

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-045 Pembrolizumab

Stand: Mai 2018

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

Pembrolizumab [zur adjuvanten Behandlung des Melanoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Radiotherapie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	<u>Malignes Melanom</u> Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-045 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. April 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	6
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	DAHTA Datenbank
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LETR	Linking evidence to recommendations
LoE	Level of Evidence
MCM	Multidisciplinary Consultation Meeting
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, 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 1202 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 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte oder G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

SIGN, 2017 [4].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Cutaneous melanoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 72: Cutaneous melanoma, Leitlinie vom July 2003 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) im Zeitraum 2004-2016

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
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

GoR

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.

Empfehlungen

Consider adjuvant radiotherapy for patients with completely resected stage IIIB or IIIC melanoma after discussion of the risk of local recurrence and the benefits and risks of radiotherapy including risk of significant adverse effects.

A single randomised phase 3 trial comparing adjuvant radiotherapy and observation was carried out in 250 patients who had undergone complete lymphadenectomy and were thought to be at high risk of local recurrence. Risk of lymph node relapse was significantly reduced in the adjuvant radiotherapy group (hazard ratio (HR) 0.56, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.98, $p=0.041$) but no differences were noted for relapse-free or overall survival.¹⁴⁰ Adjuvant radiotherapy is known to be associated with a risk of both short-term (dermatitis) and long-term (lymphoedema) toxicity. Results from trials on long-term radiotherapy complications are awaited. A case series suggested a significant increase in morbidity including lymphoedema rate as a complication of adjuvant radiotherapy.¹⁴¹ **(1++ 3)**

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

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

Adjuvant interferon alpha has been used in at least 10 large RCTs involving over 5,000 patients.¹⁴²⁻¹⁵¹ Interferon dosage, frequency and route of administration and total duration of therapy all varied, but no trial reported significant overall survival benefit for interferon-treated patients. Several of the larger studies do report longer disease-free intervals after surgery¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ but there is no evidence of a dose or duration of treatment effect. Toxic effects of interferon include extreme lassitude, muscle aches, headache, rigors, nausea, vomiting, and marrow toxicity, the latter being the cause of death in two patients in the first reported high-dose study. (A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.) **(1++)**

¹⁾ 140 Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.

- ²⁾ 141 Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
- ³⁾ 142 Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.
- ⁴⁾ 143 Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
- ⁵⁾ 144 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
- ⁶⁾ 145 Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351(9120):1905-10.
- ⁷⁾ 146 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
- ⁸⁾ 147 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
- ⁹⁾ 148 Cameron DA, Comblett MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
- ¹⁰⁾ 149 Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):38S-40S.
- ¹¹⁾ 150 Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.
- ¹²⁾ 151 Hancock BW, Harris S, Wheatley K, Gore M. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: Current status. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):81-9.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2016 [2].

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Version 2.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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.

- Bewertung der Literatur 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).
- Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens (mehnteiliger Nominaler Gruppenprozess)
- Statements: Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Verabschiedung entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens beruhend auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen.
- Expertenkonsens (EK): Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Keine Verwendung von Symbolen oder Buchstaben. Die Stärke der Empfehlung durch Formulierungen (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung der GoR.

Recherche/Suchzeitraum:

- De-novo Recherche im September-Oktober 2015 in: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid

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 % Nachbeobachtungsrage)
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

Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre.
- Es liegt bereits eine Revision der Leitlinie als Konsultationsfassung vom Oktober 2017 vor. Da die Konsultationsphase am 30.11.2017 abließ wird zeitnah mit der Veröffentlichung der Ergebnisse gerechnet.

Empfehlungen

Adjuvante Interferontherapie

3.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a-	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 82 %	

3.81.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 82 %	

3.82.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 2b	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III.	
	De-novo-Recherche: [404]	
	Konsensstärke: 90 %	

3.84.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1a-	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.	
	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 95 %	

Insgesamt wurden 15 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon-alpha gegenüber Beobachtung verglichen haben.

In 2 Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [407, 408], in 6 Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [402-404, 407-409] gezeigt werden.

Insgesamt liegen 6 systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogenen Studien übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [396, 398]. Für das Gesamtüberleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. ein Vorteil für das relative Risiko von 11 % und eine „number needed to treat“ von 29 Patienten [95 % CI 18–81 Patienten] berechnet. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,4 % [95 % CI 5,6–1,2 %] [398]

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

Im Stadium III zeigte eine von drei Hochdosistherapiestudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, und eine Studie in der initialen Auswertung ein verbessertes Überleben [408, 410, 411]. Für die Niedrigdosistherapie im Stadium III zeigte nur eine von 6 Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [387, 407, 410, 412-414]. Ein Einsatz der Hochdosistherapie im Stadium IIIB, IIIC scheint trotz der höheren Toxizität gerechtfertigt. [...]

Unter Therapie mit Interferon treten dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die teils mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten verbunden sind. Dies spiegelt sich in hohen Abbruchraten wieder, die mit bis zu 31 % [404], bei den Niedrigdosisstudien mit bis zu 15 % [414] berichtet werden. Bei bis zu 46 % der Patienten traten in der EORTC-18952-Studie Grad-3- oder -4-Toxizitäten auf [417].

Häufige für die Patienten spürbare Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie grippeartige Symptome, im Verlauf Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Depressionen. Sehr häufig berichten Patienten von einer erhöhten Reizbarkeit unter Therapie

Zusammenfassend zeigen alle Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 8000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferonschema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferonschema gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in bestimmten Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadiums IIA nicht sinnvoll. Bei den behandelten Patienten ist mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen (unter einer Hochdosistherapie in höherem Maß als unter einer Niedrigdosistherapie) zu rechnen. Dies ist insbesondere in der adjuvanten Situation relevant, da ein großer Anteil der Patienten auch ohne Therapie rezidivfrei bleibt bzw. trotz Interferon ein Rezidiv erleidet. Derzeit ist die adjuvante Interferontherapie für Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko jedoch die einzige zugelassene und wirksame systemische Behandlung. Der Einsatz von Interferon-alpha soll deshalb mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

3.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm. 	
Level of Evidence 1b	De-Novo-Recherche: [347-356]	
	Konsensstärke: 100%	

3.70.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

3.72.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 2b	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [349, 350, 352-354, 357]	
	Konsensstärke: 100%	

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [349, 350] bestätigen sechs retrospektive Kohortenstudien [347, 348, 351, 352, 354, 356] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten.

Zusammenfassend kann eine postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenstation die regionale Tumorkontrolle verbessern und sollte daher bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden, um die Symptombefreiheit und damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern. Eine Lebensverlängerung konnte durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden.

347. Agrawal, S., et al., The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*, 2009. 115(24): p. 5836-44.

348. Bibault, J.E., et al., Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol*, 2011. 6(Web Page): p. 12.

351. Gojkovic-Horvat, A., et al., Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(1): p. 310-6.

352. Hamming-Vrieze, O., et al., Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. 135(8): p. 795-800.

356. Strojan, P., et al., Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(4): p. 1039-45.
387. Kleeberg, U.R., et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M (R) versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *European Journal of Cancer*, 2004. 40(3): p. 390-402.
396. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24.
398. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501.
402. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10.
403. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9.
404. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9633): p. 117-26.
407. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*, 2008. 19(6): p. 1195-201.
408. Kirkwood, J.M., et al., Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 7-17.
409. Hansson, J., et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 144-52.
410. Kirkwood, J.M., et al., High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*, 2000. 18(12): p. 2444-58.
412. Cameron, D.A., et al., Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer*, 2001. 84(9): p. 1146-9.
411. Creagan, E.T., et al., Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1995. 13(11): p. 2776-83.
413. Cascinelli, N., et al., Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 866-9.
414. Hancock, B.W., et al., Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2004. 22(1): p. 53-61.
417. Eggermont, A.M., et al., Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. *Journal of Clinical Oncology.Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States.Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602.Conference Publication: (var.pagings), 2009. 27(15 SUPPL. 1): p. 9007.*

NICE, 2015 [3].

National Institute for Health and Care Excellence

Melanoma: assessment and management

Fragestellung

What is the effectiveness of adjuvant radiotherapy to the resected lymph node basin for stage III melanoma in people who have undergone curative resection?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Formulierung von PICO-Fragen
- Bewertung der Evidence und Stärke der Empfehlung unter Nutzung von GRADE
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz
- LETR (Linking evidence to recommendations) Statements als Grundlage für Empfehlungen unter Berücksichtigung folgender Faktoren:
 - the relative value placed on the outcomes considered
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the costs and cost effectiveness of an intervention

- the quality of the evidence (see GRADE)
- the degree of consensus within the GDG
- other considerations – for example equalities issues
- Evidenzstärke durch Nutzung von Schlüsselwörtern (offer, do not offer, consider) codiert
- Bei schwacher oder fehlender Evidenz stimmte die GDG die finalen Empfehlungen über einen informalen Konsensus ab.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Oktober 2014 in NHS Evidence, Cochrane Databases of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), Health Economic Evaluations Database (HEED), Medline and Embase

LoE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient

Empfehlungen: Adjuvante Radiotherapie

Melanoma metastatic to draining lymph nodes is treated by resection, but a proportion of patients will progress to further recurrence over time. The risk of further local recurrence is higher when a greater tumour volume has been resected or the histopathologist has reported extra-capsular spread (tumour was seen to be extending outside the thin capsule around the lymph node). Adjuvant radiotherapy has therefore been advocated for patients in this group as a means of reducing the risk of subsequent local recurrence.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIA melanoma.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIB or IIIC melanoma unless a reduction in the risk of local recurrence is estimated to outweigh the risk of significant adverse effects.

Quality of Evidence:

The evidence for local recurrence (defined as lymph node basin relapse), overall survival and adverse events was found to be of low to very low quality on GRADE assessment. Some

evidence on relapse- and disease-free survival was reported and although not listed as an outcome of interest was subsequently deemed to be of interest and included for information and completeness, but the quality of the evidence was low.

There was some very low quality evidence relating to lymphoedema specifically and adverse events were reported as early (low quality) and late (very low quality).

No evidence was identified relating to disease-specific survival or for metastasis-free survival. There was a lack of blinding in the randomised trials which may have resulted in an increase in bias but the GDG agreed that as it was not possible to blind patients and investigators from the interventions because of the nature of the comparisons under review, and so they did not consider that the lack of blinding would preclude use of the data.

The GDG agreed it was necessary to make specific recommendations about stage IIIA melanoma and stage IIIB-IIIC melanoma separately because of the lack of evidence about stage IIIA melanoma. The GDG also agreed that it was not appropriate to apply the Stage IIIB-IIIC recommendations to stage IIIA as, in their clinical experience, the prognostic difference between these two patient groups is considerable.

The recommendation on stage IIIA patients was therefore based on clinical consensus because of the lack of any evidence for this patient group. No evidence on either vulval or penile melanoma was identified for inclusion in the evidence review for this clinical question.

Trade off between clinical benefits and harms:

For stage IIIB-IIIC the GDG considered that the evidence of a significant reduction in local recurrence did not justify recommending routine use of adjuvant radiotherapy for these patients. The reasons for this were the absence of any evidence of an overall survival benefit of using adjuvant radiotherapy in stage IIIB-IIIC melanoma patients, and the evidence of increased risk of grade 3 lymphoedema after radiotherapy.

For stage IIIA patients no evidence was identified during the evidence review for this topic. The GDG considered the low risk of loco-regional recurrence after completion lymphadenectomy for stage IIIA disease, and the lack of a survival benefit from adjuvant therapy for stage IIIB and stage IIIC melanoma. As a result the GDG agreed that adjuvant radiotherapy for stage IIIA disease should be avoided in view of the possible harmful effects of the adverse events (lymphoedema and late effects of radiation). The GDG agreed therefore because of the lack of evidence, coupled with only low quality evidence of clinical benefit for stage IIIB-IIIC patients, that it would be inappropriate to recommend the use of adjuvant radiotherapy in stage IIIA patients.

¹⁾ Burmeister BH et al (2006) A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06 Radiotherapy and Oncology 81: 136-142

¹⁾ Burmeister BH et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial Lancet Oncology 13:589-597

²⁾ Creagan, E. T., et al (1978) Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer 42;5:2206-2210

³⁾ Guadagnolo, B. A et al (2014) The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1361-1368.

⁴⁾ Strom, T., et al (2014) Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1369-1378.

Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien:

Guillot B et al., 2017 [1].

Société Française de Dermatologie

French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management

Fragestellung

To provide physicians managing melanomas with up-to-date recommendations following dependable data from the literature as closely as possible.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update einer seit 2005 bestehender Leitlinie
- Systematische Literaturrecherche (Medline, Cochrane) bis May 2015
- Auswahl der Artikel basierend auf deren methodischer Qualität (Priorisierung von RCTs)
- Angabe zu LoE nur in der Vollversion der Leitlinie
- Formulierung der Empfehlungen während drei Meetings des Projektteams. Der formale Konsensprozess ist jedoch nicht beschrieben.
- Verknüpfung der Empfehlungen mit Literatur nur in der Vollversion der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- Mai 2015 in MEDLINE und Cochrane Datenbanken

LoE

- Das LoE ist ausschließlich der Vollversion der Leitlinie zu entnehmen, die jedoch nur in französischer Sprache vorliegt. Die Literatur wird dabei mittels eines 4-stufigen Niveauschemata bewertet.

GoR

The recommendations were labelled following a grade of recommendations according to the French National Authority for Health (HAS) classification:

- Evidence level A: established scientific evidence;
- Evidence level B: scientific presumption; and
- Evidence level C: low evidence level.
- When the literature did not provide answers to the questions asked, the recommendation given was labelled 'expert opinion'.

Sonstige methodische Hinweise

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich nicht um die Vollversion der Leitlinie (Diese ist nur in französischer Sprache verfügbar.), sondern um eine Veröffentlichung der Empfehlungen. Aus der vorhandenen Beschreibung kann nicht abgeleitet werden, inwieweit die Leitlinie gänzlich dem Niveau S3 entspricht. Sie wird daher ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Medikamentöse adjuvante Behandlung (Empfehlungsgrad B)

Currently, only interferon is discussed as potential adjuvant treatment, yet its impact on mortality is difficult to interpret. This can be seen in the wide disparity in foreign recommendations, labelling interferon as anything from 'not recommended' to 'recommended'. The other medical treatments analysed (gangliosides, ipilimumab or bevacizumab) have not provided proven evidence of efficacy in terms of overall survival and can thus not be recommended. Moreover, none have marketing authorization for the melanoma indication.

Recommendation
Medical adjuvant treatments: <ol style="list-style-type: none">1 Given the significant progress made in disease control by a potentially effective adjuvant treatment, it is justified to encourage patients to participate in high-quality therapeutic trials. Randomized studies comprising an observation arm remain scientifically acceptable tools for testing new adjuvant treatments.2 Monitoring without adjuvant treatment is an option.3 The only systematic adjuvant treatment currently under discussion is that of low-dose interferon treatment, in its non-pegylated form.4 'High-dose' interferon courses are not recommended. <p>(Recommendation Grade B)</p>

Adjuvant radiotherapy of the lymph nodes following positive dissection (Empfehlungsgrad B)

Three studies were considered following the literature analysis conducted for the 2005 recommendations: two retrospective studies and one multicentre randomized controlled study. Following N+ dissection, patients at high risk of local recurrence in the affected lymph nodes can benefit from adjuvant irradiation, proven to reduce this local relapse risk without affecting overall survival.

Recommendation
The role of radiotherapy: Adjuvant radiotherapy following N+ dissection is an option to be discussed at MCMs for patients at high risk of local recurrence (presence of capsular rupture, >3 positive lymph nodes or nodes >3 cm in diameter) without distant metastases, who cannot be included in adjuvant treatment studies. (Dose: 48–50 Gy in standard fractionation) (Recommendation Grade B)

Sun A et al., 2016 [5].

Cancer Care Ontario

The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma

Fragestellung

To determine when adjuvant radiation therapy (RT) should be considered for stage I-III melanoma patients following resected curative treatment.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematische Literatursuche
- AGREE II framework
- Konsensprozess nur für das Gesamtdokument beschrieben: 75% des GDG Expertenpanels müssen zustimmen. Darüber hinaus muss das Report Approval Panel (RAP) (drei Personen mit methodischer Expertise) ebenfalls einstimmig zustimmen.
- Externer Reviewprozess in Form einer Onlineumfrage unter Einbezug mehrerer Experten
- Keine Angabe von LoE oder GoR

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015 in Medline und Embase

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht methodisch nicht dem Niveau einer S3 Leitlinie, insbesondere da keine Angaben zum LoE und zur GoR gemacht wurden und wird aus diesem Grund nur ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

For patients at high risk for recurrence at the primary site following curative resection, adjuvant RT may be a reasonable option if adequate clear margins are unachievable.

Patients at high risk for recurrence include those with melanomas located on the head and neck, or when positive margins or satellitosis features are present.

Evidence base:

- Three retrospective single-arm cohort studies were identified that inform this recommendation. Two of these cohort studies reviewed the medical records of both primary and recurrent disease populations [1,2], while the third only assessed patients with primary head and neck melanomas [3]. The studies that inform this recommendation are of low quality, with only one focused on primary melanoma patients exclusively.

No evidence-based recommendation for adjuvant RT can be made for patients following curative resection for primary melanoma with satellites, or for recurrence at the primary melanoma site; however, based on expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be a reasonable option for these patients if adequate clear margins are unachievable.

Evidence base:

- Expert opinion

For patients diagnosed with desmoplastic melanoma, adjuvant RT following curative resection for the primary tumour is a reasonable option to improve local control.

Evidence base:

- There are limited low-level data to inform this recommendation. Two retrospective cohort studies compared the medical records of patients diagnosed with desmoplastic melanoma who were either treated with resection or resection plus adjuvant RT. One cohort study focused on patients with primary melanoma [4], while the other reviewed the records of patients with primary melanoma and recurrent disease [5].

No evidence-based recommendation can be made for patients following curative resection for in-transit primary melanoma or in-transit recurrences; however, based on the expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be considered on a case-by-case basis.

Evidence base:

- Expert opinion

Following lymphadenectomy either for stage III melanoma patients at high risk for lymph node relapse, or for all patients with nodal recurrence, adjuvant RT to the regional nodal basin is a reasonable option to improve local regional control.

Qualifying statement:

- Patients at high risk for lymph node relapse can include those with large lymph nodes (≥ 3 cm), multiple involved lymph nodes (≥ 1 parotid, or ≥ 2 cervical or axillary, or ≥ 3 inguinal or epitrochlear), extracapsular extension, or prior recurrent disease.
- Adjuvant RT is associated with improved local regional control, but has no impact on relapse-free survival or overall survival. The benefits of adjuvant RT must be weighed against the increased probability of long-term skin and regional toxicities including lymphedema for individual patients.

Evidence base:

- A randomized controlled trial (RCT) conducted by the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) enrolled patients at high risk for lymph node field relapse and those with a first relapse within the regional nodal basin. Several retrospective (single-arm) cohort studies. The Working Group believes that adjuvant RT is a reasonable option for patients at high risk for recurrence, but cautions clinicians to weigh the increased probability of long-term toxicities for each patient.

¹⁾ Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):1051-5.

²⁾ Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer.* 2000;88(1):88-94.

³⁾ Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, Garden AS, Diaz EM, Jr., Gershenwald JE, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2004;100(2):383-9.

⁴⁾ Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014;120(9):1369-78.

⁵⁾ Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014;120(9):1361-8. Referenzen aus Leitlinien

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 26.03.2018

#	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

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	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 ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	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 ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al.** French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(4):594-602.
2. **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: 26.03.2018]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 26.03.2018]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589>.
4. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 26.03.2018]. (SIGN Publication; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
5. **Sun A, Souter LH, Hanna TP, Joshua AM, McWhirter E, Rajagopal S, et al.** The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 8-9). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/30171/download?token=f0mxkzgf>.