zu BRAF- oder/und MEK-Inhibition bei Patienten

mit BRAFV600-mutiertem, inoperablem Stadium IIIC oder IV Melanom

3.5.6.3 Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)

3.109.	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	
	Konsensstärke: 100%	

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 Ansprechrate (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

	<p>ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).</p> <p>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]).</p> <p>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.</p> <p>[...] Talimogene Laherparepvec (T-VEC) wurde im Rahmen einer randomisierten Phase III Studie an Patienten mit unreseziertem Melanom im Stadium IIIB bis IV getestet. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 16.3% der T-VEC behandelten Patienten beobachtet gegenüber 2.1% bei Patienten des Kontrollarm, die GM-CSF subkutan erhielten. Auch die Gesamtansprechrates war nach T-VEC Behandlung signifikant besser (26.4% vs. 5.7%). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren nicht signifikant [441].</p> <p><i>2 RCTs zur spezifischen Immuntherapie im metastasierten Stadium:</i> In einer Phase-III-Studie konnte für eine Vakzinierung mit Peptid-gepulsten dendritischen Zellen weder eine Verbesserung des Ansprechens noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin gezeigt werden [512]. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit Hochdosis-IL-2-Therapie mit oder ohne Peptidvakzine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrates und des PFS beobachtet [513]. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nicht beobachtet ($p = 0.06$).</p> <p>Die Kombination von Interferon-alpha mit Dacarbazin oder Temozolomid (Chemoimmuntherapie) wurde in 6 RCTs untersucht [514-518]. In einer älteren Studie von 1991 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der</p>
--	---

Ansprechrate und des Gesamtüberlebens für 30 mit Dacarbazine plus Interferon-alpha behandelte Patienten, allerdings waren in der Kontrollgruppe mehr männliche Patienten mit einer schlechteren Prognose [515]. Alle anderen Studien konnten keinen Überlebensvorteil bei jedoch höherer Toxizität zeigen. Eine Chemoimmuntherapie sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden

Literatur:

441. Andtbacka, R.H., et al., Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol, 2015. 33(25): p. 2780-8.

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.

512. 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(4): p. 563-70.

513. Schwartzentruher, D.J., et al., gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med, 2011. 364(22): p. 2119-27.

514. Danson, S., et al., Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol, 2003. 21(13): p. 2551-7.

515. Falkson, C.I., G. Falkson, and H.C. Falkson, Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol, 1991. 9(8): p. 1403-8.

516. Falkson, C.I., 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. J Clin Oncol, 1998. 16(5): p. 1743-51.

517. Kaufmann, R., et al., Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2005. 23(35): p. 9001-7.

518. Young, A.M., 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(6): p. 458-65.

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	<p>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.</p> <p>Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.</p>	
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 %	

3.5.7.2. Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten

3.116.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	De-novo-Recherche: [566]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.117.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung einer lokalen Tumorkontrolle können im Stadium der Fernmetastasierung Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten, die aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder Lokalisation nicht operabel sind, einer Radiotherapie unterzogen werden.	
Level of Evidence 4	De-novo-Recherche: [94, 424, 427, 567-573]	
	Konsensstärke: 100 %	

SIGN, 2017 [41].

Cutaneous melanoma.
SIGN 146

Fragestellung/Zielsetzung:

This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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. (LL-Gruppenzusammensetzung 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: 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

LoE/ GoR:

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

Empfehlungen

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 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 et al.. 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 et al. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994;115(3):295-302.

193 Wong JH et al.. 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+)**

	<p>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> <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 et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000;18(22):3782-93.</p> <p>199 Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23.</p> <p>200 Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372(4):320-30.</p> <p>201 Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;25(372):2521-32.</p> <p>202 Larkin J , et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015:1270-1.</p> <p>203 Weber JS 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(4):375-84.</p> <p>9.6 Radiotherapy</p> <p>9.6.1 Radiosensitivity</p> <p>There is evidence that melanoma cells in vitro have a spectrum of radio sensitivity and that melanoma should not be considered a uniformly radio resistant disease.²¹⁶ Experimental studies have suggested that atypical, large radiotherapy fraction sizes may be more efficacious than standard treatments but at present there are no randomised trials to support the routine use of large fraction sizes.^{216,217} (LoE 3-4)</p> <p>216. Frankel, T.L., et al., Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? Ann Surg Oncol, 2008. 15(9): p. 2403-11.</p> <p>217. Satzger, I., et al., Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. Am J Surg Pathol, 2007. 31(8): p. 1175-80.</p>
<p>NICE, 2015 [39] .</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Melanoma: assessment and management</p> <p>NICE guideline</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> <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</i></p>

<p>NG14</p>	<p><i>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 <p>Suchzeitraum: bis Oktober 2014</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Clinical question: What is the most effective surgical treatment for stage III melanoma?</p> <p><i>Recommendations</i></p>

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)?

Recommendations

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?

Recommendations

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?

Recommendations

Dabrafenib

For adults, see NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib^f for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive 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.

Vemurafenib

For adults, 'Vemurafenibⁱ is recommended as an option for treating BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme'. [This recommendation is from NICE's technology appraisal guidance on vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant 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.

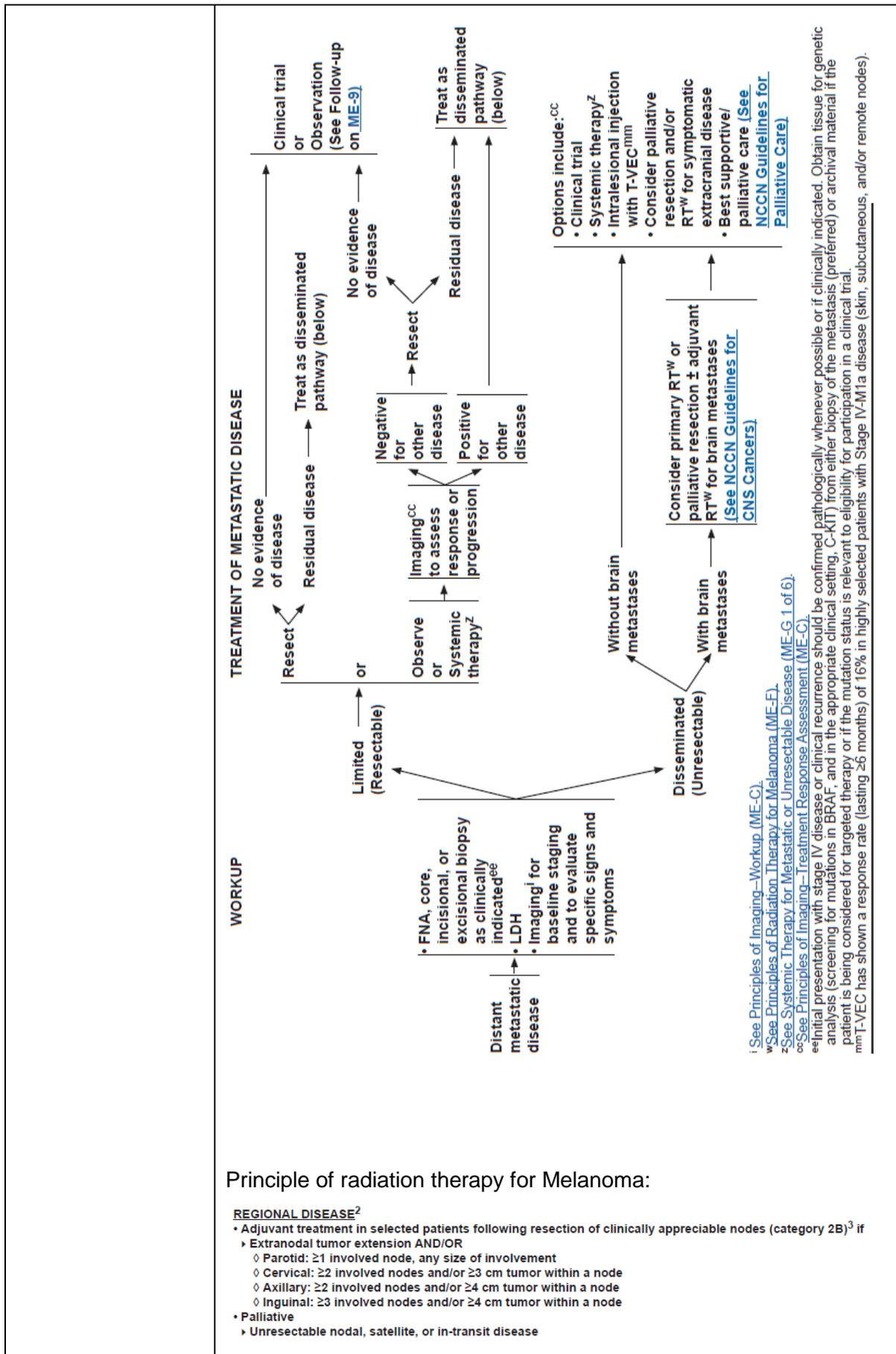
Verweis auf folgende TA-Dokumente:

[NICE-TA 268 \(2012\) zu Ipilimumab \[37\]](#)

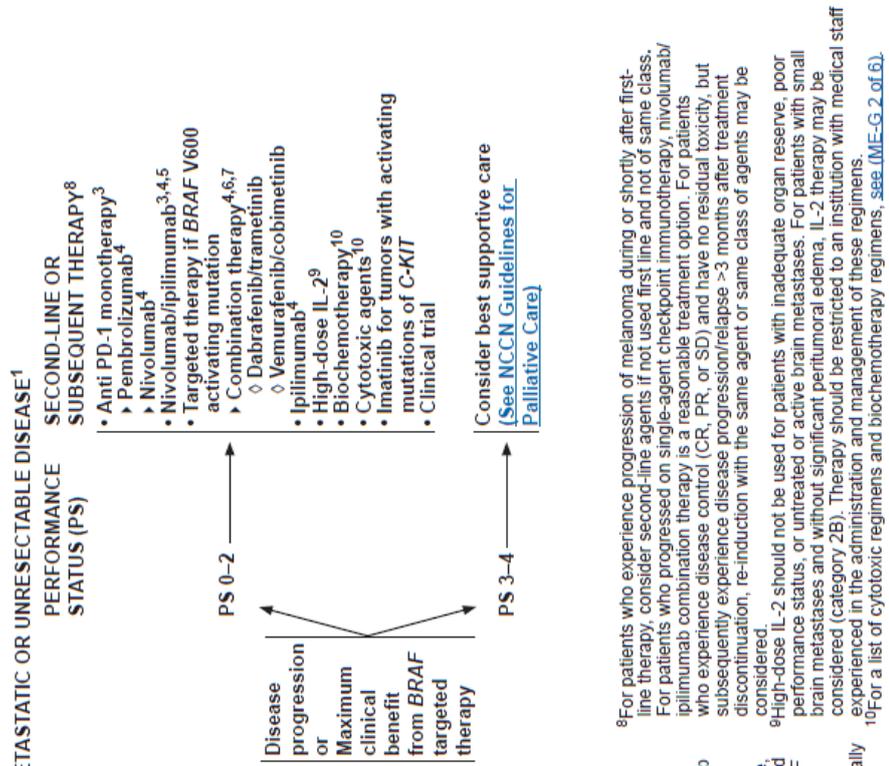
Ipilimumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people who have received prior therapy, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.

Empfehlungsgrundlage: 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

	<p><u>NICE-TA 269 (2012) zu Verumafenib [40].</u> Vemurafenib is recommended as an option for treating BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Empfehlungsgrundlage:</i> BRIM3 Studie</p> <p><u>NICE TA 319 (2014) zu Ipilimumab: [38]</u> 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> <p><i>Empfehlungsgrundlage:</i> 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> <p><u>NICE-TA 321 (2014) zu Dabrafenib [36]:</u> 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.</p> <p><i>Empfehlungsgrundlage:</i> BREAK-3 trial (dabrafenib vs dacarbazine)</p>
<p>NCCN, 2017 [35].</p> <p>Version 1.2017</p> <p>November 10, 2016</p> <p>Melanoma</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: nicht explizit formuliert</p> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodik der LL ist nicht näher beschrieben • Jährliches Update • Systematische Literaturrecherche, Zeitraum unklar • LL kann derzeit kommentiert werden, finale Version noch nicht verfügbar <p>GoR/LoE</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p><i>Kommentar zu LL: Die LL entspricht nicht den methodischen Anforderungen, wurde aber aufgrund des kleinen Evidenzkörpers in die Übersicht aufgenommen.</i></p> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Treatment of metastatic disease:</u></p>



Systemic Therapy for metastatic or unresectable disease:



¹See Principles of Imaging.—Treatment Response Assessment (ME-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 (ME-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.

NOTE: Discussion is being updated to correspond with the newly updated algorithm. Last update 07/2016:

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.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 03.07.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(skin* or cutaneous):ti (Word variations have been searched)
4	(neoplasm* or tumor* or tumour* or sarcoma* or cancer*):ti (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.07.2017

#	Suchfrage
1	"melanoma/therapy"[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	((#2 OR #5)) AND #6
8	(#1 OR #7)
9	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(((((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])))
11	(#9 OR #10)
12	(#8) AND #11

13	(#12) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/03"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.07.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/03"[PDAT])

Literatur:

1. **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 - Cobimetinib vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_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 - Dabrafenib vom 3. April 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_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 - 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.
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 - Ipilimumab vom 2. August 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_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 - 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.
7. **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.

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 - 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.
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 - 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.
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 - Trametinib vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
11. **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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
12. **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.
13. **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 vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2554/2016-04-07_AM-RL-XII_Ipilimumab_2011-08-01-D-014-Aufh-Befrist.pdf.
14. **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.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu einem Antrag zur Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Anlage XII - Beschlüsse über die

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2622/2016-06-16_AM-RL-XII_Dabrafenib_Aufh-Befrist_D-076_BAnz.pdf.
16. **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; 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.
 17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 26.03.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 213). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-11_Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
 18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-35 (Nivolumab (Melanom)); Addendum; Auftrag A16-68 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 465). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.
 19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A13-44; Addendum; Auftrag A16-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf.
 20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib/Trametinib – Addendum zu den Aufträgen A15-39 und A15-40; Addendum; Auftrag A16-05 [online]. Köln (GER): IQWiG; 24.02.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 364). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-05_Dabrafenib-Trametinib_Addendum-zu-den-Auftraegen-A15-39-und-A15-40.pdf.
 24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag

- A12-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 27.04.2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 130). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 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.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27); Addendum; Auftrag A15-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A16-35. Version [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33; Addendum; Auftrag A15-56 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 357). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-56_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-33.pdf.
30. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. **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.
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte;

Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

34. **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; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
35. **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.
36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 321). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-82602481870789>.
37. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 268). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82600558710469>.
38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 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>.
39. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853>.
40. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 269). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-82600560390085>.
41. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma [online]. Edinburgh (GB): SIGN; 2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (SIGN; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.