

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-003 Encorafenib

Stand: März 2018

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

Encorafenib

zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation

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, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

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 § 35a SGB V
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 7. April 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab (Melanom, in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 7. Dezember 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

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

Encorafenib

zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Encorafenib wird in Kombination mit Binimetinib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01XE38 Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
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 metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Talimogen laherparepvec 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
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-003 Encorafenib

Auftrag von:	Abt. AM
bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	21.02.2018

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews.....	10
Systematische Reviews	11
Leitlinien	31
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	46
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	48
Literatur:.....	50
Anhang:.....	57

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.01.2018 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 1156 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 56 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom indiziert.

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

G-BA, 2016 [15]. 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 Vgl. IQWiG, 2016 [39].	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). <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <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.
G-BA, 2016 [12]. 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 G-BA, 2017 [18]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von	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] <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <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.

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf), vom 7. Dezember 2017 Vgl. IQWiG, 2016 [34], IQWiG, 2016 [35] und IQWiG, 2017 [36].	
G-BA, 2016 [8]. 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 Vgl. IQWiG, 2016 [27] und IQWiG, 2016 [26]	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. <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
G-BA, 2016 [16]. 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 Vgl. IQWiG, 2015 [40] und IQWiG, 2016 [30].	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 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 Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit

	nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [14]. 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 Vgl. IQWiG, 2015 [38] und IQWiG, 2016 [37].	Zugelassenes Anwendungsgebiet: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <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 einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab):</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [13]. 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 G-BA, 2016 [21]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines	Zugelassenes Anwendungsgebiet: OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <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.

Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab, vom 15. Dezember 2016 Vgl. IQWiG, 2015 [32] und IQWiG, 2015 [33].	
G-BA, 2016 [9]. 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 Vgl. IQWiG, 2015 [29] und IQWiG, 2016 [30].	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600- Mutation <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2014 [17]. 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 Vgl. IQWiG, 2013 [42] und IQWiG, 2012 [41].	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:</i> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2014 [11] Beschluss des	Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

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 G-BA, 2016 [20]. 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 Vgl. IQWiG, 2014 [31] und IQWiG, 2014 [25] und IQWiG, 2014 [23].	(Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.) <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [10]. 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 G-BA, 2016 [19]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 Vgl. IQWiG, 2013 [28] und IQWiG, 2014 [24].	
--	--

Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Systematische Reviews

CADTH, 2017 [2]. BRAF Targeted Therapy after Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma: A Review of Clinical Effectiveness	1. Fragestellung What is the clinical effectiveness of BRAF targeted therapy in patients with BRAF mutation positive unresectable or metastatic melanoma who have received immunotherapy as their first-line option?
	2. Methodik Population: Patients with BRAF V600 mutation positive, unresectable or metastatic melanoma (stage III or stage IV) Intervention: First-line immunotherapy (e.g., nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) followed by BRAFi therapy (mono or combination with MEK) Komparator: First-line BRAFi therapy (mono or combination with MEK) followed by immunotherapy (e.g., with nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) Endpunkt: Clinical benefits and harms (e.g., response rates, adverse events) Recherche: Ovid Medline, PubMed, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and major international health technology agencies, as well as a focused Internet search. The search was limited to English language documents published between January 1, 2012 and September 19, 2017. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 non-randomized, retrospective cohort studies Qualitätsbewertung der Studien: critically appraised using the Downs and Black checklist. Summary scores were not calculated for the included studies; rather, a review of the strengths and limitations of each included study were described narratively.
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: All three studies identified in this report were low-quality; therefore, findings need to be interpreted with caution. Two of the studies^{16,17} were more favourable to treating with immunotherapy prior to BRAF inhibitor in patients with BRAF mutation positive melanoma. One study¹⁷ concluded that being treated with BRAF after immunotherapy was just as effective as being treated with BRAFi prior to immunotherapy (no statistical difference was found in overall survival and progression-free survival). The first study¹⁷ stated that immunotherapy should be considered first-line if the patient is deemed to

	be an appropriate candidate for immunotherapy. The second study¹⁶ found that median overall survival was significantly longer in patients who completed immunotherapy prior to BRAFi than those who received BRAFi first, but these results should be interpreted with caution. One study¹⁵ reported that the optimal sequencing paradigm has yet to be established. 15. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. J Transl Med [Internet]. 2012 May 28 [cited 2017 Sep 27];10:107. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464706/pdf/1479-5876-10-107.pdf 16. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del VM, Marchetti P, Cappellini GC, et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. Cancer Invest. 2014 May;32(4):144-9. 17. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. Cancer. 2014 Jun 1;120(11):1695-701. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Due to the significant limitations of the included studies, prospective, randomized studies need to be conducted in order to determine the clinical effectiveness of BRAF targeted therapy in patients with BRAF mutation positive unresectable or metastatic melanoma who have received immunotherapy as their first-line option.
CADTH, 2017 [4]. Nivolumab (Opdivo) with Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report	1. Fragestellung To evaluate the safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab for the treatment of naïve adult patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma. 2. Methodik Population: treatment-naïve adult patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status. Intervention: nivolumab in combination with ipilimumab Komparator: single agent pembrolizumab, single agent ipilimumab, single agent nivolumab and for BRAF mutated tumours, vemurafenib-cobimetinib and dabrafenib-trametinib. Endpunkt: OS, PFS, HRQoL, ORR, AE Recherche: Published literature was identified by searching the following bibliographic databases: MEDLINE (1946-2016 December 07) with Epub ahead of print, in-process records & daily updates via Ovid; Embase (1974-2016 December 7) via Ovid; The Cochrane Central Register of Controlled Trials (November 2016) via Ovid; and PubMed. The search is considered up to date as of September 7, 2017. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs (CheckMate 067 (N=945) und CheckMate 069 (N=142)) 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.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien:

- adequate random sequence generation and allocation concealment
- study personnel and patients were blinded to randomization status until patients progressed and discontinued treatment
- CheckMate 067: unplanned interims analysis, may increase type 1 error
- checkMate 069: OS analysis immature

CheckMate 67

OS:

- Treatment with nivolumab plus ipilimumab associated with longer survival as compared to the ipilimumab group (HR: 0.55, 98% CI: 0.42 to 0.72; P < 0.0001).
- no statistical difference between nivolumab plus ipilimumab and nivolumab on overall survival (HR: 0.88, 95% CI, 0.69 to 1.12). These results should be interpreted with caution because median overall survival time had not been reached for nivolumab plus ipilimumab or nivolumab and the trial was not powered for a comparison between nivolumab and nivolumab plus ipilimumab.
- consistent beneficial effect of nivolumab plus ipilimumab as compared to ipilimumab for several subgroups, including by BRAF V600 status

Table 1: Highlights of key outcomes in CheckMate 067

	Nivolumab (N = 316)	Nivolumab + Ipilimumab (N=314)	Ipilimumab (N = 315)
No. patients on treatment, n (%) ^A	313	313	311
No. PFS events (%)	174 (55.1)	151 (48.1)	234 (74.3)
Median PFS, months (95% CI)	6.9 (4.3-9.5)	11.5(8.9-16.7)	2.90 (2.8-3.4)
HR (95% CI; two-sided p-value) ^{AC}	0.74 (0.60 to 0.92) [†]	0.42 (0.31-0.57); P < 0.0001 [‡]	
No. deaths events (%)	142 (44.9)	128 (40.8)	197 (62.5)
Median overall survival months (95% CI)	NR	NR	20.0(17.1, 24.6)
HR (95% CI; two-sided p-value) ^{BD}	0.88 (0.69-1.12) [†]	0.55 (0.42-0.72); P < 0.0001 [‡]	
ORR, n	138	181	60
ORR, % (95% CI) ^{AE}	43.7 (38.1-49.3)	57.6(52.0-63.2)	19.0(14.9-23.8)
TTR, n	316	314	315
Median TTR in months, (range) ^{BF}	2.79 (2.3-32.9)	2.76(1.1-28.8)	2.79 (2.5-17.3)
DOR, n	NR	NR	NR
Median DOR in months (95% CI) ^{AG}	NR	NR	NR

NR: Not reached; PFS = Progression-free survival; HR: Hazard ratio; ORR = Objective response rate; TTR = Time to Response; DOR = Duration of response.

A: Represents the 17-Feb-2015 database lock date for CheckMate 067

B: Represents the 13-Sept-2016 database lock date for CheckMate 067

C: PFS was defined as the time between the date of randomization and the first date of documented progression, as determined by the investigator, or death due to any cause, whichever occurs first.

D: Overall survival was defined as the time between the date of randomization and the date of death due to any cause in all patients

E: Overall response rate was defined as the proportion of patients with the best overall response which is the sum of complete or partial responses.

F: Time to objective response was defined as the time from the date of randomization to the date of the first documented complete or partial response only in patients with confirmed complete or partial response.

PFS:

- Treatment with nivolumab plus ipilimumab was associated with a

prolonged PFS as compared to ipilimumab in patients with advanced melanoma (HR: 0.42; 99.5% CI, 0.31 to 0.57; P < 0.001).

- HR estimate comparing nivolumab plus ipilimumab to nivolumab was 0.74 (95% CI, 0.60 to 0.92).

- consistent effect of nivolumab plus ipilimumab as compared to ipilimumab on the effect of PFS among BRAF mutation-positive (HR: 0.47 [95% CI, 0.32 to 0.68]) and wild-type-carriers (HR: 0.41 [95% CI, 0.32 to 0.53]), median PFS not reached

ORR:

- patients in the nivolumab plus ipilimumab group were more likely to demonstrate an ORR as compared to those in the ipilimumab group (57.6% [95% CI, 52.0 to 63.2] vs. 19.0% [95% CI, 14.9 to 23.8]). The ORR in the nivolumab alone treatment group was 43.7% (95% CI, 38.1 to 49.3).

HRQoL:

- there were no clinically meaningful differences in the EORTC QLQ-C30 global health, functional or symptom scales for patients in the nivolumab, nivolumab plus ipilimumab and ipilimumab treatment groups using a minimally important difference (MID) of ≥ 10 points.

- there were no clinically meaningful differences using the EQ-5D instrument (MID ≥ 0.08) or the EQ-5D VAS instrument (MID ≥ 7 points)

Harms:

- grade 3 to 4 treatment-related serious adverse events (nivolumab plus ipilimumab: 36.7%, ipilimumab: 16.7% and nivolumab: 8.0%).

- a higher proportion of select adverse events occurred in the nivolumab plus ipilimumab group as compared to the ipilimumab and the nivolumab groups. These adverse events included:

- skin (nivolumab plus ipilimumab: 61.3%, ipilimumab: 55.3% and nivolumab: 45.7%),

- gastrointestinal (nivolumab plus ipilimumab: 47.9%, ipilimumab: 37.6% and nivolumab: 22.4% vs.),

- hepatic (nivolumab plus ipilimumab: 32.6%, ipilimumab: 7.4%, nivolumab: 7.7%)

- endocrine (nivolumab plus ipilimumab: 33.2%, ipilimumab: 11.6% and nivolumab: 17.3%).

CheckMate 069:

OS:

- Overall survival was immature at the database lock.

PFS:

- nivolumab plus ipilimumab therapy was associated with a prolonged PFS

as compared to ipilimumab in BRAF wild-type carriers (HR: 0.35; 95% CI, 0.21 to 0.59; P < 0.0001) and all randomized patients (HR: 0.36, 95% CI, 0.22 to 0.56; P < 0.0001).

Table 2: Highlights of key outcomes in CheckMate 069

	BRAF wild-type carriers		All patients	
	Nivolumab + Ipilimumab (N=72)	Ipilimumab (N = 37)	Nivolumab + Ipilimumab (N=95)	Ipilimumab (N = 47)
No. patients on treatment, n (%) ^A	23 (10.9)	11 (5.2)	13(13.7)	6(12.8)
No. PFS events (%)	32 (73)	28 (37)	43(95)	35(47)
Median PFS, months (95% CI)	NR (7.23-NR)	4.44(2.76-5.32)	NR (7.36-NR)	3.02(2.69-5.13)
HR (95% CI; two-sided p-value) ^{AC}	0.36(0.21-0.60); P < 0.0001		0.36(0.22-0.56) ; P = 0.0001	
No. deaths events (%)	24(73)	18(37)	35(95)	22(47)
Median overall survival months (95% CI)	NR	24.8(10.3-NR)	NR	NR (11.9-NR)
HR (95% CI; two-sided p-value) ^{AD}	0.60(0.21-1.11); P = 0.098		0.74 (0.43-1.26) ; P = 0.262	
ORR, n	44	4	56	5
ORR, % (95% CI) ^{BE}	61(49.0-72.0)	11 (3.0-25.0)	59 (48.0-69.0)	11 (3.0-23.0)
TTR, n	72	37	95	47
Median TTR in months, (range) ^{BF}	2.76 (2.3-5.3)	2.66(2.5-2.7)	2.8 (2.3- 5.3)	2.7(2.5-2.7)
DOR, n	NR		NR	
Median DOR in months (95% CI) ^{AG}				

NR: Not reached; PFS = Progression-free survival; HR: Hazard ratio; ORR = Objective response rate; TTR = Time to Response; DOR = Duration of response.
A: Represents the 29-Feb-2016 database lock date for CheckMate 069
B: Represents the 30-Jan-2015 database lock date for CheckMate 069
C: PFS was defined as the time from randomization to the date of the first documented progression as assessed by the investigator per RECIST 1.1 or death due to any cause.
D: Overall survival was defined as the time between randomization to the date of death.
E: Overall response rate was defined as the proportion of patients with the best overall response which is the sum of complete or partial responses.
F: Time to objective response was defined as the time from the date of randomization to the date of the first documented complete or partial response only in patients with confirmed complete or partial response.
G: Duration of response was defined as the time from first documented complete or partial response to the date of first documented tumour progression using RECIST 1.1 or death due to any cause.
Data sources: Postow et al (2015);⁶ Postow et al (2016 AACR)⁷ and Hodi et al (2016)⁷

ORR:

- BRAF wild-type carriers randomized to nivolumab plus ipilimumab had a higher ORR as compared to those treated with ipilimumab (61% [95% CI, 49 to 72] vs. 11% [95% CI, 3 to 25], respectively). and all randomized patients (nivolumab plus ipilimumab: 59% [95% CI, 48 to 69]) vs. ipilimumab: 11% [95% CI, 3 to 23])

Harms:

- Patients in the combination treatment group were more likely to experience a grade 3 to 4 treatment-related adverse event (54.0% vs. 20.0%), a grade 3 to 4 treatment-related serious adverse event (36.0% vs. 9.0%) or treatment-related death (3.0% vs. 0%) as compared to those in the ipilimumab group.

- a higher proportion of select adverse events of interest occurred in the nivolumab plus ipilimumab group as compared to the ipilimumab group, which included: skin (73.4% vs. 63.0%), gastrointestinal (48.9% vs. 34.8%), hepatic (31.9% vs. 8.7%) and endocrine (30.9% vs. 15.2%).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The study results reported to date demonstrate a clinically and statistically significant benefit in overall survival, progression free survival, and objective response rate for nivolumab plus ipilimumab compared with ipilimumab alone. Adverse event profiles were more prevalent among those treated with nivolumab plus ipilimumab than those treated with

	ipilimumab alone but are manageable in the hands of physicians familiar with the use of immunotherapy drugs. The effect of nivolumab plus ipilimumab compared to targeted agents in BRAF mutation-positive carriers is unknown.
Devji T et al., 2017 [6]. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	1. Fragestellung To estimate the relative efficacy and safety of systemic therapies for advanced, treatment-naïve, BRAF-mutated melanoma.
	2. Methodik Population: treatment-naïve adult patients with unresectable lymph node metastasis or distant metastatic melanoma (based on proven efficacy of immunotherapy in melanoma regardless of BRAF mutation status, immunotherapy studies in BRAF mixed or BRAF wild-type population were included). Intervention: either targeted (BRAF or MEK) or an immune checkpoint (CTLA-4 or PD-1) inhibitor therapy Komparator: k.A. Endpunkt: OS, PFS, objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) Recherche: MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Registry of Controlled Trials until April 29, 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 RCTs, 6662 patients Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: overall risk of bias was low (siehe Anhang) - OS (13 trials, 5361 patients): - BRAF/MEK and PD-1 associated with improved OS benefit compared with all other treatments except CTLA-4/GM-CSF - no significant difference in OS between BRAF/MEK and PD-1 (HR, 1,02; 95% CrI: 0,72-1,45)

Figure. Pooled Estimates for All Possible Treatment Effects for Each Outcome

A Overall survival

BRAF									
0.69 (0.59-0.82)	BRAF/MEK								
1.22 (0.94-1.58)	1.76 (1.29-2.40)	CTLA-4							
0.99 (0.75-1.32)	1.43 (1.03-2.00)	0.81 (0.64-1.05)	CTLA-4/CHEMO						
0.90 (0.50-1.64)	1.31 (0.70-2.43)	0.74 (0.44-1.26)	0.91 (0.51-1.64)	CTLA-4/GM-CSF					
1.94 (1.29-2.92)	2.81 (1.80-4.37)	1.59 (1.08-2.34)	1.96 (1.31-2.92)	2.15 (1.12-4.13)	MEK				
1.47 (0.96-2.26)	2.12 (1.33-3.36)	1.20 (0.80-1.80)	1.47 (0.97-2.26)	1.62 (0.83-3.15)	0.75 (0.45-1.27)	MEK/CHEMO			
0.71 (0.52-0.96)	1.02 (0.72-1.45)	0.58 (0.47-0.71)	0.71 (0.53-0.96)	0.78 (0.44-1.38)	0.36 (0.24-0.55)	0.48 (0.31-0.75)	PD-1		
1.44 (1.17-1.77)	2.08 (1.59-2.71)	1.18 (1.01-1.38)	1.45 (1.19-1.76)	1.59 (0.92-2.76)	0.74 (0.52-1.06)	0.98 (0.68-1.42)	2.04 (1.62-2.57)	CHEMO	

- PFS (14 trials, 6738 patients):
 - advantage of BRAF/MEK compared with all other treatment strategies (Übersicht siehe Anhang)
- ORR (13 trials, 5580 patients):
 - BRAF/MEK was associated with a higher ORR compared compared with BRAF alone (OR (95 % CrI) = 2,00 (1,64; 2,45))
 - BRAF/MEK & BRAF advantage compared with all other treatments (BRAF/MEK vs PD-1/CTLA-4 OR (95 % CrI) = 0,26 (0,14; 0,48)) (Übersicht siehe Anhang)
- SAE (8 trials, 4395 patients):
 - range: 38,4 % for chemotherapy to 68,7% for CTLA-4/PD-1
 - no significant difference between chemotherapy and PD-1 (OR (95 % CrI) = 1,00 (0,74; 1,34))
 - among immunotherapy: CTLA-4/PD-1 higher risk of SAE compared with CTLA-4 (OR (95 % CrI) =1,63 (1,19;2,26)) and PD-1 (OR (95 % CrI) =2,99 (2,18; 4,12))
 - BRAF/MEK associated with lower risk of SAE than BRAF (OR (95 % CrI) =0,84 (0,66; 1,06)) (Übersicht siehe Anhang)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- regarding BRAF Status:
 - limiting analysis to BRAF mutation positive would not allow network meta-analysis, because there would be no common reference trial linking targeted and immunotherapies in the network;
 - BRAF mutation status uncertain as prognostic indicator: if negative prognostic indicator, then indirect comparisons would be biased.

	- limitations: - sparse networks for all outcomes -> imprecise estimates - most direct comparisons based on a single trial - $\frac{3}{4}$ of all treatment comparisons from indirect evidence alone - publication bias could not be assessed OS is best with either PD-1 or combined BRAF/MEK inhibition. The favorable safety profile of PD-1 inhibitors supports using this treatment option as first line therapy in circumstances where rapid response is not a priority.
Chen P et al., 2017 [5]. Therapeutic efficacy and safety of combined BRAF and MEK inhibition in patients with malignant melanoma: a meta-analysis Vgl. auch Kim S et al., 2017 [43].	1. Fragestellung The objective of this study was to conduct a meta-analysis of randomized controlled trials to compare the efficacy and adverse events risk between monotherapy and combination therapy. 2. Methodik Population: patients with melanoma or metastatic melanoma Intervention: combined use of BRAF and MEK inhibitors Komparator: single-agent BRAF inhibitor Endpunkt: overall response rate (ORR), PFS, and OS, as well as adverse events Recherche: The PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases were searched for articles published from January 2000 to January 2017 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien, (davon 6 RCT), 2664 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: A modified Jadad scale was used to assess the quality of the included randomized studies. The scores of high-quality studies ranged from 4 to 8, whereas that of low-quality studies from 0 to 3. For non-randomized studies, the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was used. Each study was graded as either of low quality (0–5) or high quality (6–9). 3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Mean score was 4.25 (range, 3–6), which indicates that the overall quality of the study was fair. Wirksamkeit: • combination therapy significantly improved the ORR in comparison to monotherapy (RR: 1.34 [95% CI: 1.24–1.45], $P < 0.00001$, $I^2 = 13\%$, 4 trials) • PFS in combination therapy was significantly longer than that in

monotherapy (HR: 0.58 [95% CI: 0.52–0.64], $P < 0.00001$, $I^2 = 20\%$, 6 trials)

- combination therapy was associated with a significant enhancement of OS compared to monotherapy (HR: 0.70 [95% CI: 0.62–0.80], $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$, 6 trials)

Unerwünschte Ereignisse:

Table 2 RR of adverse events between combined targeted therapy and monotherapy

Subgroup	Control		Analysis number	All-grade RR	95% CI	P-value
	Combined therapy	Monotherapy				
Pyrexia						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	2.00	1.40–2.84	0.0001
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	2.22	1.76–2.81	<0.00001
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.17	0.85–1.61	0.32
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	2.51	2.00–3.15	<0.00001
Nausea						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.41	1.03–1.94	0.03
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	1.64	1.03–2.62	0.04
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.63	1.24–2.15	0.0004
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.03	0.84–1.26	0.77
Diarrhea						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.50	1.08–2.06	0.01
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	527	475	11, 16	1.44	0.76–2.71	0.26
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	2.02	1.61–2.54	<0.0001
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.23	1.01–1.50	0.04
Vomiting						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.87	1.52–2.31	<0.0001
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	1.94	1.28–2.94	0.002
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.75	1.16–2.65	0.008
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.90	1.41–2.56	<0.0001
Arthralgia						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	0.71	0.50–1.02	0.06
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	527	475	11, 16	0.85	0.57–1.26	0.17
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	0.81	0.64–1.03	0.08
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	0.47	0.38–0.58	<0.0001

Abbreviations: RR, relative risk; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The small number of trials and low quality of most of the work could make the conclusion less convincing;

Publication bias could not be completely excluded based on funnel plot

In summary, this study shows that combined therapy of BRAF and MEK inhibitors may moderately improve the overall response, PFS, and OS, although it may increase the incidence of some adverse events.

5. *Anmerkung FBmed: In Studienübersicht und Anzahl der Studien wurde auch eine Studie an Patienten mit Kolorektalem Karzinom eingeschlossen. Diese wurde in keine der Metaanalysen miteinbezogen. Vermutlich liegt die Anzahl der eingeschlossenen Studien damit bei 7.*

Abdel-Rahman O et al., 2016 [1].
Doublet

1. Fragestellung

We executed a comparative systematic review and meta-analysis of the efficacy and toxicity of doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibitor in the management of BRAF-mutant advanced melanoma.

BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced	2. Methodik Population: adult patients with BRAF-mutant advanced malignant melanoma. Intervention: Doublet BRAF/MEK inhibition Komparator: single-agent BRAF inhibition Endpunkte: PFS, OS, ORR, and toxicities Suchzeitraum: 01/1966-03/2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/ 1775 Qualitätsbewertung der Studien: Quality of the included studies was assessed by using Jadad scale and publication bias was assessed using funnel plots. 3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung der Einzelstudien: • Robert et al. 2015: Trametinib/dabrafenib combination vs. Vemurafenib, Jadad Score: 3 (open-label) • Long et al. 2014: Trametinib/dabrafenib combination vs. dabrafenib + placebo, Jadad Score 5 • Flaherty et al 2012: Trametinib/dabrafenib combination vs. dabrafenib mono, Jadad Score: 3 (open label) • Larkin et al 2014: Cobimetinib/vemurafenib combination vs. vemurafenib + placebo, Jadad Score: 4 (blinding method not described) <u>Efficacy outcomes: doublet regimens versus BRAF-inhibitor monotherapy</u> • Siehe Anhang: forest plots zu Wirksamkeitsendpunkten • OR for ORR was 1.35 [95 % CI (1.16, 1.58); P = 0.0002] • HR for PFS was 0.56 [95 % CI (0.49, 0.64); P<0.00001] • HR for OS was 0.70 [95 % CI (0.58, 0.84); P = 0.0001] • combination strategy is associated with a statistically significant enhancement in ORR, PFS and OS • However, it has to be noted that OS meta-analysis derives from just two trials (as OS was reported in only two studies). <u>Toxicities doublet regimens versus BRAF-inhibitor monotherapy:</u> • The RR of all grade diarrhea was 1.30 [95 % CI (1.30, 1.49); P = 0.0002]; while for high grade diarrhea it was 5.50 [95 % CI (1.92, 15.74); P = 0.001] • The RR of all grade hypertension was 1.22 [95 % CI (0.99, 1.52); P = 0.07]; while for high grade hypertension it was 0.78 [95 % CI (0.33, 1.82); P = 0.56] • The RR of all grade decreased ejection fraction was 4.63 [95 % CI (2.56, 8.37); P =<0.00001] • doublet regimens are associated with a significantly higher RR for all
--	---

	grade diarrhea, decreased ejection fraction, acneiform dermatitis and pyrexia as well as higher RR for high grade diarrhea. Paradoxically, BRAF-inhibitor monotherapy is associated with a higher RR for cutaneous SCC compared to doublet regimens. • The RR of all grade hypertension is, however, on the margin of significance and may need further assessment. Quellen: 6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30–9. 16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877–88. 17. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012;367(18):1694–703. 18. Larkin J, Ascierto PA, Dre’no B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867–76. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our meta-analysis has demonstrated that combination of MEK/BRAF inhibitors is associated with higher ORR, PFS and OS. However, this comes at the expense of a higher risk of selected toxicities.
CADTH, 2016 [3]. Pan-Canadian Oncology Drug Review Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report: Nivolumab	1. Fragestellung The purpose of this review is to evaluate the safety and efficacy of nivolumab for the treatment of adult patients with: • Previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status. • Previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status. 2. Methodik Population: (patients with) stage III or IV melanoma Intervention: Nivolumab monotherapy Komparator. k.A. Endpunkt: OS, PFS, QoL, Response Rate, Duration of response, Adverse Events, Withdrawal due to adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis Juli/August 2015 in Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed und zusätzliche „graue Literatur“ Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs (davon CheckMate 066 nicht relevant, da ohne BRAF Mutation)

	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
	3. Ergebnisdarstellung CheckMate 067: Therapienaive Patienten: <u>Qualitätsbewertung:</u> CheckMate 067 is still not yet completed; estimated study completion date is October 2017. • 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 <u>Efficacy endpoints:</u> <i>Overall study population:</i> 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. <i>BRAF-mutation positive population:</i> In patients with BRAF mutation-positive disease, <u>no statistically significant difference was demonstrated (HR 0.77, 95% CI 0.54 to 1.09 in favour of nivolumab)</u>. However, while patients were stratified by BRAF mutation status at randomization, the subgroup analysis of patients with BRAF mutation-positive disease may not have been adequately powered to detect a difference in effect. <u>Toxicity:</u> 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

Qualitätsbewertung:

- Overall, the risk of bias was moderate.
- Randomization, allocation concealment: block randomization
- Blinding: open-label
- Attrition: primary reason for drop out was disease progression, risk of bias for efficacy outcomes low, risk of bias with respect to harms outcomes moderate high due to high proportion of untreated patients in the ICC arm
- Selective reporting: no

CheckMate 037 was an open-label phase 3 RCT: patients with BRAF V600 mutation-positive disease must have had disease progression after treatment with anti-CTLA-4 and a BRAF inhibitor: nivolumab vs. ICC investigator's choice of chemotherapy (dacarbazine alone or paclitaxel plus carboplatin)

Efficacy

Table 2.4 CheckMate 037 - Summary of Key Outcomes (Second-line and Later Setting) ^{††}		
All randomized patients (N=405)	Nivolumab (n=272)	ICC (n=133)
Median OS (interim analysis) months (95%CI)	15.5 (12.39-NA)	13.7 (11.5-NA)
6 months OS rate (%) no. at risk	76.7% 207	78.6% 99
Hazard ratio (95%CI),p=NR	0.93 (0.68-1.26)	
1 year OS rate* (%) no. at risk	58.9% 98	52.1% 40
Objective response n (%)	69 (25.4%)	11 (8.3%)
Odds Ratio (95%CI),p=NA	NA	
ORR Population [†] (N=182)	Nivolumab (n=122)	ICC (n=60)
Median PFS [‡] (descriptive analysis) months (95%CI) p=NR	4.7 (2.3-6.5)	4.2 (2.1-6.3)
Hazard ratio (95%CI), p=NR (99.99%CI), p=NR	0.74(0.47-1.16) 0.82(0.32-2.05)	
CI = confidence interval; ICC = investigator's choice of chemotherapy; NA = not applicable; NR= not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival. *estimated from published Kaplan-Meier plot of overall survival †all randomized subjects to either treatment group with at least 6 months of follow-up at the time of the objective response rate analysis ‡data not mature		

Harms

In CheckMate 037, less frequent grade 3 or 4 treatment-related adverse events were reported within 30 days of the last dose of study drug for patients who received nivolumab (9.0%) compared with those who received ICC (31.4%). Increased lipase and alanine aminotransferase, fatigue, and anemia were the most commonly reported grade 3 or 4 treatment-related adverse events for patients who received nivolumab (<2%). Neutropenia, thrombocytopenia, and anemia were the most commonly reported grade 3 or 4 treatment-related adverse events for patients who received ICC (13.7%,

	5.9%, and 4.9%, respectively). A total of 2.6% of patients treated with nivolumab withdrew due to the study drug toxicity compared with 6.9% of patients treated with ICC. No deaths were attributed to study drug toxicity in either treatment arm. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren the Clinical Guidance Panel concluded that there is an <u>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</u>, 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 The Clinical Guidance Panel concluded that there is a <u>net overall clinical benefit to nivolumab monotherapy in the treatment of patients with unresectable stage III or IV melanoma that was previously treated with ipilimumab</u> compared with chemotherapy. This conclusion is based on one randomized controlled trial that demonstrated a difference in response rates in favour of nivolumab monotherapy compared with chemotherapy in patients with advanced melanoma that was previously treated with ipilimumab and on the unmet clinical need and significant burden of this illness on patients.
Greenhalgh J et al., 2016 [22]. Trametinib in combination with dabrafenib for treating advanced (unresectable or metastatic) BRAF V600 mutation-positive melanoma [ID661]: A Single Technology Appraisal	1. Fragestellung The remit of the Evidence Review Group (ERG) is to comment on the clinical and cost effectiveness evidence submitted to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process. Clinical and economic evidence has been submitted to NICE by Novartis Pharmaceuticals UK Ltd in support of the use of trametinib (Mekinist®) combined with dabrafenib (Tafinlar®) for the treatment of patients with advanced (unresectable or metastatic) BRAF V600 mutation-positive melanoma. 2. Methodik Population: adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation Intervention: trametinib in combination with dabrafenib Komparator: dabrafenib and vemurafenib Endpunkt: OS, PFS, ORR, HRQoL, AEs Recherche: Medline (via embase.com), Embase, Medline in process (via PubMed) and CENTRAL (via the Cochrane Library). The searches were run from inception to 13 July 2015. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs, (423 patients (COMBI-d), 704 patients (COMBI-v))

Qualitätsbewertung der Studien: risk of bias assessment of the included trials using criteria recommended by the Centre for Reviews and Dissemination at the University of York.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien:

COMBI-d trial: well-designed, robust and allowed results to be generated for clinically relevant endpoints.

COMBI-v trial: good quality. However, open-label trial, did not include a blinded independent review of the important secondary radiological outcomes (PFS and ORR). This suggests that results from the COMBI-v trial may be subject to bias. The ERG also notes that the COMBI-v trial was stopped early for benefit; however, since only 6% of the patients in the vemurafenib arm crossed over to treatment with trametinib+dabrafenib, the ERG does not consider the early stopping to be a cause for concern.

Risk of bias criteria	COMBI-d	ERG comment	COMBI-v	ERG comment
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Agree	Yes	Agree
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Agree	Treatment allocation was not concealed as this was an open-label study	At the time of randomisation, treatment allocation was concealed. However, the trial was an open-label study, so patients were soon informed of their allocation
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Agree	Yes	Agree
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Agree	No	Agree
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	Agree	No	Agree
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	Agree	No	Agree
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? Was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Agree	Yes	Agree

- COMBI-d trial: compared to treatment with dabrafenib, trametinib+dabrafenib statistically significantly improves OS (HR (95% CI)= 0.71 (0.55 to 0.92)), PFS (HR (95% CI)= 0.67 (0.53 to 0.84)) and ORR. Incidence of grade 3 or 4 AEs was slightly lower for patients receiving trametinib+dabrafenib than for patients receiving dabrafenib+placebo (45% versus 50%)

- COMBI-v trial: compared to treatment with vemurafenib, trametinib+dabrafenib statistically significantly improves OS (HR (95% CI)=0.66 (0.53 to 0.81)), PFS (HR (95% CI)=0.61 (0.51 to 0.73)) and ORR; incidence of grade 3 or 4 AEs was slightly lower for patients

	receiving the combination treatment than it was for patients receiving vemurafenib monotherapy (57% versus 66%). In addition, patients treated with trametinib+dabrafenib experienced substantially fewer new skin cancers compared with patients treated with a BRAF inhibitor. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Results from the COMBI-d trial demonstrate that compared to treatment with dabrafenib, trametinib+dabrafenib statistically significantly improves OS, PFS and ORR. Results from the COMBI-v trial also demonstrate that compared to treatment with vemurafenib, trametinib+dabrafenib statistically significantly improves OS, PFS and ORR. The ERG agrees with the company that trametinib+dabrafenib appears to be clinically effective when compared with dabrafenib+placebo and when compared with vemurafenib. - The clinical evidence presented in the CS is derived from two key trials that recruited only patients with untreated disease. Therefore, there is no clinical evidence in the CS to support the use of trametinib+dabrafenib in patients who have received prior treatment for their advanced disease.
Yun S et al., 2016 [56]. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials	1. Fragestellung We reviewed randomized trials and performed a meta- analysis to determine the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in comparison with conventional regimens. 2. Methodik Population: patients with unresectable metastatic cutaneous melanoma Intervention: immune check point inhibitors (ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab [previously known as lambrolizumab]) Komparator: chemotherapy or vaccination (dacarbazine, carboplatin, temozolomide, paclitaxel, or gp100) Endpunkt: 6-month PFS, ORR, 1- year OS rate, grade 3/4 immune-related adverse events rate. Recherche: Relevant studies were identified by searching PubMed, EMBASE, and Cochrane database of systematic review up to Sep 2015. A bibliography of identified articles and additional literatures from relevant references were further investigated manually to identify any relevant studies. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 3196 patients Qualitätsbewertung der Studien: bias risk assessment using the Cochrane Collaboration tool

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien (Ausführliche Darstellung im Anhang):

- Four trials were double- blinded, two were open- label studies.
- Random sequence generation and allocation concealment: adequate in all studies
- baseline demographic characteristics were balanced in all trials

Immune check point inhibitors were associated with

- higher 6- month PFS rate of 28.5% versus 17.7% (RR: 0.84, 95%

CI: 0.76–0.93, $P = 0.0004$, $I^2 = 85\%$),

- 1- year OS rate of 51.2% versus 38.8% (RR: 0.72, 95% CI: 0.59–0.88, $P = 0.001$, $I^2 = 84\%$),

- higher ORR of 29.6% versus 17.7% (RR: 0.85, 95% CI: 0.76–0.95, $P = 0.005$, $I^2 = 89\%$)

- Grade 3/4 immune- related adverse events were more frequently associated with immune check point inhibitors at 13.7% versus 2.4% (RR: 6.74, 95% CI: 4.65–9.75, $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$)

- heterogeneity largely attributable to the experimental agent used (anti-CTLA- 4 vs. anti- PD- 1)

- Both anti- CTLA- 4 and anti- PD- 1 inhibitor treatments were associated with higher PFS rates when each treatment was compared to control, however, with a significant subgroup difference favoring nivolumab or pembrolizumab over ipilimumab or tremelimumab treatments (RR: 0.92 vs. 0.74, $P < 0.00001$)

Table 2. Subgroup analysis of PFS rate from available data.

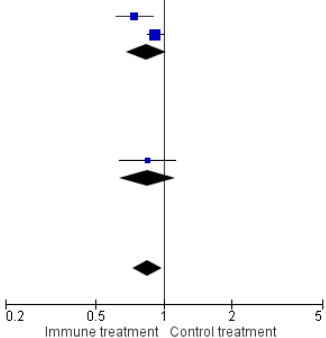
Subgroup					Heterogeneity within subgroup	
Criteria	Characteristics	No. of Studies	RR (95% CI) [‡]	Weight (%)	I^2 (%)	P value
Experimental drug	Anti-CTLA-4	3	0.92 (0.88, 0.97)	54.7	31	0.24
	Anti-PD-1	3	0.74 (0.69, 0.80)	45.3	0	0.52
	Subgroup difference	$P < 0.00001^*$				
Ipilimumab naïve versus refractory disease [†]	Ipilimumab naïve	1	0.70 (0.62, 0.79)	33.5	NA	NA
	Ipilimumab refractory	2	0.77 (0.70, 0.83)	66.5	0	0.52
	Subgroup difference	$P = 0.27$				

[†]Studies with nivolumab or pembrolizumab were used for the subgroup analyses.

*Statistically significant.

CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4; PD-1, programmed cell death-1; RR, risk ratio.

ORR: BRAF wild type vs. mutant

Study or Subgroup	Immune treatment		Control treatment		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
6.3.1 BRAF WT									
4. Weber 2015	62	94	32	36	30.8%	0.74 [0.62, 0.89]			
6. Robert 2015	156	194	181	207	50.6%	0.92 [0.84, 1.00]			
Subtotal (95% CI)		288		243	81.4%	0.84 [0.68, 1.03]			
Total events	218		213						
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 4.23, df = 1 (P = 0.04); I ² = 76%									
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)									
6.3.2 BRAF mutant									
4. Weber 2015	20	26	10	11	18.6%	0.85 [0.64, 1.12]			
Subtotal (95% CI)		26		11	18.6%	0.85 [0.64, 1.12]			
Total events	20		10						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.24)									
Total (95% CI)		314		254	100.0%	0.85 [0.73, 0.98]			
Total events	238		223						
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 4.31, df = 2 (P = 0.12); I ² = 54%									
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)									
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.97), I ² = 0%									
									
0.2 0.5 1 2 5									
Immune treatment Control treatment									
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren									
In a meta- analysis of randomized controlled trials with unresectable cutaneous metastatic melanoma patients, agents targeting immune checkpoints were associated with better PFS, OS, and ORR compared to conventional treatments. Subgroup analyses showed that survival benefit was significantly higher with anti- PD- 1 treatment regardless of previous response to ipilimumab treatment, suggesting that nivolumab or pembrolizumab is a better choice as the first- line treatment.									
Fleeman N et al., 2014 [7]. Dabrafenib for treating advance unresectable or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma (ID605): A Single Technology Appraisal	1. Fragestellung The remit of the Evidence Review Group (ERG) is to comment on the clinical and cost effectiveness evidence submitted to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process. In Europe, dabrafenib is licensed ‘for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF _{V600} mutation.’								
	2. Methodik Population: patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF _{V600} mutation Intervention: Dabrafenib Komparator: For people with previously untreated melanoma: Dacarbazine (or temozolomide for people whose melanoma has metastasised to the brain). Vemurafenib For people with previously treated melanoma: Dacarbazine (or temozolomide for people whose melanoma has metastasised to the brain), Ipilimumab, Vemurafenib Endpunkte: • Progression-free survival • Overall survival • Response rate • Adverse effects of treatment • Health-related quality of life								

	Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1980 onwards and In process and other non-indexed citations), EMBASE (1980 onwards) and the Cochrane Library (1980 onwards) were searched on 22 October 2012. These searches were updated in October 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Qualitätsbewertung der Studien: descriptive critical appraisal of all the included studies was conducted using comprehensive assessment criteria based on the recommendations in the NICE STA guidelines
	3. Ergebnisdarstellung (ökonomische Einschätzung nicht dargestellt) <u>Qualitätsbewertung:</u> BREAK-3 trial: • Randomization: yes • Treatment allocation not concealed • Similarity of groups at baseline: yes • Blinding: no (open-label) • Unexpected imbalances in drop-out: no • ITT: appropriate <u>Efficacy endpoints:</u> BREAK-3, a phase III randomised controlled trial (RCT) which compares dabrafenib to dacarbazine in treatment-naïve patients with BRAF_{V600E} mutation-positive metastatic melanoma. Compared with dacarbazine, a statistically significant improvement in PFS (6.9 vs 2.7 months) but not OS (18.2 vs 15.6 months) was reported; however, OS data are not yet fully mature and a large proportion of patients (57%) crossed over from the control arm to receive dabrafenib on disease progression. Supporting evidence for the outcomes of interest is presented from four additional studies, two RCTs (BRF113220 and Combi-d) and two non-RCTs (BREAK-2 and BREAK-MB). These include patients who were previously pre-treated with chemotherapy (BRF113220: 11%; BREAK-2: 80%) and cohorts of patients with brain metastases (BREAK-MB, 48% of patients previously pre-treated for brain metastases). Estimates of PFS and OS varied across the studies, ranging from 3.8 months to 8.8 months (BREAK-MB and Combi-d respectively) for PFS and 7.2 months to 20.2 months (BREAK-MB and BRF113220 respectively) for OS. ORRs were similar across trials (51% to 59%) with the exception of patients with BRAF_{V600K} mutation-positive melanoma in BREAK-2 (13%). <u>Adverse events:</u> Adverse events (AE) leading to treatment discontinuation were relatively rare for patients treated with dabrafenib across BREAK-3 and supportive

	studies ($\leq 5\%$). Approximately 20% and 40% of patients in BREAK-3 who were treated with dabrafenib reported serious adverse events or Grade 3+ AEs respectively. In terms of specific all-Grade AEs, hyperproliferative skin toxicities (cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthomas) and arthralgia appear to be more common in patients treated with vemurafenib (in BRIM-3) whereas pyrexia, hyperkeratosis and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome appear to be more common in patients treated with dabrafenib (BREAK-3 and supporting trials). No significant differences between dabrafenib and dacarbazine were reported in BREAK-3 in relation to HRQoL; it was not possible to compare HRQoL between dabrafenib and vemurafenib.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The ERG's examination of the trial results and economic model provided by the manufacturer indicates a clinical benefit of dabrafenib over dacarbazine in a treatment-naïve population with statistically significant results related to PFS but not OS.

Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie der AMWF, 2016 [44]. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 2.0	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 Methodik • 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. Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener
--	---

Empfehlungsgrad (A/B/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.

Empfehlungen:

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 %	

Erläuterung: Die vorliegenden Studiendaten zum malignen Melanom zeigen ein gutes Ansprechen von Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Einsatz der lokalen Radiotherapie [421, 423].

Quellen:

421. Chadha, M., et al., *Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report*. J Surg Oncol, 1990. **43**(4): p. 223-7.

423. Overgaard, J., et al., *Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology*. Int J Hyperthermia, 2009. **25**(Web Page): p. 323-334.

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 Laherparep-vec (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%	

Erläuterung: Sobald die Zahl der Satelliten- und In-transit-Metastasen 5–10 überschreitet, ist eine operative Entfernung schwierig und andere Verfahren zur lokalen Kontrolle der Metastasen werden angewandt. Hier können lokale Behandlungen wie Kryotherapie und Strahlentherapie erwogen werden. Studien zum Ansprechen und zu den Langzeitergebnissen liegen für diese lokalen Therapieformen nicht vor. [...]

Wenn mit lokalen oder topischen Therapien eine Tumorkontrolle bei multiplen und größeren In-transit- oder Satellitenmetastasen nicht mehr möglich ist, [...] sollte insbesondere bei Versagen der Lokaltherapien auch an die Option einer systemischen Therapie insbesondere mit Immuncheckpointblockern gedacht werden, da bekannt ist, dass z.B. Ipilimumab insbesondere bei Patienten mit niedriger Tumorlast erfolgreich sein kann [442].

Quelle:

442. Kelderman, S., et al., *Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma*. *Cancer Immunol Immunother*, 2014. **63**(5): p. 449-58.

Immuntherapie

[...] Ein neues Therapieverfahren, das sich in Deutschland im Zulassungsverfahren befindet, ist die intraläsionale Applikation von Talimogene Laherparepvec (T-VEC). Hierbei handelt es sich um eine onkolytische Immuntherapie mit einem transgenen Herpes-Virus Typ 1, das selektiv im Tumor repliziert und dabei GM-CSF (granulocyte macro-phage colony-stimulating factor) produziert. In einer randomisierten Phase 3 Studie gegen GM-CSF Monotherapie fand sich das beste anhaltende Ansprechen (DRR= durable response rate, primärer Endpunkt) in Patienten mit Stadium IIIB/C oder IV M1a Melanom ohne systemische Vorbehandlung [441]. Dabei ist die Therapie relativ gut verträglich, mit Müdigkeit, Fieber und Schüttelfrost als den häufigsten Nebenwirkungen. Allerdings ist bislang unklar, wie aufwendig das Anbieten dieser Therapieoption nach Zulassung für Patienten sein wird, aktuelle Studien dürfen nur unter S2-Bedingungen durchgeführt werden.

Quelle:

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.

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 - kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt - positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfreien Intervalls) - andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [478-480]	
	Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung: Für die chirurgische Therapie von Fernmetastasen bei malignem Melanom liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Bevor man die Indikation für einen chirurgischen Eingriff stellt, sollte Klarheit über das Ausmaß der Tumorausbreitung bestehen, z. B. durch bildgebende Verfahren im zeitlichen Verlauf

Medikamentöse Therapie im Stadium IV

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitor)

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%	

Erläuterung: Zur BRAF- oder/und MEK-Inhibition bei Patienten mit BRAFV600-mutiertem, inoperablem Stadium IIIC oder IV Melanom lagen bis Oktober 2015 die Ergebnisse von sieben Phase-III-Studien in Vollpublikation vor.

[...] Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien mit BRAF- oder/und MEK-Inhibitoren bestätigt die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor [498]. Die Kombination BRAF-Inhibitor plus MEK-Inhibitor verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,67, 95%CI: 0,56-0,81, P< 0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,29, 95%CI: 0,22-0,37, P< 0,0001) sowie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,58, 95%CI: 0,51-0,67, P< 0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,48, 95%CI: 0,36-0,65, P < 0,0001). Ebenso war die

Ansprechrate der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor (OR: 2,00, 95%CI: 1,66-2,44, P< 0,0001) oder einem MEK-Inhibitor (OR: 20,66, 95%CI: 12,22-35,47, P< 0,0001) überlegen.

Quelle:

498. Mai, R., et al., *Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials*. Oncotarget, 2015.

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%	

Erläuterung: [...] In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III–IV mit Ipilimumab (3 mg/kg KG), einer Vakzine (gp100) oder mit Ipilimumab + gp100 behandelt [502]. Die Studie ergab eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für den Ipilimumab-Arm und Kombinations-Arm von 10,1 bzw. 10,0 Monaten im Vergleich zum Vakzine-Arm mit 6,4 Monaten. Schwere (Grad 3 oder 4) immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei 10–15 % der Ipilimumab-behandelten Patienten bzw. bei 3 % der Vakzine-behandelten Patienten beobachtet. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem nicht vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III–IV mit Ipilimumab (10 mg/kg KG) plus Dacarbazin oder mit Dacarbazin behandelt [503]. Auch diese Studie zeigte für Ipilimumab plus Dacarbazin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (11,2 Monate) im Vergleich zur Monochemotherapie mit Dacarbazin (9,1 Monate). Schwere (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen wurden bei 56,3 % der mit Ipilimumab plus Dacarbazin behandelten Patienten bzw. bei 27,5 % der mit Dacarbazin behandelten Patienten beobachtet. [...]

Neben Ipilimumab stehen nun zwei weitere Immuntherapeutika, Nivolumab und Pembrolizumab, zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. [...] In Patienten mit Ipilimumab-Vorthherapie, und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch einer Vorthherapie mit einer zielgerichteten Therapie, konnte in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3

mg/kg, q14) im Vergleich zu einer Chemotherapie (Auswahl durch Prüfer: Dacarbazine 1000 mg/m² q21 oder Paclitaxel 175 mg/m² in Kombination mit Carboplatin AUC6 q21) eine höhere Ansprechrate (Nivolumab: 31.7%, 95% CI 23.5–40.8 vs. ICC: 10.6%, 3.5–23.1) [511]. Daten zum Koprimary Endpunkt Gesamtüberleben wurden nicht berichtet. In Patienten die Nivolumab erhielten kam es zu weniger Grad 3/4 Toxizität (9% der mit Nivolumab-behandelten Patienten, 31% in der ICC-Kohorte). 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).

* 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).

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 koprimary 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.

[...] 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 Gesamtansprechrate war nach T-VEC Behandlung signifikant besser (26.4% vs. 5.7%). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren nicht signifikant [441].

Quellen:

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.
511. Weber, J.S., 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): p. 375-84.
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.

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%	

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%	

SIGN, 2017 [55]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Cutaneous melanoma	Fragestellung: Structured key question: In patients with advanced melanoma (unresectable stage IIIC or stage IV) which is the most clinically and cost effective systemic therapy? Grundlage der Leitlinie The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. 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. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. 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. declarations of interest available Independent expert review of the guideline Guideline was open for review and comments of interested parties LoE: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS</th></tr> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1⁺⁺</td><td>High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td></tr> <tr> <td>1⁺</td><td>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td></tr> <tr> <td>1⁻</td><td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td></tr> <tr> <td></td><td>High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies</td></tr> <tr> <td>2⁺⁺</td><td>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</td></tr> <tr> <td>2⁺</td><td>Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td></tr> <tr> <td>2⁻</td><td>Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Expert opinion</td></tr> </tbody> </table> GoR: spiegelt sich in den Formulierungen wider	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
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.
	Empfehlungen: 9 Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma Surgery: <u>Metastasectomy should be considered in patients with stage IV disease</u> (Good-practice point); Quellen: 190 Brand CU, Ellwanger U, Stroebe W, Meier F, Schlagenhaupt B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. <i>Cancer</i> 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. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(22):3782-93. 192 Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. <i>Surgery</i> 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. <i>Surgery</i> 1993;113(4):389-94. Systemic therapy: BRAF AND MEK INHIBITORS <u>Trametinib in combination with dabrafenib is recommended for patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with a BRAF V600 mutation. (LoE: 1+, 1-; GoR: strong)</u> Two open label RCTs demonstrated that BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib) improved response and progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy alone in patients with unresectable stage IIIC or stage IV BRAF mutation-positive melanoma with a response rate of 48% and 50% versus 5% and 6%; PFS 5.3 and 5.1 months versus 1.6 and 2.7 months respectively.^{194,195} Response is further improved with the combination of a BRAF inhibitor (vemurafenib or dabrafenib) and a MEK inhibitor (cobimetinib or trametinib), with an improved response rate and PFS compared to a BRAF inhibitors alone (response rate 64–68% versus 45–51% for BRAF inhibitors alone and PFS 9.3 to 11.4 months versus 6.2 to 8.8 months).¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ The toxicity profile for BRAF inhibitors compared to combination BRAF and MEK inhibitors is diverse: grade 3-4 toxicity rates range from 28–63% for BRAF inhibitor alone and 35–65% for combination therapy.¹⁹⁴⁻¹⁹⁸ Vemurafenib and dabrafenib are accepted for use by the SMC as

	monotherapy for the treatment of patients with <i>BRAF</i> V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma as first-line therapy (see <i>section 12.4</i>). Trametinib in combination with dabrafenib is approved for use in the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a <i>BRAF</i> V600 mutation. Quellen: 194 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. <i>N Engl J Med</i> 2011;364(26):2507-16. 195 Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2012;380(9839):358-65. 196 Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2014;371(20):1867-76. 197 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2014;371(20):1877-88. 198 Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(1):30-9. IMMUNOTHERAPIES <u><i>Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy or ipilimumab/nivolumab combination therapy are recommended for patients with unresectable stage IIIC and IV melanoma. (LoE: 1+; GoR: strong)</i></u> While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined. Quellen: 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. 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. 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. 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. 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.
NICE, 2015 [48]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Melanoma: assessment and management	Fragestellung: siehe spezifische klinische Fragestellungen Methodik <i>Critical Appraisal and Evidence Grading</i> <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</i>

	<i>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> Grundlage der Leitlinie Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informell) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR spiegeln 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: 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?

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.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2016 [53]. Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma TA 410	Empfehlung: Talimogene laherparepvec is recommended, in adults, as an option for treating unresectable, regionally or distantly metastatic (Stage IIIB, IIIC or IVM1a) melanoma that has not spread to bone, brain, lung or other internal organs, only if: • treatment with systemically administered immunotherapies is not suitable and • the company provides talimogene laherparepvec with the discount agreed in the patient access scheme. Empfehlung basiert auf post-hoc Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie OPTiM.
NICE, 2016 [45]. Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma TA 414	Empfehlung: Cobimetinib in combination with vemurafenib is not recommended within its marketing authorisation for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a BRAF V600 mutation. Empfehlung basiert auf coBRIM trial that compared cobimetinib plus vemurafenib with vemurafenib plus placebo. NICE bezieht in Empfehlung ökonomische Aspekte ein: „In all of the analyses presented to the appraisal committee, the incremental costeffectiveness ratios (ICERs) were over £100,000 per quality-adjusted life year (QALY) gained. This is substantially over the range usually considered a cost-effective use of NHS resources.“
NICE 2016 [50]. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma TA 400	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. 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)
NICE, 2016 [54]. Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma TA 396	Empfehlung: Trametinib in combination with dabrafenib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a BRAF V600 mutation only when the company provides trametinib and dabrafenib with the discounts agreed in the patient access schemes. Empfehlung basiert auf den Zulassungsstudien: COMBI-v and COMBI-d
NICE, 2016 [49]. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic)	Empfehlung: Nivolumab as monotherapy is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Empfehlung basiert auf Zulassungsstudien: 3 ongoing phase III

melanoma TA 384	randomised controlled trials (CheckMate-066, CheckMate-067 and CheckMate-037). .
NICE, 2015 [51]. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab TA 366	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. Empfehlung basiert auf den Zulassungsstudien: 2 clinical trials: KEYNOTE-006 and KEYNOTE-001
NICE, 2015 [52]. Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab TA 357	Empfehlung: Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults only: • 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. Empfehlung basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-002
NICE, 2014 [46]. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation- positive melanoma TA 321	Empfehlung: 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. Empfehlung basiert auf der Zulassungsstudie: BREAK-3
NICE, 2014 [47]. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma TA 319	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 provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. 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.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 24.01.2018

#	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 2013 to 2018, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.01.2018

#	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 ("2013/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.01.2018

#	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 ("2013/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Literatur:

1. **Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H.** Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clin Transl Oncol 2016;18(8):848-858.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** BRAF Targeted Therapy after Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma: A Review of Clinical Effectiveness [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 29.01.2018]. (CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0935%20BRAF%20Therapy%20after%20Immunotherapy%20Final.pdf>.
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 04.2016. [Zugriff: 29.01.2018]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) with Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 11.2017. [Zugriff: 29.01.2018]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_cgr.pdf.
5. **Chen P, Chen F, Zhou B.** Therapeutic efficacy and safety of combined BRAF and MEK inhibition in patients with malignant melanoma: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2017;10:5391-5403.
6. **Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F.** Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(3):366-373.
7. **Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K, et al.** Dabrafenib for treating unresectable, advanced or metastatic BRAFv600 mutation-positive melanoma [ID605]: A Single Technology Appraisal [online]. Liverpool (GBR): Liverpool Reviews and Implementation Group; 2014. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2006154>.
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 - Cobimetinib, vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet), vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. 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.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib, vom 3. April 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet), vom 5. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 30.01.2018]. 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.
12. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf.
13. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf.
14. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
15. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf.
16. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
17. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
18. **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; Neubewertung nach Fristablauf), vom 7. Dezember 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
 19. **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 - Dabrafenib, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2622/2016-06-16_AM-RL-XII_Dabrafenib_Aufh-Befrist_D-076_BAnz.pdf.
 20. **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: 30.01.2018]. 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.
 21. **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: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2800/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_BAnz.pdf.
 22. **Greenhalgh J, Mahon J, Beale S, Boland A, Krishan A, Richardson M, et al.** Trametinib in combination with dabrafenib for treating advanced (unresectable or metastatic) BRAF V600 mutation-positive melanoma [ID661]: A Single Technology Appraisal [online]. Liverpool (GBR): Liverpool Reviews and Implementation Group; 2016. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/documents/committee-papers>.
 23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** 2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-15 [online]. 16.05.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 223). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-15_Zweites-Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
 24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib); Addendum; Auftrag A14-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 14.03.2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 210). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf.
 25. **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: 30.01.2018].

- (IQWiG-Berichte; Band 213). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-11_Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A15-52; Addendum; Auftrag A16-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf.
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.03.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. Köln (GER): IQWiG; 23.12.2013. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. 28.12.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
30. **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: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 364). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-05_Dabrafenib-Trametinib_Addendum-zu-den-Auftraegen-A15-39-und-A15-40.pdf.
31. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27); Addendum; Auftrag A15-50 [online]. 11.12.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Nivolumab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35 [online]. 12.09.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 30.01.2018].

- (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A16-35; Addendum; Auftrag A16-68 [online]. 21.11.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 465). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-27 [online]. 13.09.2017. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 540). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33; Addendum; Auftrag A15-56 [online]. 14.01.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 357). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-56_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-33.pdf.
38. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. 12.11.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-37 [online]. 09.09.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 431). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-37_Talimogen-laherparepvec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. 28.12.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.06.2012. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.12.2013. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
43. **Kim S, Kim HT, Suh HS.** Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat 2017:1-8.

44. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2016. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
45. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma [online]. London (GBR): NICE; 10.2016. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 414). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/resources/cobimetinib-in-combination-with-vemurafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82604603225797>.
46. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation- positive melanoma [online]. London (GBR): NICE; 10.2014. [Zugriff: 29.01.2018]. (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>.
47. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 29.01.2018]. (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>.
48. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589>.
49. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 384). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>.
50. **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: 29.01.2018]. (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>.
51. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [online]. Last updated: 09/2017. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 366). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-pdf-82602732133573>.

52. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab [online]. Last updated: September 2017. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 29.01.2018]. (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>.
53. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 410). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/resources/talimogene-laherparepvec-for-treating-unresectable-metastatic-melanoma-pdf-82604596507333>.
54. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [online]. 07.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 29.01.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 396). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602913532101>.
55. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 29.01.2018]. (SIGN Publication; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
56. **Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I.** Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med* 2016;5(7):1481-1491.

Anhang:

Qualitätsbewertung Deviji et al., 2017 [6]

eFigure 3. Risk of bias assessment of included studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gupta 2014	?	?	+	+	+	+	+
Hauschild 2012	+	+	-	-	+	+	+
Hodi 2014	?	+	-	-	+	+	+
Kirkwood 2012	?	?	-	-	?	?	+
Larkin 2014	+	+	+	+	+	+	+
Larkin 2015	?	+	+	+	+	+	+
Long 2015	+	+	+	+	+	+	+
McArthur 2014	+	?	-	-	?	+	+
Postow 2015	?	+	+	+	?	+	+
Ribas 2013	?	+	-	-	+	+	+
Robert 2011	?	+	+	?	+	+	+
Robert 2013	?	+	+	+	+	?	+
Robert 2015a	+	+	-	-	+	+	+
Robert 2015b	?	+	+	+	+	+	+
Robert 2015c	+	+	-	-	+	+	+

Pairwise comparisons

B Progression-free survival

BRAF										
0.58 (0.51-0.66)	BRAF/MEK									
2.13 (1.52-2.97)	3.65 (2.56-5.21)	CTLA-4								
2.05 (1.58-2.66)	3.52 (2.63-4.71)	0.96 (0.68-1.36)	CTLA-4/CHEMO							
2.19 (1.30-3.69)	3.76 (2.19-6.44)	1.03 (0.69-1.54)	1.07 (0.63-1.82)	CTLA-4/GM-CSF						
2.89 (1.99-4.17)	4.96 (3.34-7.32)	1.36 (0.88-2.09)	1.41 (0.96-2.07)	1.32 (0.73-2.39)	MEK					
1.84 (1.27-2.66)	3.15 (2.13-4.68)	0.86 (0.56-1.33)	0.90 (0.61-1.31)	0.84 (0.46-1.52)	0.64 (0.40-1.01)	MEK/CHEMO				
1.16 (0.86-1.57)	1.99 (1.44-2.76)	0.55 (0.48-0.63)	0.57 (0.41-0.77)	0.53 (0.35-0.82)	0.40 (0.27-0.61)	0.63 (0.42-0.96)	PD-1			
0.87 (0.61-1.24)	1.49 (1.03-2.18)	0.41 (0.34-0.49)	0.42 (0.29-0.61)	0.40 (0.26-0.62)	0.30 (0.19-0.47)	0.98 (0.30-0.75)	0.75 (0.62-0.91)	PD-1/CTLA-4		
2.70 (2.27-3.20)	4.63 (3.73-5.74)	1.27 (0.95-1.69)	1.32 (1.08-1.60)	1.23 (0.75-2.03)	0.93 (0.67-1.30)	1.47 (1.06-2.04)	2.32 (1.81-2.98)	3.11 (2.26-4.25)	CHEMO	

C Objective response rate

BRAF										
2.00 (1.64-2.45)	BRAF/MEK									
0.08 (0.05-0.14)	0.04 (0.02-0.07)	CTLA-4								
0.11 (0.06-0.21)	0.05 (0.03-0.11)	1.35 (0.70-2.65)	CTLA-4/CHEMO							
0.04 (0.01-0.13)	0.02 (0.01-0.07)	0.50 (0.15-1.58)	0.37 (0.11-1.24)	MEK						
0.16 (0.07-0.35)	0.08 (0.03-0.18)	1.95 (0.90-4.36)	1.45 (0.60-3.49)	3.89 (1.08-15.01)	MEK/CHEMO					
0.28 (0.16-0.49)	0.14 (0.08-0.25)	3.54 (2.59-4.86)	2.62 (1.35-5.08)	7.03 (2.24-23.68)	1.82 (0.81-3.97)	PD-1				
0.52 (0.28-0.94)	0.26 (0.14-0.48)	6.45 (4.67-8.94)	4.77 (2.37-9.57)	12.82 (3.99-43.88)	3.30 (1.44-7.50)	1.82 (1.34-2.47)	PD-1/CTLA-4			
0.07 (0.05-0.10)	0.03 (0.02-0.05)	0.87 (0.59-1.28)	0.64 (0.37-1.09)	1.72 (0.58-5.47)	0.44 (0.22-0.88)	0.24 (0.17-0.36)	0.13 (0.09-0.21)	CHEMO		

Effect estimates reflect comparison of the treatment in the row heading being compared to the column heading. Overall survival and progression-free survival are presented with hazard ratios. Objective response rates (C) are presented with odds ratios. Numbers in parentheses are 95% credible intervals. Chemo indicates chemotherapy; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; PD-1, programmed cell death protein 1.

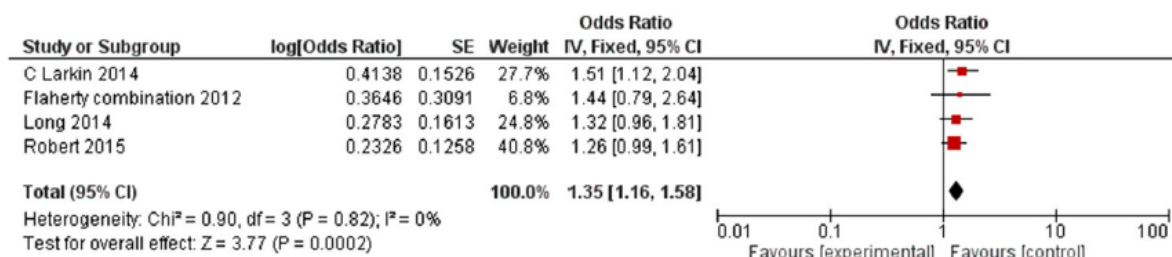
eTable 5. Pooled estimates for all possible treatment effects for adverse events

BRAF							
0·84 (0·66 , 1·06)	BRAF/MEK						
0·52 (0·34 , 0·80)	0·62 (0·38, 1·01)	CTL A-4					
0·95 (0·57 , 1·58)	1·13 (0·65, 1·98)	1·83 (1·14, 2·89)	CTLA- 4/CHEMO				
0·85 (0·34 , 2·19)	1·01 (0·39, 2·67)	1·63 (0·66, 4·12)	0·89 (0·35, 2·34)	MEK/CHEMO			
0·28 (0·18 , 0·45)	0·34 (0·21, 0·57)	0·55 (0·42, 0·72)	0·30 (0·19, 0·49)	0·34 (0·13, 0·83)	PD-1		
0·85 (0·51 , 1·42)	1·02 (0·58, 1·78)	1·63 (1·19, 2·26)	0·90 (0·53, 1·53)	1·00 (0·38, 2·58)	2·99 (2·18, 4·12)	PD1/CTL A-4	
0·28 (0·20 , 0·40)	0·34 (0·22, 0·51)	0·54 (0·42, 0·71)	0·30 (0·21, 0·43)	0·34 (0·14, 0·79)	1·00 (0·74, 1·34)	0·33 (0·23, 0·49)	CHEMO

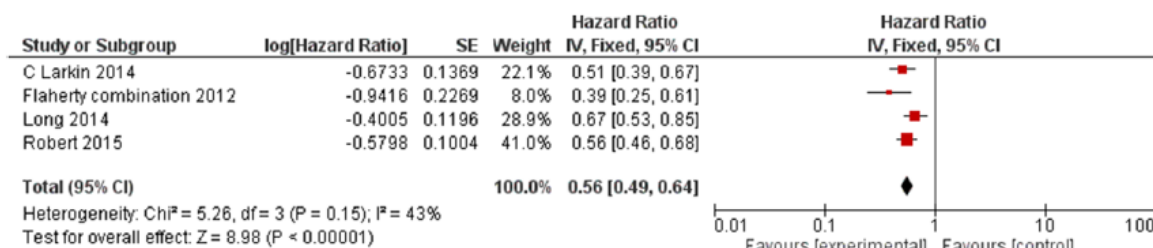
Effect estimates reflect comparison of the treatment in the row heading being compared to the column heading. Effect estimates are presented as odds ratios and numbers in parentheses are 95% credible intervals. Abbreviations: Chemo = chemotherapy

Abdel-Rahman et al. 2016 [1]:

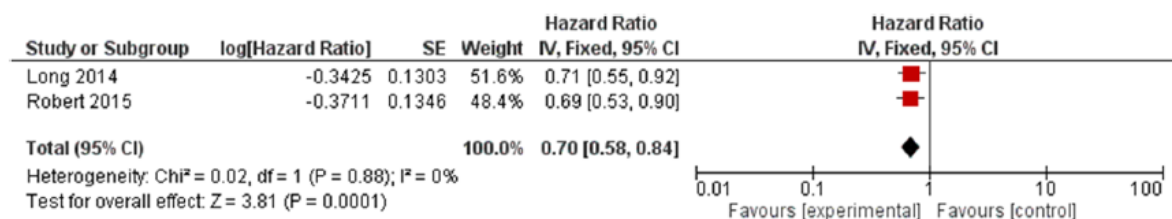
Forest plot zu ORR



Forest plot zu PFS



Forest plot zu OS



Supplementary Table 3: Risk of Bias Assessment of Studies According to Cochrane Risk Bias Assessment Tool^{§¶}

Study [⊙]	Random sequence generation [⊙]	Allocation concealment [⊙]	Blinding [⊙]	Incomplete outcome data [⊙]	Selective reporting [⊙]	Other Source of Bias [⊙]
Hodi FS, 2010 [¶] NCT00094653 [⊙]	Adequate (permuted-block) [⊙]	Adequate (central allocation) [⊙]	Unclear [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → Included only HLA-A*0201 positive patients. ¶ 2. → No data reported regarding BRAF mutation and PD-L1 positivity. ¶ 3. → Control group was treated with gp100, not chemotherapy. ¶ 4. → PFS was reported at 8 months rather than 6 months. ⊙
Robert C., 2011 [¶] NCT00324155 [⊙]	Adequate (minimization) [⊙]	Adequate (central allocation) [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → 10mg/kg of ipilimumab dose was used in this study. ¶ 2. → Experimental group was treated with ipilimumab and dacarbazine. ¶ 3. → No data reported regarding BRAF mutation and PD-L1 positivity. ¶ 4. → 78% of patients were treatment naïve. ⊙
Ribas A, ¶ 2013 [¶] NCT00257205 [⊙]	Adequate (minimization) [⊙]	Adequate (central allocation) [⊙]	Unclear [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → Included only treatment naïve patients. ¶ 2. → Choice of chemotherapeutic agent was at the discretion of the investigator. ¶ 3. → 16% of patients in the control arm received ipilimumab treatment as salvage regimen. ⊙
Weber JS, ¶ 2015 [¶] NCT01721746 [⊙]	Adequate (permuted-block, automated-interactive voice-response system) [¶] ⊙	Adequate (central allocation) [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → Patients with BRAF ^{V600E} must have had progression after anti-CTLA-4 treatment. ¶ 2. → Patients with BRAF ^{V600E} mutation must have had progression on anti-CTLA-4 treatment and a BRAF inhibitor. ¶ 3. → Exclude patients with previous anti-PD-1, anti-PD-L1 or anti-PD-L2 antibodies. ¶ 4. → Excluded patients who had grade 4 toxic effects or used infliximab to manage adverse events from ipilimumab treatment. ¶ 5. → 17% of patients randomized to ICC withdrew consent compared with only 1 patient (<1%) in the nivolumab group. ¶ 6. → Treatment response of 23.4% patients in ICC group cannot be assessed. ⊙
Robert C, ¶ 2015 [¶] NCT01721772 [⊙]	Adequate (automated-interactive voice-response system) [⊙]	Adequate (central allocation) [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → Included previously untreated patients without BRAF mutation. ⊙
Ribas A, ¶ 2015 [¶] NCT01704287 [⊙]	Adequate (centralized-interactive voice-response system) [⊙]	Adequate (central allocation) [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	Adequate [⊙]	1. → Only included patients with progressive disease after ipilimumab treatment, if BRAF ^{V600E} positive, previous treatment with BRAF or MEK inhibitor or both. ¶ 2. → 48% of patients in the control arm who had PD were crossed over to pembrolizumab treatment. ¶ 3. → No data reported regarding PD-L1 positivity. ¶ 4. → Open label for the treatment assignment of pembrolizumab vs. chemotherapy, but double-blinded for the assignment of the dose of pembrolizumab dose. ⊙

¶ The adequacy of blinding was judged by the blindness of outcome assessment since the progression free survival and overall response rate are the primary outcome measures. ¶

⊙ Treatment response assessment was performed at the study sites and no central reading was obtained. ¶

⊙ Tumor data assessed by investigators were reviewed by the sponsor to ensure compliance with RECIST criteria. Abschnittwechsel (Nächste Seite)