

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-129 Nivolumab**

Stand: Juli 2020

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

### Nivolumab [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.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019</li><li>- Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019</li><li>- Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019</li><li>- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019</li></ul>
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:	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
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.
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Melanom</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Trametinib L01XE2 Mekinist®	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-129 (Nivolumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 23. Juni 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	53
Referenzen .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

AES	Adverse Events / Unerwünschte Ereignisse
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAEs	discontinuation due to adverse events
DFS	Disease-free survival
DMFS	Distant metastasis-free survival
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
FFR	Freedom from relapse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IFN	Interferon
IPD	Individual patient data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
RFS	Recurrence-free (or relapse-free) survival
RR	Relatives Risiko
SAEs	Serious adverse event(s)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRAEs	treatment-related adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1360 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2019 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 - Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom; adjuvante Behandlung)

#### **Anwendungsgebiet**

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Beobachtendes Abwarten

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2019 [6,7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 – Trametinib

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung)

#### **Anwendungsgebiet**

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Beobachtendes Abwarten

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

---

**G-BA, 2019 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2019 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)

**Anwendungsgebiet**

Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Beobachtendes Abwarten

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

## **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2019 [1].

Dabrafenib - Trametinib for Melanoma Adjuvant Therapy; Final Clinical Guidance Report.

#### **Fragestellung**

to evaluate the efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib as adjuvant treatment compared to standard therapy (IFN or observation with best supportive care) in BRAF-mutated melanoma patients with lymph node involvement who have undergone resection.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with melanoma with lymph node involvement and BRAF V600 mutations who have undergone resection.

##### Intervention:

- Dabrafenib in combination with trametinib in the adjuvant setting

##### Komparator:

All appropriate adjuvant treatment regimens, including but not limited to:

- Dabrafenib
- Trametinib
- IFN- $\alpha$ , Pegylated IFN- $\alpha$
- Observation with BSC
- Encorafenib +/- binimetinib
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Ipilimumab
- Vemurafenib +/- cobimetinib
- Conventional chemotherapy

##### Endpunkte:

- Efficacy: RFS, OS, DMFS, FFR, HRQOL
- Safety: AEs, TRAEs, SAEs, DAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials: August 2018,
- Embase 1974 to 2018 October 1,
- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 01, 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung unter Berücksichtigung von Randomisierung, Allocation Concealment, Verblindung, ITT

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1 study (=COMBI-AD trial presented in 3 reports: Long 2017 (includes supplemental material including trial appendix and protocol), Hauschild 2018, Schadendorf 2018)

### Charakteristika der Population:

- ≥18 years of age, who had undergone complete resection of histologically confirmed stage IIIA (limited to lymph-node metastasis of >1 mm), IIIB, or IIIC cutaneous melanoma (according to the criteria of the AJCC, seventh edition) with BRAF V600E or V600K mutations
- Exclusion of patients with known mucosal or ocular melanoma or the presence of unresectable in-transit metastases

Characteristic	Dabrafenib plus Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Median age (range) — yr	50 (18–89)	51 (20–85)
Sex — no. (%)		
Male	195 (45)	193 (45)
Female	243 (55)	239 (55)
BRAF mutation status — no. (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K†	41 (9)	37 (9)
ECOG performance status — no. (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Unknown	3 (1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)
No. of positive lymph nodes — no. (%)		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)
Type of lymph-node involvement — no. (%)		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
Primary-tumor ulceration — no. (%)		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Unknown	6 (1)	6 (1)
In-transit metastases — no. (%)‡		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Unknown	0	1 (<1)

Source: From the New England Journal of Medicine, Long GV et al., Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma, 377, 1813-23. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.<sup>1</sup>

### Qualität der Studien:

Overall, there were no major concerns with the conduct of the COMBI-AD trial. The randomization method, allocation concealment and sample size were adequate. The efficacy analysis was conducted according to the ITT principal, regardless of whether randomized

treatment was administered. Furthermore, the study protocol was approved by institutional review boards or independent ethics committees at each study centre and the trial was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines.

However, some limitations and potential sources of bias of the COMBI-AD trial were noted by the pCODR Methods Team. Among these, was some imbalance between the two groups with respect to the types of therapy that were administered after recurrence, which could have an effect on OS outcomes. Additionally, differences in adverse events (AEs) leading to dose interruptions, reductions and discontinuations observed between treatment groups had the potential to unmask patients in the dabrafenib plus trametinib group. The extent to which spontaneous unblinding of patients and investigators occurred is unknown, but the possible influence of this on patient-reported outcomes should be considered. Finally, the sponsors GlaxoSmithKline and Novartis funded the trial and were involved in all aspects of its conduct, including design of the study, data collection, performing data analysis, and interpreting results. The extent to which the Sponsor's involvement may have influenced the results and reporting of the trial is unknown.

#### Studienergebnisse:

COMBI-AD trial: dabrafenib plus trametinib vs Placebo

Key Efficacy Outcomes	Dabrafenib +Trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
<i>Primary Outcome</i>		
<b>RFS (Data cut-off April 30, 2018)</b>		
Number of events (%)	174 (40%)	253 (59%)
Local/regional relapse only	56 (13)	110 (25)
Distant relapse only	102 (23)	130 (30)
Concurrent local & distant relapse	9 (2)	6 (1)
Secondary primary melanoma	9 (2)	8 (2)
Died (event)	3 (<1)	1 (<1)
Median RFS (months)	NE (46.9-NE)	16.6 (12.7-22.1)
HR (95% CI)	0.49 (0.40-0.59)	
p-value (2-sided)	p=NR	
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
1-year RFS rate	0.88 (0.85-0.91)	0.56 (0.51-0.61)
2-year RFS rate	0.67 (0.62-0.72)	0.44 (0.40-0.49)
3-year RFS rate	0.59 (0.55-0.64)	0.40 (0.35-0.45)
4-year RFS rate	0.54 (0.49-0.59)	0.38 (0.34-0.44)

<b>Key Secondary Outcomes</b>		
<b>OS (Data cut-off June 30, 2017)</b>		
Number of events (%)	60 (14%)	93 (22%)
Median OS (months)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
HR (95% CI)	0.57 (0.42-0.79)	
p-value (2-sided)	p=6 x 10 <sup>-4</sup>	
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
1-year OS rate	0.97 (0.95-0.99)	0.94 (0.92-0.96)
2-year OS rate	0.91 (0.88-0.94)	0.83 (0.79-0.86)
3-year OS rate	0.86 (0.82-0.89)	0.77 (0.72-0.81)
<b>DMFS (Data cut-off April 30, 2018)</b>		
Number of events (%)	110 (25%)	152 (35%)
Median DMFS (months)	NE (NE-NE)	NE (41.2-NE)
HR (95% CI)	0.53 (0.42-0.67)	
p-value (2-sided)	p=NR	
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
1-year DMFS rate	0.91 (0.88-0.94)	0.70 (0.66-0.75)
2-year DMFS rate	0.77 (0.73-0.82)	0.60 (0.55-0.66)
3-year DMFS rate	0.71 (0.67-0.76)	0.57 (0.52-0.62)
4-year DMFS rate	0.67 (0.62-0.72)	0.56 (0.51-0.62)
<b>FFR (Data cut-off June 30, 2017)</b>		
Number of events (%)	165 (38%)	247 (57%)
Median time (months)	NE (44.5-NE)	16.6 (12.7-22.3)
HR (95% CI)	0.47 (0.39-0.57)	
p-value (2-sided)	p<0.001	
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
1-year FFR rate	0.88 (NR)	0.56 (NR)
2-year FFR rate	0.67 (NR)	0.44 (NR)
3-year FFR rate	0.59 (NR)	0.39 (NR)
Abbreviations: RFS = relapse free survival; OS = overall survival; DMFS=distant metastasis-free survival; FFR = freedom from relapse; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; NE - not estimable; NR = not reported.		

### Harms Outcomes

- A total of 97% and 88% of patients reported at least one AE in the combination therapy and placebo groups, respectively
- While the majority of AEs were of grade 1 or 2 in severity, grade 3 or 4 AEs occurred in 41% of patients in the dabrafenib plus trametinib group and 14% in the placebo group.
- The top three most common AEs that occurred in patients in the dabrafenib plus trametinib group were pyrexia (any grade, 63%; grade 3 or 4, 5%), fatigue (any grade, 47%; grade 3 or 4, 4%), and nausea (any grade, 40%; grade 3 or 4, <1%).
- SAEs occurred in 155 patients (36%) in the dabrafenib plus trametinib group in addition to one fatality due to pneumonia. There were 44 patients (10%) in the placebo group reporting SAEs.
- Among patients treated with dabrafenib plus trametinib, a new primary melanoma was reported in 11 patients (3%) and in 10 (2%) patients in the placebo group. Cutaneous squamous-cell carcinoma or keratoacanthoma was reported in 2% of patients in both treatment groups; basal-cell carcinoma was reported in 19 (4%) of the patients receiving

dabrafenib plus trametinib and 14 (3%) of patients receiving placebo. Non-cutaneous cancers were reported in 10 (2%) and four patients (1%), respectively.

- A greater proportion of patients in the combination therapy group compared with placebo experienced AEs leading to dose interruptions (66% vs 15%), dose reductions (38% vs 3%) and discontinued study treatment (26% versus 3%). In the combination therapy group, any dose interruptions of 14 days or more were observed in 53% of patients for dabrafenib and 45% of patients for trametinib, while in the placebo arm, most patients had dose interruptions of seven days or less (70% for the two placebos). The median duration of dose interruptions was longer in the dabrafenib plus trametinib group (16.5 days and 13.0 days, respectively) than in the placebo group (4.0 days). A higher proportion of patients in the combination therapy group had three or more dose interruptions (52% dabrafenib, 28% trametinib) compared to placebo (21% and 9%, respectively)

### **HRQOL**

Health-related quality life (HRQOL) was assessed by the EQ-5D-3L (utility score and visual analogue scale [VAS]) every three months as an exploratory outcome in the COMBI-AD trial. A change from baseline of 0.08 points in the utility score or 7 points in the VAS, were considered minimally important differences.

- Analysis of the intent-to-treat (ITT) population from the first data cut-off of June 30th, 2018 showed that, during the treatment phase (0-12 months), there were no meaningful changes in the adjusted EQ-5D-3L utility scores or EQ-5D adjusted mean VAS scores between treatment groups, and changes from baseline were minimal for all assessments throughout the study period.
- An assessment of change from baseline in adjusted mean VAS scores for patients who did or did not experience AEs in the dabrafenib and trametinib treatment group was undertaken. There were no AEs associated with a clinically meaningful decrease in HRQOL during treatment and during the follow-up phase. VAS scores improved over time for patients who experienced each of the most common AEs such as pyrexia, nausea, headache, diarrhea, arthralgia and rash; further, no clinically meaningful changes from baseline VAS were observed in patients in the combination therapy group who discontinued treatment early. Similar results were observed during the long-term follow-up phase (> 12 months), with adjusted mean VAS scores in both treatment groups showing an upward trend, with no clinically meaningful differences between groups.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The CGP concluded that there is a net clinical benefit to dabrafenib plus trametinib in the adjuvant treatment of patients with completely resected Stage IIIA to IIID melanoma (AJCC 8th edition) based on the COMBI-AD trial which demonstrated a significant improvement in RFS (primary outcome) in favour of dabrafenib plus trametinib compared with placebo, and a compelling trend in OS favouring the combination despite OS not yet meeting the pre-specified threshold for statistical significance at the first interim analysis. The clinical need for improved adjuvant treatment options is clearly represented within the commentary of Patient Advocacy Groups submitting input for review. A theme common among patient voices is the anxiety that surrounds a diagnosis with malignant melanoma. Patients spoke on the stress and strain the diagnosis and treatments placed on their work, social and family lives. The uncertainty following a diagnosis with melanoma, particularly in those for whom only post-surgical observation was appropriate, represents a significant negative impact on well-being, and it is reasonable to hope



that access to a tolerable and efficacious adjuvant therapy such as dabrafenib-trametinib may in part alleviate this burden.

---

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2019 [2].**

Pembrolizumab (Keytruda) for Melanoma Adjuvant Therapy; Final Clinical Guidance Report.

**Fragestellung**

To evaluate the safety and efficacy of adjuvant pembrolizumab in stage III melanoma patients following resection; and in the re-treatment of patients upon loco-regional or distant recurrence more than six months following a completed adjuvant course of pembrolizumab.

**Methodik**

PICO

Patient Population	Intervention	Appropriate Comparators*	Outcomes
Stage III melanoma patients following resection and in the re-treatment of patients upon loco-regional or distant recurrence more than 6 months following a completed adjuvant course of pembrolizumab  Subgroups: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage of disease</li> <li>• ECOG performance status</li> <li>• Recurrence (distant vs local)</li> <li>• BRAF mutation status</li> <li>• Brain metastases<sup>5</sup></li> </ul>	Pembrolizumab monotherapy, 200 mg every 3 weeks for a total of 18 administrations (~1 year)	<u>PD-1 inhibitor:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab</li> </ul> <u>BRAF and MEK inhibitors:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib and trametinib</li> </ul> <u>Other:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon alfa</li> <li>• Observation</li> </ul>	<u>Primary</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• RFS</li> <li>• HRQoL</li> </ul> <u>Secondary</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR**</li> <li>• DOR**</li> <li>• DCR**</li> <li>• PFS**</li> <li>• DMFS</li> </ul> <u>Safety</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs</li> <li>• SAEs</li> <li>• WDAEs</li> <li>• Immune-related AEs</li> <li>• Dose adjustment, interruption and/or discontinuation</li> <li>• Time to discontinuation</li> <li>• Percent who completed treatment</li> </ul>

Recherche/Suchzeitraum:

- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials: November 2018,
- Embase 1974 to 2018 December 20,
- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 20, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung unter Berücksichtigung von Randomisierung, Allocation Concealment, Verblindung, ITT

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

1 clinical trial (KEYNOTE 054) presented in 7 reports: Eggermont NEJM 2018, Eggermont 2018, Khattak 2018, Issac 2018, Coens 2018, Bottomly 2018. KEYNOTE-054 Protocol

### Charakteristika der Population:

- at least 18 years of age;
- histologically confirmed cutaneous melanoma with metastasis to regional lymph nodes;
- either stage IIIA melanoma (i.e. patients with stage N1a melanoma had to have at least one micrometastasis measuring >1 mm in greatest diameter), stage IIIB or IIIC disease with no in-transit metastases as defined by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2009 classification, 7th edition; and had a complete regional lymphadenectomy within 13 weeks before the start of treatment

### Qualität der Studien:

Overall, the KEYNOTE-054 trial was a well-designed trial of high quality.

### Studienergebnisse:

KEYNOTE 054: Pembrolizumab vs Placebo

### **RFS und AE:**

Outcomes	KEYNOTE-054	
	Pembrolizumab (N=514)	Placebo (N= 505)
Efficacy <sup>1</sup>		
RFS in all patients, median (95% CI)	NR (NR to NR)	20.4 months (16.2, NR)
HR (98.4% CI) <sup>2</sup>	0.57(0.43 to 0.74)	
p-value	0.0001	
RFS in patients with a positive PD-L1 tumour <sup>3</sup> , median (95% CI)	NR (NR to NR)	NR (17.1 to NR)
HR (95%CI)	0.54 (0.42 to 0.69)	
p-value	<0.001	
Harms, n (%) <sup>1</sup>	Pembrolizumab (N=509)	Placebo (N= 502)
AE (any grade)	475 (93.3)	453 (90.2)
Grade $\geq$ 3	161 (31.6)	93 (18.5)
TRAE AE (any grade)	396 (77.8)	332 (66.1)
TRAE AE (Grade $\geq$ 3)	75 (14.7)	17 (3.4)
WDAE	70 (13.8)	18 (3.6)
Abbreviations: AE = adverse events, CI = confidence interval; NR = not reached; TRAE = treatment-related adverse events; WDAE = withdraws due to adverse events.		
<sup>1</sup> 02-October-2017 data cut off		
<sup>2</sup> Eggermont et al (2018) reported that treatment with pembrolizumab was associated with a prolonged RFS as compared to placebo in patients with a negative PD-L1 tumour (HR: 0.47, 95% CI: 0.26 to 0.85; p=0.01) but there was no significant difference among those with an indeterminate PD-L1 tumour (HR: 0.88, 95% CI: 0.29 to 2.72, p=0.7709). <sup>1</sup>		
<sup>3</sup> It should be noted that the subgroup analysis was not pre-specified in the PD-L1 negative population. <sup>4</sup>		

## Quality of Life

HRQoL was measured as the change from baseline to week 48 using the EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score (defined as a  $\geq 10$ -point decrease).<sup>5</sup> At the 02-October-2017 data cut-off, the baseline global health status was similar for patients in both the pembrolizumab and placebo groups and remained stable over time. There were no significant differences between the two treatment groups at Week 48 and the minimally important difference (MID) was not reached.<sup>5</sup>

The baseline EQ-5D was similar for patients in both the pembrolizumab and placebo groups and remained stable over time. There were no significant differences between the two treatment groups at Week 48 and the MID was not reached.<sup>5</sup> Similar results were observed for the EQ-5D VAS.<sup>5</sup>

**Table 16: Change from baseline for the EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL Score at week 48 for patients enrolled in the KEYNOTE-054 trial.**

Treatment	Baseline		Week 48		Change from Baseline at Week 48		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) <sup>†</sup>	
Pembrolizumab	488	77.13 (18.027)	382	75.76 (18.842)	508	-2.45 ( -4.36, -0.53)	
Placebo	481	76.80 (17.871)	326	77.04 (18.982)	498	-0.35 ( -2.38, 1.68)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means (95% CI)		p-Value
Pembrolizumab vs. Placebo					-2.09 ( -4.60, 0.41)		0.101

<sup>†</sup> Based on cLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction, stratification factors stage (IIIA [ $>1$  mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC  $\geq 4$  nodes) as indicated at randomization as covariates.  
For baseline and Week 48, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects with data available for analysis.  
(Database Cutoff Date: 02OCT2017)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The CGP was unanimous in their opinion that the adoption of pembrolizumab as adjuvant therapy to surgery represents a net clinical benefit to patients with completely resected stage III melanoma (AJCC 8th edition) based on data from the KEYNOTE-054 trial, which demonstrated a clinically and statistically significant benefit in RFS compared to placebo. In the absence of OS data, RFS has become an accepted surrogate for this outcome, and the comparator used in the trial (placebo/observation) certainly reflects current Canadian practice. The toxicity profile of pembrolizumab is readily managed in the community and is certainly acceptable to patients and their care providers, as evidenced by input received from patients with experience with the drug. The KEYNOTE-054 trial represents a high quality of evidence to guide treatment decision making, and pembrolizumab would provide another option to the two other adjuvant drugs (nivolumab, dabrafenib-trametinib) thus fulfilling one of the identified gaps in the management of melanoma patients

---

### Lorenzi M et al., 2019 [9].

An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma.

### Fragestellung

To determine the efficacy of pembrolizumab relative to other treatments used in stage III melanoma by conducting a systematic literature review and network meta-analysis (NMA).

## **Methodik**

### Population:

- Stage III melanoma
  - Sub-groups of interest: BRAF mutation status

### Intervention:

- Pembrolizumab
- Interferon (IFN)-a2a
- IFN-a2b
- Pegylated IFN-a2b
- Nivolumab
- Ipilimumab
- Dabrafenib in combination with trametinib
- Temozolomide in combination with cisplatin
- Vemurafenib

### Komparator:

- Placebo or best supportive care (BSC)
- Any intervention of interest as monotherapy or in combination
- Any treatment that facilitates an indirect treatment comparison

### Endpunkte:

- Recurrence-free (or relapse-free) survival (RFS)

### Recherche/Suchzeitraum:

- OVID MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Date February 8, 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

### NMA-spezifische Angaben

- in order to decrease risk that potential relative treatment effect modifiers will bias NMA results, a thorough feasibility assessment is conducted on the evidence base. The feasibility assessment is conducted prior to the NMA and ensures that trials meeting PICOS selection criteria are reasonably similar with respect to:
  - (1) whether RCT evidence for the interventions of interest form an evidence base for the target population and outcome of interest; and
  - (2) assess that trial characteristics, interventions characteristics, and patient characteristics that may affect treatment effects of trials included in the evidence are reasonably distributed.
  - Trial characteristics assessed include study phase, trial initiation and completion, eligibility criteria, and risk of bias.

- Patient characteristics of interest were those that may act as potential treatment effect modifiers, such as age, sex, disease stage, ECOG performance status, melanoma sub-type, PD-L1 expression, and BRAF mutation status.
- After assessing heterogeneity, and excluding trials that differ from the target population and overall evidence base, the evidence was synthesized by means of NMAs.
- Relative treatment effects for recurrence-free survival (RFS) were synthesized with Bayesian NMA models that allowed for hazard ratios (HRs) to vary over time.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials

### Charakteristika der Studien:

**Table 2.** List of publications and key trial characteristics, arranged by trial.

Trial ID	Phase	Masking	Multi-center	Age (years)	Disease stage	Performance score	Trial number	Principal publication	Subsequent publications
BRIM-8*	III	Double-blind	Yes	≥18	IIC–IIIC	ECOG 0-1	NCT01667419	Maio <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Lewis <i>et al.</i> <sup>13</sup>
Caraceni 1998	—	—	—	18–70	IIIB	Karnofsky 100	—	Caraceni <i>et al.</i> <sup>24</sup>	—
CheckMate 238*	III	Double-blind	Yes	≥15	IIIB–IV	ECOG 0-1	NCT02388906	Weber <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Weber <i>et al.</i> <sup>25</sup>
COMBI-AD	III	Double-blind	Yes	≥18	IIIA–IIIC	ECOG 0-1	NCT01682083	Long <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Hauschild <i>et al.</i> <sup>27</sup>
EORTC 18071	III	Double-blind	Yes	≥18	IIIA–IIIC	ECOG 0-1	EUCTR2007-001974-10 NCT00636168	Eggermont <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Coens <i>et al.</i> <sup>28</sup> Eggermont <i>et al.</i> <sup>29</sup> Eggermont <i>et al.</i> <sup>30</sup> Eggermont <i>et al.</i> <sup>32</sup>
EORTC 18952	III	Open-label	Yes	18–70	IIB–IIIC	—	NCT00002763 CDR0000064718	Eggermont <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Eggermont <i>et al.</i> <sup>32</sup>
EORTC 18991	III	Open-label	Yes	18–70	III	ECOG 0-1	NCT00006249	Eggermont <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Fusi <i>et al.</i> <sup>34</sup> Bottomley <i>et al.</i> <sup>35</sup> Eggermont <i>et al.</i> <sup>36</sup> Herndon <i>et al.</i> <sup>37</sup>
KEYNOTE 054	III	Double-blind	Yes	≥18	III	ECOG 0-1	NCT02362594	Eggermont <i>et al.</i> <sup>11</sup>	—
Lian 2013	II	—	No	≥18	II–III	ECOG 0-1	ChiCTR-TRC-11001798	Lian <i>et al.</i> <sup>38</sup>	—
Nordic IFN trial*	III	Open-label	Yes	≥18	IIB–III	ECOG 0-1	NCT01259934	Hansson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Vihinen <i>et al.</i> <sup>40</sup>
SWOG S0008	II	Open-label	Yes	≥10	IIIA–IIIC	Zubrod 0-1	NCT00006237	Flaherty <i>et al.</i> <sup>41</sup>	—
WHO MPT 16	II	Open-label	Yes	18–70	III	—	—	Cascinelli <i>et al.</i> <sup>42</sup>	—

Note: Trials are listed in alphabetical order; \* denotes trials that provide stage III sub-group data.

Table 3. List of publications and key patient characteristics, arranged by trial.

Trial ID	Treatment	n	Median age (range)	Male (%)	ECOG 0 or 1 (%)	Stage IIIA (%)	Stage IIIB (%)	Stage IIIC (%)	Stage III (%)
BRIM-8 cohort 1	Vemurafenib	157	51.0 (43.0–60.0)**	84 (54%)	155 (100%)	36 (23%)	106 (68%)	—	—
	Placebo	157	49.0 (40.0–59.0)**	88 (56%)	157 (100%)	39 (25%)	106 (68%)	—	—
BRIM-8 cohort 2	Vemurafenib	93	55.0 (40.0–61.0)**	52 (56%)	92 (100%)	—	—	93 (100%)	—
	Placebo	91	50.0 (38.0–58.0)**	59 (65%)	91 (100%)	—	—	91 (100%)	—
Caraceni 1998	IFN- $\alpha$ 2a	37	46.0 (39.0–53.0)**	22 (60%)	—	—	—	—	—
	Control	30	49.5 (41.0–58.0)**	20 (67%)	—	—	—	—	—
CheckMate 238	Nivolumab	453	56.0 (19.0–83.0)	258 (57%)	—	—	163 (36%)	204 (45%)	—
	Ipilimumab (1 year)	453	54.0 (18.0–86.0)	269 (59%)	—	—	148 (33%)	218 (48%)	—
COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib	438	50.0 (18.0–89.0)	195 (45%)	—	83 (19%)	169 (39%)	181 (41%)	—
	Placebo	432	51.0 (20.0–85.0)	193 (45%)	—	71 (16%)	187 (43%)	166 (38%)	—
EORTC 18071	Ipilimumab (3 years)	475	50.7* (20.0–84.0)	296 (62%)	474 (99%)	98 (21%)	213 (45%)	164 (34%)	475 (100%)
	Placebo	476	51.5* (18.0–78.0)	293 (62%)	476 (100%)	88 (18%)	207 (44%)	181 (38%)	476 (100%)
EORTC 18952	IFN- $\alpha$ 2b (13 months)	553	49.0 (17.0–74.0)	312 (56%)	—	412 (74%)	—	—	—
	IFN- $\alpha$ 2b (25 months)	556	50.0 (16.0–75.0)	308 (55%)	—	414 (74%)	—	—	—
	Observation	279	47.0 (20.0–75.0)	152 (54%)	—	206 (74%)	—	—	—
EORTC 18991	Pegylated IFN- $\alpha$ 2b	627	50.0 (19.0–70.0)	366 (58%)	627 (100%)	—	—	—	627 (100%)
	Observation	629	50.0 (18.0–70.0)	367 (58%)	629 (100%)	—	—	—	629 (100%)
KEYNOTE 054	Pembrolizumab	514	54.0 (19.0–88.0)	324 (63%)	514 (100%)	80 (16%)	237 (46%)	197 (38%)	514 (100%)
	Placebo	505	54.0 (19.0–83.0)	304 (60%)	505 (100%)	80 (16%)	230 (46%)	195 (39%)	505 (100%)
Lian 2013	Observation	63	57.0 (25.0–80.0)	28 (44%)	—	—	—	—	21 (33%)
	High-dose IFN- $\alpha$ 2b	63	55.0 (26.0–84.0)	25 (40%)	—	—	—	—	16 (25%)
	Temozolomide + cisplatin	63	59.0 (18.0–75.0)	23 (37%)	—	—	—	—	19 (30%)
Nordic IFN trial	Observation	284	51.0 (18.0–76.0)	167 (59%)	284 (100%)	—	—	—	229 (81%)
	IFN- $\alpha$ 2b (12 months)	285	53.0 (18.0–73.0)	177 (62%)	285 (100%)	—	—	—	227 (80%)
	IFN- $\alpha$ 2b (24 months)	286	51.0 (22.0–77.0)	183 (64%)	286 (100%)	—	—	—	233 (82%)
SWOG S0008	IFN- $\alpha$ 2b	203	48.0 (12.0–73.0)	141 (69%)	—	—	—	—	—
	Biochemotherapy†	199	46.0 (10.0–74.0)	141 (71%)	—	—	—	—	—
WHO MPT 16	IFN- $\alpha$ 2a	225	—	131 (58%)	222 (99%)	—	—	—	—
	Surgery + observation	219	—	114 (52%)	212 (97%)	—	—	—	—

\*Mean age used in trials where median age is not reported.

\*\*IQR minimum and IQR maximum used in trials where age range is not reported.

†Biochemotherapy is a combination of cisplatin + vinblastine + dacarbazine + interleukin-2 (IL-2) + IFN- $\alpha$  + filgrastim (G-CSF).

### Qualität der Studien:

- most trials had low risk of bias (Bewertung aller Studien im Supplement der Publikation verfügbar)

### Studienergebnisse:

#### Direkte Vergleiche

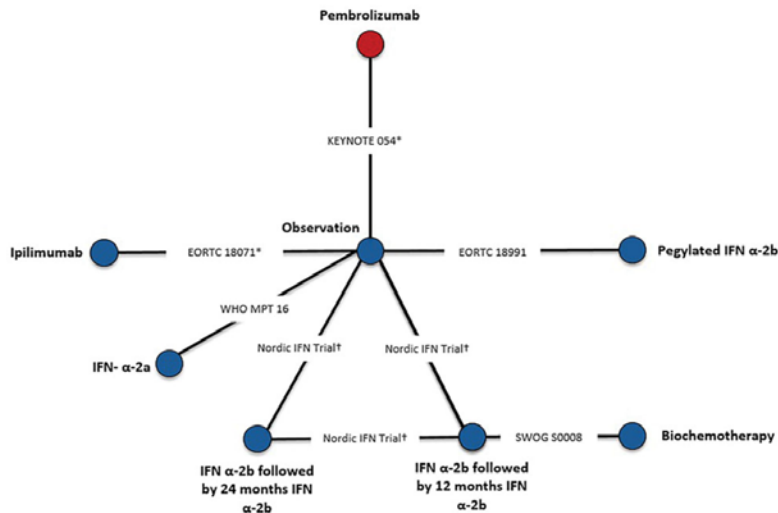
keine Angaben

#### NMA

##### Evidenzbasis/Netzwerkgeometrie

- 4 trials were removed after the feasibility assessment, to ensure a homogenous evidence base: Caraceni 1998, CheckMate 238, Lian 2013, and EORTC 18952.
  - Caraceni 1998 did not report any outcomes of interest
  - Lian 2013 was conducted exclusively in mucosal melanoma patients.
  - CheckMate 238 was largely conducted in a cutaneous melanoma patient population (85%), however, it did include small proportions of patients with acral, mucosal, and other melanoma sub-types. The rest of the evidence base was conducted in cutaneous melanoma patients.
  - EORTC 18952 was conducted in stage IIB–IIIC patients and did not provide a stage III sub-group KM curve.
- The target population was stage III melanoma patients only. Therefore, trials conducted in stage III patients or that reported stage III sub-group analysis results were used in the NMA to ensure a homogenous evidence base.

### RFS: Intervention vs Observation in stage III (8 trials)

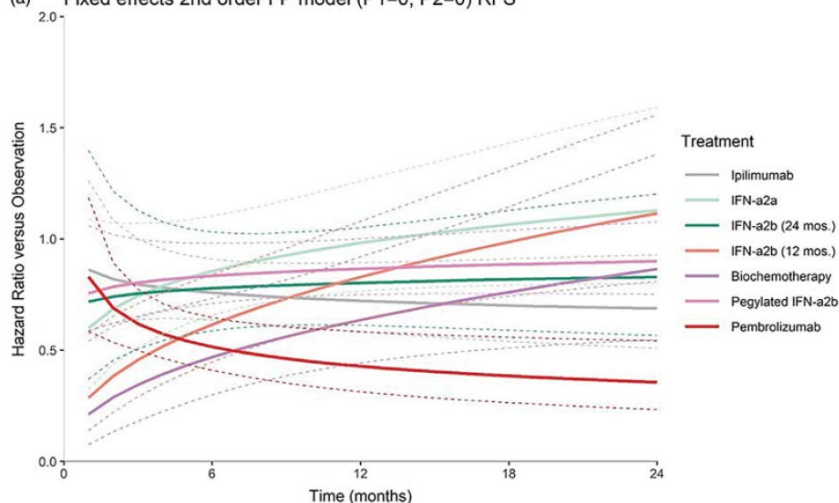


\* Denotes comparator is "Placebo", assumed to be equivalent to "Observation"  
† Denotes hazard ratio was estimated from Kaplan-Meier curve

Figure 1. Network of evidence for recurrence-free survival. Stage III.

- For RFS in stage III melanoma patients, the HR for pembrolizumab vs observation decreased significantly over time. The superiority of pembrolizumab vs observation became statistically meaningful by 3 months.
- HRs for biochemotherapy and IFN-a2b (12 months) vs observation increased significantly over time based on the constructed 95% CrI for the d1 estimate, which does not cross zero.
- After 9 months of follow-up, pembrolizumab vs observation was statistically differentiated from all regimens in the network except biochemotherapy and ipilimumab as evidenced by no longer overlapping 95% CrIs.
- Although pembrolizumab was not statistically differentiated from ipilimumab, due to overlapping 95% CrIs throughout all follow-up, and point estimate HRs for both pembrolizumab and ipilimumab are statistically significant after 15 months, pembrolizumab had much lower HR point estimates compared with ipilimumab vs observation (Table 4).
- Furthermore, all IFN-containing regimens are no longer statistically significantly better than observation after 12 months as shown by their associated 95% CrIs in Table 4.

(a) Fixed effects 2nd order FP model ( $P_1=0$ ,  $P_2=0$ ) RFS



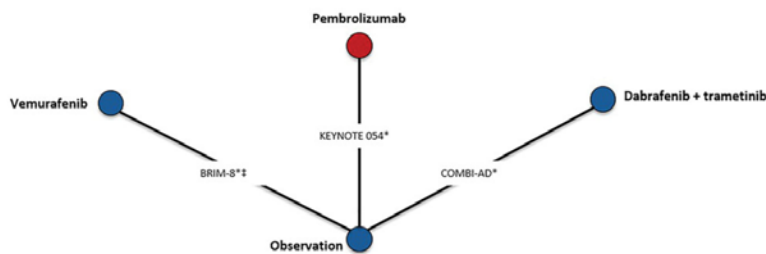
**Figure 3a.** Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in Stage III melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting second order fractional polynomial model, ( $p_1=0$ ,  $p_2=0$ )

**Table 4.** Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions vs observation, Stage III.

Months	HR vs observation (95% CrI)						
	Pembrolizumab	Ipilimumab	Biochemotherapy	Interferon- $\alpha$ 2a	Interferon- $\alpha$ 2b (12 months)	Interferon- $\alpha$ 2b (24 months)	Pegylated Interferon- $\alpha$ 2b
3	0.62 (0.50–0.77)*	0.80 (0.64–1.00)	0.34 (0.18–0.65)*	0.74 (0.51–1.07)	0.46 (0.29–0.71)*	0.75 (0.51–1.13)	0.80 (0.65–1.00)
6	0.51 (0.41–0.65)*	0.76 (0.63–0.91)*	0.47 (0.30–0.73)*	0.85 (0.66–1.10)	0.61 (0.45–0.84)*	0.78 (0.59–1.03)	0.83 (0.71–0.98)*
9	0.46 (0.35–0.61)*	0.74 (0.61–0.89)*	0.56 (0.38–0.82)*	0.93 (0.73–1.17)	0.73 (0.56–0.96)*	0.79 (0.61–1.03)	0.85 (0.74–0.98)*
12	0.43 (0.32–0.58)*	0.72 (0.58–0.89)*	0.64 (0.44–0.92)*	0.98 (0.76–1.26)	0.83 (0.64–1.08)	0.80 (0.61–1.05)	0.87 (0.75–1.00)
15	0.40 (0.29–0.57)*	0.71 (0.56–0.90)*	0.70 (0.48–1.03)	1.03 (0.78–1.34)	0.91 (0.70–1.20)	0.81 (0.60–1.09)	0.88 (0.75–1.02)
18	0.39 (0.27–0.56)*	0.70 (0.54–0.91)*	0.76 (0.51–1.14)	1.06 (0.79–1.43)	0.99 (0.74–1.32)	0.82 (0.59–1.13)	0.88 (0.75–1.04)
21	0.37 (0.25–0.55)*	0.69 (0.52–0.92)*	0.81 (0.53–1.26)	1.10 (0.80–1.51)	1.05 (0.78–1.44)	0.82 (0.58–1.17)	0.89 (0.75–1.06)
24	0.36 (0.23–0.54)*	0.69 (0.51–0.93)*	0.86 (0.55–1.38)	1.13 (0.80–1.59)	1.12 (0.81–1.56)	0.83 (0.57–1.20)	0.90 (0.75–1.08)

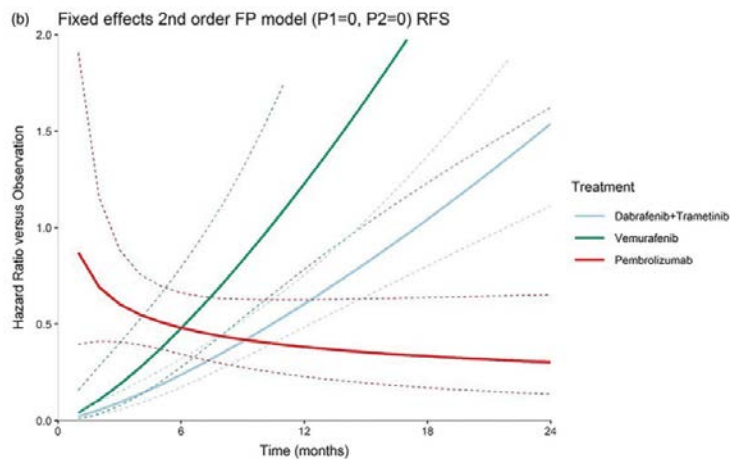
\*Statistically significant results.

### Subgroup BRAF+ (3 studies)



\* Denotes comparator is "Placebo", assumed to be equivalent to "Observation"  
† BRIM-8 cohort 2 includes Stage IIIc patients only

Figure 2. Network of evidence for recurrence-free survival, BRAF+ sub-group.



**Figure 3b.** Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in BRAF+ melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting 2nd order fractional polynomial model ( $p_1=0$ ,  $p_2=0$ ).



**Table 5.** Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions versus observation, BRAF+ sub-group analysis.

Months	HR vs observation (95% CrI)		
	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib	Vemurafenib
3	0.60 (0.41–0.89)*	0.09 (0.06–0.15)*	0.19 (0.08–0.40)*
6	0.48 (0.34–0.66)*	0.24 (0.17–0.32)*	0.48 (0.28–0.79)*
9	0.42 (0.28–0.63)*	0.41 (0.32–0.52)*	0.83 (0.53–1.31)
12	0.38 (0.23–0.63)*	0.60 (0.48–0.76)*	1.23 (0.78–2.00)
15	0.35 (0.19–0.63)*	0.82 (0.64–1.04)	1.66 (1.02–2.90)*
18	0.33 (0.17–0.64)*	1.04 (0.80–1.37)	2.13 (1.23–4.00)*
21	0.32 (0.15–0.65)*	1.28 (0.96–1.74)	2.63 (1.43–5.28)*
24	0.30 (0.14–0.65)*	1.54 (1.11–2.16)*	3.16 (1.62–6.77)*

\*Statistically significant results

## Anmerkung/Fazit der Autoren

### Limitations

- Given the limited number of trials included in all analyses, there was insufficient data to reliably estimate between study heterogeneity. Consequently, results are based on a fixed-effects model, despite a preference for a random-effects model, because of its assumption that between-study differences in treatment affect can arise from between-study heterogeneity. Because the fixed-effects model used implies that differences in treatment effects between studies can only arise from sampling differences, some credible intervals may be unrealistically narrow and should be interpreted with caution.
- Comparisons for pembrolizumab to all competing interventions were based on single trials. Given the structure of the network, comparisons to biochemotherapy were mediated by multiple treatment comparisons, and were, therefore, more uncertain.
- Additionally, sub-group data was not available for BRAF status by disease stage for BRIM-8, thus the all-comer population was used for the BRAF+sub-group analysis which may impact relative treatment effects.
- Finally, as stated in the feasibility assessment, CheckMate 238 was removed based on trial and patient characteristic differences. However, the removal of CheckMate 238 no longer allowed relative treatment effects to be assessed in all available treatments for the adjuvant treatment in stage III melanoma. Heterogeneity adjustments were not possible, therefore, this NMA does not represent a complete narrative with respect to all available treatments for adjuvant stage III melanoma.

### Conclusion

Standard treatment for patients with primary melanoma with or without regional metastases to lymph nodes is surgery followed by adjuvant therapy, but lack of direct evidence comparing standard of care treatment options with newer treatment options, such as immunotherapy, prevents adequate assessment of relative treatment efficacy in patients with higher-risk of recurrent melanoma. This analysis shows RFS benefit provided by pembrolizumab monotherapy over standard of care agents for the adjuvant treatment of stage III melanoma, overall, and for BRAF+ with the benefit over competing interventions increasing over time.

### Kommentare zum Review

- Nur RFS als Endpunkt untersucht
- Ergebnisse der direkten Vergleiche nicht berichtet
- Keine Angaben zur Untersuchung der Konsistenz/Inkonsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleich

## 3.4 Leitlinien

---

### **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2019 [8].**

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 3.2

#### **Zielsetzung/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. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche nach Leitlinien für Version 1 der LL, für Version 3 wurde nach Aktualisierungen der identifizierten Leitlinien gesucht
- De-novo-Recherche nach Primärstudien erfolgte 2012 für Version 1, Aktualisierungsrecherche im September/Okttober 2016
- Im Rahmen des Amendments 2018/2019 erfolgte eine Neustrukturierung der Schlüsselfragen für das Kapitel zur adjuvanten Therapie. Es erfolgte eine De-novo-Recherche nach system. Reviews / Metanalysen von Phase III Studien, klinische Studien zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit Rezidivrisiko im Juni 2018
- Durchsuchte Datenbanken: Medline, Cochrane Library

### 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

**Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## 6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

### 6.3 Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>B</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"> <li>• 3 befallene Lymphknoten,</li> <li>• Kapseldurchbruch,</li> <li>• Lymphknotenmetastase &gt; 3 cm,</li> <li>• Lymphogenes Rezidiv</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-Novo-Recherche: [371-384]	
	Konsensstärke: 76%	

6.28.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1b</b>	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [371-384]	
	Konsensstärke: 100%	

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [373, 382] bestätigen 11 retrospektive Kohortenstudien [371, 372, 374, 375, 377, 379-381, 383, 384] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten. Bei Henderson et al. erlitten 39 der 127 Patienten (36%) ohne Strahlentherapie ein Rezidiv der lokoregionalen Lymphknotenstation, während in der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie 23 Patienten (21%) ein Rezidiv im Lymphknotenfeld erlitten. Dieser Unterschied war signifikant (HR 0,56, CI 0,32–0,98,  $p = 0,023$ ). Das allgemeine rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden jedoch durch die adjuvante Radiotherapie nicht beeinflusst [382]. Bei Creagean et al. [373] wurde das mediane rezidivfreie Überleben durch eine postoperative Radiotherapie von 9 Monaten auf 20 Monate verlängert. Obgleich fünf Kohortenstudien [371, 372, 375, 377, 379] die Effektivität einer postoperativen Bestrahlung bestätigen, widersprechen zwei weitere Kohortenstudien und eine Fallstudie diesem Ergebnis [376, 378, 385]. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund methodischer Mängel reduziert. So waren bei Moncrieff et al. [376] signifikant häufiger Patienten mit makroskopischem Resttumor in der postoperativ bestrahlten Gruppe als in der alleinig operierten, bei Shen et al. [378] unterschieden sich die Gruppengrößen, 196 Patienten waren alleinig operiert und nur 21 zusätzlich bestrahlt worden.

...

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.

#### Referenzen

371. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701906>
372. Bibault, J.E., et al., Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. 2011, BioMed Central Ltd. (34 - 42 Cleveland Street, London W1T 4LB, United Kingdom): United Kingdom. <http://www.ro-journal.com/content/6/1/12>;
373. Creagan, E.T., et al., Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer*, 1978. 42(5): p. 2206-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/363255>
374. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035662>
375. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687401>
376. Moncrieff, M.D., et al., Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(11): p. 3022-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958539>
377. O'Brien, C.J., et al., Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck*, 1997. 19(7): p. 589-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323147>
378. Shen, P., L.A. Wanek, and D.L. Morton, Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Annals of surgical oncology*, 2000. 7(8): p. 554-9; discussion 560-1.
379. Strojjan, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910139>
380. Barbour, S., et al., Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable? *Ann Surg Oncol*, 2015. 22(12): p. 4052-9.
381. Danish, H.H., et al., The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res*, 2016. 26(6): p. 595-603.
382. Henderson, M.A., et al., Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(9): p. 1049-60.
383. Mendenhall, W.M., et al., Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol*, 2013. 34(4): p. 320-2.
384. Pinkham, M.B., et al., Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(4): p. 702-8.

## 6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

### 6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

<b>6.30.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2019</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten im Stadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [388, 389]	
	Konsensstärke: 93,8%	

<b>6.31.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2019</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	

<b>6.31.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2019</b>
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [390-396]	
	Konsensstärke: 93,8%	

<b>6.32.</b>	<b>Konsensusbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2019</b>
<b>EK</b>	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 100,0%	

<b>6.33.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2019</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [390-395, 397]	
	Konsensstärke: 89,5%	

Im Stadium II liegen ausschliesslich Daten zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha vor, auch wenn es in den Studien oftmals Überschneidungen der Kollektive mit Patienten im Stadium III gab. Im Folgenden werden daher die Studien mit Kollektiven aus Patienten im Stadium II und Stadium III dargestellt.

In den letzten Jahrzehnten wurden über 20 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon alpha in unterschiedlichen Dosierungen, verschiedenen Therapie-dauern und Applikationen (i.v. und s.c.) gegenüber Beobachtung verglichen haben. Einige Studien wurden lediglich als Abstrakt veröffentlicht und gehen nicht in die Bewertung ein. Placebo kontrollierte Studien liegen nicht vor. In zwei Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [398, 399], in sechs Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [388, 389, 398-401] gezeigt werden.

Insgesamt liegen zehn 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 heterogener Studien, übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [390, 392, 396, 402].

Für das rezidivfreie Überleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. von 2013 eine Hazard-ratio von 0.83 (95% CI 0.78-0.87,  $P < 0.00001$ ; 17 RCTs beurteilbar) und für das Gesamtüberleben von 0.91 (95% CI 0.85-0.97;  $P = 0.003$ ; 15 RCTs beurteilbar) ermittelt [402]. In der Arbeit von Mocellin von 2013 wurde eine Number needed to treat von 35 Patienten (CI 21-108 Patienten) berechnet, um bei einem Patienten das Versterben am Melanom zu verhindern. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 2,9% (CI 5,1–0,8%).

Zusammenfassend zeigen alle Interferon-alpha Studien zusammen bei einer Patienten-zahl von über 10000 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 Interferon Schema gegenüber einem anderen Interferon Schema eine klare signifikante Überlegenheit weder im progressions-freien noch im Gesamtüberleben gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in niedrigeren Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadium IIA nicht sinnvoll.

Aufgrund der zwar signifikanten oder dennoch relativ geringen Effektstärke einer adjuvanten Therapie mit Interferon- $\alpha$  auf das rezidivfreie Überleben und des Gesamtüberlebens wurde von den Autoren lediglich eine Empfehlungsstärke „kann“ zur Konsentierung empfohlen.

#### Referenzen

388. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>
389. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
390. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
391. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
392. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
393. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
394. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>

395. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
396. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
397. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855.
398. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>
399. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>
400. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>
401. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>
402. Mocellin, S., et al., Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 6: p. Cd008955.

#### 6.4.2. Adjuvante Therapie im Stadium III/IV (NED)

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [408, 409]	
	Konsensstärke: 100,0%	

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [410]	
	Konsensstärke: 100,0%	

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (NED) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [409]	
	Konsensstärke: 100,0%	



#### 6.4.2.1. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Insgesamt wurden zwei randomisierte Studien für die adjuvante Therapie im Stadium III mittels anti-PD-1-Inhibitoren ausgewertet [408, 409]. Eine Studie inkludierte auch Patienten im Stadium IV nach kompletter Metastasektomie [409].

Beide randomisierten Studien mit den anti-PD-1 Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab haben einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben gegenüber Ipilimumab bzw. Placebo zeigen können. Die Risikoreduktion belief sich auf 35% für Nivolumab vs. Ipilimumab bzw. 43% für Pembrolizumab vs. Placebo. In der mit Nivolumab versus Ipilimumab durchgeführten randomisierten Studie konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des fernmetastasierungsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0.73 95% CI, 0.55-0.95). Der Anteil der BRAF mutierten Patienten betrug jeweils ca. 40% in den Studien. Ein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit für BRAF mutierte oder BRAF wildtyp Patienten konnte in den Subgruppenanalysen nicht gezeigt werden.

Trotz der potentiellen Gefahr lebensbedrohlicher und dauerhafter Nebenwirkungen spricht der Benefit mit der genannten Risikoreduktion für die Anwendung der Therapie.

Die Autoren gehen bei einer Risikoreduktion um 43% für Pembrolizumab (vs. Placebo) und 35% für Nivolumab (vs. Ipilimumab) hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens von einer solch großen Effektstärke aus, dass auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu erwarten ist. Die Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles liegt nach Meinung der Autoren deutlich bei den positiven Effekten der Medikation. Deshalb wurde eine starke Empfehlung zur Konsentierung vorgeschlagen.

#### 6.4.2.2. Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren

Zur adjuvanten Therapie mit BRAF und MEK Inhibitoren liegen zwei prospektiv randomisierte Studien mit einem Placebo-Kontrollarm vor [410, 412]. In einer Studie wurde die kombinierte Gabe der BRAF- und MEK-Inhibitoren Dabrafenib und Trametinib [410], und in einer zweiten Studie die adjuvante Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib allein untersucht [412].

Adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib

...

Im Studienarm mit Kombinationstherapie erlitten 26% der Patienten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führten, während dieses für 3% der Patienten im Placebo-Arm zutraf. Trotz dieser offensichtlich hohen Abbruchrate spricht der Benefit mit einer Risiko-reduktion von 53% für das rezidivfreie Überleben bzw. 43% für den Melanom-bedingten Tod für die Anwendung der Therapie. Die 1-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug 88% mit Therapie und 56% in der Placebogruppe; die geschätzte 3-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug 58% in der Kombinationstherapie-Gruppe und 39% in der Placebogruppe. Die Differenz entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 19%. Die 3-Jahres Gesamtüberlebensrate betrug 86% in der Kombinationstherapiegruppe und 77% in der Placebogruppe. Die Differenz entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 9%.

#### Referenzen

408. Eggermont, A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018. 378(19): p. 1789-1801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>
409. Weber, J., et al., Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(19): p. 1824-1835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>
410. Long, G.V., et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(19): p. 1813-1823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>
411. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 522-30.

412. Maio, M., et al., Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(4): p. 510-520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477665>

### 6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

6.38.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence <b>1b</b>	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Studien zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha publiziert worden. Dabei berichteten die meisten Studien über eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie. Nach Beendigung der Therapie erreicht die Lebensqualität i.d.R. wieder den Ausgangswert.  Für Ipilimumab zeigte sich trotz vieler Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo.	
	De-novo-Recherche: [422-434]	
	Konsensstärke: 100%	

#### Referenzen

422. Lens, M., A. Testori, and P.F. Ferucci, Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. *Curr Top Med Chem*, 2012. 12(1): p. 61-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196270>
423. Coens, C., et al., Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(3): p. 393-403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162999>
424. Cole, B.F., et al., Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1996. 14(10): p. 2666-73.
425. Dixon, S., et al., Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer*, 2006. 94(4): p. 492-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449995>
426. Egger, M.E., et al., Melanoma Patient-Reported Quality of Life Outcomes Following Sentinel Lymph Node Biopsy, Completion Lymphadenectomy, and Adjuvant Interferon: Results from the Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23(3): p. 1019-25.
427. Gjorup, C.A., et al., Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer*, 2017. 85: p. 122-132.
428. Kilbridge, K.L., et al., Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1311-8.
429. Mueller, T. and W. Voigt, Fermented wheat germ extract--nutritional supplement or anticancer drug? *Nutr J*, 2011. 10(6): p. 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892933>
430. Rataj, D., et al., Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs*, 2005. 28(3): p. 172-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915059>
431. Reuter, K., et al., Health-related quality of life, fatigue, and depression under low-dose IFN-alpha therapy in melanoma patients. *J Immunother*, 2014. 37(9): p. 461-7.
432. Trask, P.C., et al., Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology*, 2004. 13(8): p. 526-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295774>
433. Ziefle, S., et al., Health-related quality of life before and during adjuvant interferon-alpha treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother*, 2011. 34(4): p. 403-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499123>
434. Brandberg, Y., et al., Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b. *Eur J Cancer*, 2012. 48(13): p. 2012-9.

## 7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

### 7.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

<b>7.18.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	
	Konsensstärke: 100%	

**F. Meier, C. Garbe**

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wurde noch vor wenigen Jahren auf 8 Monate ( $\pm$  2 Monate) geschätzt [8], wobei eine große interindividuelle Variation besteht. Es besteht allgemeiner Konsens, dass für Melanommetastasen die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist. Für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Stadium IV liegen keine Daten vor. Ein Einschluss in eine klinische Studie sollte geprüft werden, empfohlen werden engmaschige klinische und radiologische Nachkontrollen.

#### Referenzen

8. Balch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol, 2009. 27(36): p. 6199-206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917835>

## 10. Mukosale Melanome

<b>10.9.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Im Falle einer vollständigen Entfernung des invasiven Primärtumors kann eine adjuvante Strahlentherapie der anatomischen Region zur Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle angeboten werden.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [807, 846, 850-856]	
	Konsensstärke: 96%	
<b>10.11.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die adjuvante Bestrahlung bei Lymphknotenmetastasen kann analog zum Vorgehen bei kutanen Melanomen durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [807, 846, 850-858]	
	Konsensstärke: 96%	

Die vorliegenden Daten zur Indikation einer adjuvanten, postoperativen Strahlentherapie von mukosalen Melanomen sind insgesamt unzureichend. Es existieren keine randomisierten

Studien zu diesem Thema. Fallserien haben gezeigt, dass eine postoperative Strahlentherapie nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors die lokoregionäre Tumorkontrolle verbessern kann. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Mehrere retrospektive Fallserien haben den Krankheitsverlauf von Patienten mit und ohne Strahlentherapie nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors verglichen [807, 846, 850-856]. Benlyazid et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse von 160 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs eine signifikante Abnahme der kumulativen Inzidenz von lokoregionären Metastasen nach adjuvanter Strahlentherapie nachweisen [851]. Die kumulative Inzidenz eines lokoregionären Rezidivs 5 Jahre nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors lag in der Gruppe der bestrahlten Patienten bei 29,9% und in der Kohorte ohne Strahlentherapie bei 55,6%. Das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden jedoch durch die adjuvante Strahlentherapie nicht positiv beeinflusst. Temam et al. berichten in ihrer retrospektiven Analyse von 69 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs über eine lokoregionale 5-Jahres-Kontrollrate von 26% für Patienten ohne und 62% für Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie [853].

Eine große Metaanalyse von 12 retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 1.593 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs ergab signifikant weniger lokoregionäre Rezidive in der Kohorte mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich mit Patienten, die nicht postoperativ bestrahlt wurden (HR, 0.51; 95% CI, 0.35-0.76;  $p = 0.155$ ). Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen bezüglich des Gesamtüberlebens (HR, 1.07; 95% CI, 0.95-1.2;  $p = 0.903$ ) [858]. Auch Wushou et al. kommen in ihrer Metaanalyse von acht retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 423 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs zum Ergebnis, dass eine adjuvante Strahlentherapie die lokoregionäre Tumorkontrolle verbessern kann. Die Studie konnte eine positive Assoziation zwischen adjuvanter Strahlentherapie und lokoregionäre Rezidiven nachweisen (OR, 0,36; 95% CI, 0,22-0,60;  $p = 0.000$ ). Im Hinblick auf das 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich hingegen keine positive Assoziation (OS 3 Jahre, OR = 1.41, 95% CI = 0.94-2.09,  $P = 0.093$ ; OS 5 Jahre OR = 1.06, 95% CI = 0.70-1.61,  $P = 0.161$ ) [857].

Anzumerken ist, dass die genannten Studien zur postoperativen adjuvanten Strahlentherapie ausschließlich an Kohorten mit Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs durchgeführt wurden.

#### Referenzen

807. Moreno, M.A., et al., Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*, 2010. 116(9): p. 2215-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20198705>
846. Krengli, M., et al., Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(3): p. 751-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647223>
850. Meleti, M., et al., Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*, 2008. 30(12): p. 1543-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704960>
851. Benlyazid, A., et al., Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010. 136(12): p. 1219-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173371>
852. Vandenhende, C., et al., Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol*, 2012. 126(2): p. 147-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018280>
853. Temam, S., et al., Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*, 2005. 103(2): p. 313-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578718>
854. Nakashima, J.P., et al., Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008. 70(6): p. 344-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984969>
855. Owens, J.M., D.B. Roberts, and J.N. Myers, The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(8): p. 864-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925346>
856. Saigal, K., et al., Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol*, 2012. 2012: p. 785131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345242/pdf/ISRN.ONCOLOGY2012-785131.pdf>
857. Wushou, A., et al., Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015. 43(4): p. 553-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797388>

---

## **Petrella TM et al., 2020 [10].**

### *Cancer Care Ontario*

Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

What systemic therapy should clinicians recommend to adult patients who have been rendered disease-free after resection of cutaneous melanomas (including all sites of metastases, if present) and who are at high risk for subsequent recurrence?

What systemic therapy should clinicians recommend to adult patients who have been rendered disease-free after the resection of mucosal melanomas?

In determining risk of recurrence, disease with any of the following characteristics was considered high risk:

- Primary melanoma with a tumour thickness greater than 4.0 mm (T4 in AJCC 6th, 7th, or 8th editions)
  - If node-negative, these tumours fall into AJCC stage IIb (no ulceration) or IIc (ulceration).
- Primary melanoma with a tumour thickness greater than 2.0–4.0 mm, with ulceration (T3b, stage IIb if node-negative)
- Primary melanoma with one or more of
  - positive sentinel lymph nodes (micrometastasis);
  - clinically detected positive regional lymph nodes (macrometastasis); or
  - in-transit, satellite, or microsattellite metastases (node-positive and stages IIIa–IIIc in the AJCC 6th or 7th editions, or stages IIIa–IIId in the AJCC 8th edition)
- Distant metastasis (stage IV)
- Recurrence of melanoma that was previously completely resected

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Gremium bestehend aus clinicians, other healthcare providers and decision makers, methodologists, and community representatives, Teilnahme von Patientenvertretern;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The literature search was conducted in Embase, Medline, and the Evidence Based Medicine Reviews database (Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database

of Systematic Reviews) for 1996 to 11 June 2018 and was subsequently updated to 28 May 2019.

#### LoE / GoR

- nicht vergeben

### **Cutaneous Melanoma**

#### Recommendation 1

Nivolumab or pembrolizumab is recommended as adjuvant therapy for patients with completely resected cutaneous melanoma without BRAF V600E or V600K mutations and with high risk of recurrence [stage iiia (>1 mm nodal metastasis) to iiid, IV].

Nivolumab, pembrolizumab, or dabrafenib–trametinib is recommended as adjuvant therapy for patients with completely resected cutaneous melanoma with BRAF V600E or V600K mutations and with a high risk of recurrence [stage iiia (>1 mm nodal metastasis) to iiid, IV].

Molecular testing of patients with high-risk melanoma to characterize mutations should be conducted to help guide appropriate treatment decisions.

Qualifying Statements: Nivolumab, pembrolizumab, and combination dabrafenib–trametinib (for BRAF V600E or V600K mutated melanoma) are all appropriate treatments; evidence to suggest which is more effective is currently insufficient. These agents were evaluated in different trials<sup>27,29,33</sup> and have not been directly compared in the adjuvant setting. For nivolumab and pembrolizumab, treatment-related AES, which occurred in 85% and 78% of patients respectively, tended to be mild and manageable, with the most common being fatigue, skin reactions (rash, pruritus), diarrhea, nausea, and endocrine disorders. Similar rates of grade 3 or greater treatment-related AES (14.4% and 14.7%) resulting in treatment discontinuation (9.7% and 13.8%) were reported. Combination dabrafenib–trametinib resulted in a higher rate of serious AES (36%), including pyrexia, hypertension, and hepatic effects, and a higher rate of discontinuation attributable to AES (25%).

The spectrum of AES and the contraindications for immunotherapy with nivolumab or pembrolizumab compared with those for dabrafenib–trametinib should be discussed with the patient when adjuvant treatment is being decided.

Key Evidence: The CheckMate 238 trial<sup>27,28</sup> reported a 2-year RFS of 62.6% for nivolumab (3 mg/kg) and 50.2% for ipilimumab (10 mg/kg) [hazard ratio (HR): 0.66;  $p < 0.0001$ ]. It is the only trial with data for stage IV patients. For that subgroup, the 2-year RFS rates were 58.0% and 44.3% respectively. Fewer AES were observed with nivolumab: grade 3 or greater AES occurred in 14.4% and 45.9% of patients, and deaths occurred in 0% and 0.4% ( $n = 2$ ) of the patients.

A combined indirect analysis of patients staged iiib and iiic from CheckMate 238 and EORTC 18071 (abstract only<sup>30</sup>) reported an 18-month RFS of 70.7% for nivolumab, 54.1% for ipilimumab, and 41.8% for placebo. The keynote-054 trial<sup>29</sup> reported an 18-month RFS of 71.4% for pembrolizumab compared with 53.2% for placebo. Grade 3 or greater AES occurred in 14.7% compared with 3.4% of patients; 1 death occurred in the pembrolizumab arm.

The combi-ad t rial<sup>33,34</sup> found that combination dabrafenib–trametinib in patients with BRAF V600E or V600K mutations was associated with improved RFS at all time points, the 4-year RFS being 54% compared with 38% (placebo). Benefit was found for all subgroups<sup>43</sup>. The trial included some stage iiia patients (those with nodal metastases larger than 1 mm); for that group, the 4-year DFS was 69% compared with 62% (HR: 0.58; 95% ci: 0.32 to 1.06). At 3 years, OS

was also better (86% vs. 77%), although not statistically significant because of the interim boundaries

set in the protocol.

Interpretation of the Evidence: The trials noted in the key evidence suggest that nivolumab, pembrolizumab, and (for BRAF V600E or V600K mutated disease) dabrafenib–trametinib are all effective in reducing recurrence, and current evidence does not suggest that one agent is better than the other. Long-term data and results from other ongoing trials might clarify which, if any, is better overall or for certain subgroups. Although direct evidence is available only for stages iiib, iiic, and IV for nivolumab and for a subset of stages iiia, iiib, and iiic for pembrolizumab (using the AJCC 7th edition), it is the opinion of the authors that the overall body of evidence suggests that those agents should offer similar efficacy in patients with a high risk of recurrence

regardless of stage III subgroup. Evidence from the metastatic setting suggests that nivolumab and pembrolizumab are equivalent in efficacy and toxicity profile.

### Recommendation 3

Use of IFN- $\alpha$  for adjuvant treatment of cutaneous melanoma is no longer recommended outside of a clinical trial.

Qualifying Statements : The EORTC 18081 trial (see NCT01502696 at <https://ClinicalTrials.gov/>) comparing pegylated IFN- $\alpha$ 2b for 2 years with observation in ulcerated stage II melanoma had an estimated completion date in April 2019. That trial might confirm the results of the International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group IPD meta-analysis<sup>20</sup>, which suggested that IFN- $\alpha$  is of benefit in ulcerated melanoma. Interferon might have a limited role in high-risk patients not eligible for other treatments.

Key Evidence: The Cochrane meta-analysis<sup>21</sup> included 18 RCTs involving 10,499 patients and compared HD-IFN- $\alpha$  with observation or any other treatment in patients with regional lymph node metastasis (and undergoing radical lymph node dissection) or with a tumour thickness greater

than 1 mm. Adjuvant HD-IFN- $\alpha$  was associated with an improved DFS (HR: 0.83; 95% ci: 0.78 to 0.87;  $p < 0.00001$ ) and OS (HR: 0.91; 95% ci: 0.85 to 0.97;  $p = 0.003$ ), representing an absolute improvement of about 6% in 5-year DFS and 3% in OS.

The International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group<sup>20</sup> conducted an IPD meta-analysis comparing IFN- $\alpha$  with no IFN- $\alpha$  (observation only) in high-risk melanoma. It included fifteen IFN- $\alpha$  trials involving 7744 patients. Individual patient data were available from eleven of those trials (5861 patients), and summary data from the remaining trials were used. Administration of IFN- $\alpha$  was associated with a significant improvement in event-free survival [EFS (HR: 0.86; 95% ci: 0.81 to 0.91;  $p < 0.00001$ )] and OS (HR: 0.90; 95% ci: 0.85 to 0.97;  $p = 0.003$ ). For trials providing IPD, the 5-year OS was 49.1% with IFN- $\alpha$  compared with 46.1% without; the 10-year OS was 39.9% compared with 37.1%; the 5-year EFS was 37.8% compared with 34.3%;

and the 10-year EFS was 31.2% compared with 28.5%. Although statistically significant, the absolute differences are small.

Adverse effects of HD-IFN- $\alpha$  and their management based primarily on the E1684, E1690, and 1694 trials—have been reviewed by others<sup>45,46</sup>. ... Treatment was discontinued because of AES in 10%–26% of patients. Most patients experienced acute flu-like symptoms (fever, chills, headache, myalgia, nausea, and vomiting) with grade 3 or greater AES in 4%–18% of patients.

Fatigue, which has been reported in 70%–100% of patients (18% grade 3 or greater), and neuropsychiatric symptoms increase in severity over time. Other AES are anorexia, cardiotoxicity, hepatotoxicity, autoimmunity, ocular toxicity, and altered laboratory findings. Although generally manageable with careful monitoring, supportive care, and dose modifications, those AES often have a profound negative effect on quality of life and can be life-threatening.

Interpretation of the Evidence: The meta-analyses indicate that IFN- $\alpha$  is associated with a small but statistically significant improvement in OS and DFS. For most patients, the AES are judged to outweigh the possible small benefit. The IPD meta-analysis suggests that the IFN- $\alpha$  benefit applies only to ulcerated tumours, a finding that must be confirmed in a trial designed to test efficacy specifically in ulcerated melanoma. The benefits of nivolumab, pembrolizumab, and (for BRAF-mutant melanoma) dabrafenib–trametinib exceed those of IFN- $\alpha$ , and therefore IFN- $\alpha$  is not recommended.

## **Mucosal Melanoma**

### Recommendation 5

Immune checkpoint inhibitors (nivolumab or pembrolizumab) or targeted therapy (in patients with identified mutations) are recommended for adjuvant therapy of mucosal melanoma with high risk of recurrence.

Qualifying Statements: Mutation characterization is required before targeted agents are considered. Compared with cutaneous melanoma, mucosal melanoma has a different origin and spectrum of mutations. BRAF mutations are less common than they are in cutaneous melanoma, and therefore inhibitors are of little value in unselected patients. KIT mutations are more prevalent in mucosal melanoma, and inhibitors such as imatinib appear to be of value in advanced melanoma with KIT mutation<sup>47</sup>; however, no trials of the adjuvant use of kit inhibitors were found.

The trials forming the key evidence for cutaneous melanoma (see recommendations 1 and 2) excluded mucosal melanoma, with the exception of the CheckMate 238 trial, which included 29 patients (3.2% of the total). That small number is insufficient to allow for any conclusions to be drawn specifically for that subgroup.

There might be a role for chemotherapy, but evidence is not sufficient to make a recommendation at this time. Adjuvant treatment of mucosal melanoma with HD-IFN- $\alpha$ 2b compared with temozolomide–cisplatin was studied in a phase II trial<sup>48</sup> in patients with stages II and III mucosal melanoma and in a subsequent phase III trial<sup>49</sup> in patients with stages I–III mucosal melanoma, reported only in abstract form<sup>35</sup>. The phase II study found that temozolomide–cisplatin resulted in a better OS and DFS than did HD-IFN- $\alpha$ 2b or placebo. A follow-up phase III study confirmed the benefit of temozolomide–cisplatin compared with HD-IFN- $\alpha$ 2b. The available evidence is limited because of a lack of full publication and inconsistency with studies in metastatic melanoma<sup>49</sup>.

Key Evidence: Targeted agents and immune checkpoint inhibitors have not been evaluated specifically as adjuvant therapy in mucosal melanoma. Key evidence is considered to be the trials supporting their use in cutaneous melanoma<sup>27–30,33,34</sup> (see the earlier recommendations) and the data from trials in advanced or metastatic melanoma in which those agents were shown to be effective. D’Angelo et al.<sup>50</sup> conducted a pooled analysis of nivolumab alone or combined with ipilimumab in unresectable stage III or IV mucosal melanoma, finding



that nivolumab–ipilimumab had greater efficacy than either nivolumab monotherapy or ipilimumab monotherapy (objective response rate: 37.1% vs. 23.3% vs. 8.3%), but with a much greater rate of grades 3–4 AES (40% vs. 8% vs. not stated). Compared with ipilimumab alone, pfs was better with nivolumab–ipilimumab (HR: 0.35; 95% ci: 0.19 to 0.64) and with nivolumab alone (HR: 0.62; 95% ci: 0.39 to 0.98). A post hoc analysis of patients with advanced mucosal melanoma in the keynote-001, -002, and -006 trials reported that pembrolizumab provided a durable tumour response<sup>51</sup>.

**Interpretation of the Evidence:** Recommendations for the use of immune checkpoint inhibitors in mucosal melanoma are based on extrapolation of results from cutaneous melanoma (see recommendations 1 and 2) and from trials in nonresectable mucosal melanoma. For targeted therapy, the authors believe that cutaneous and mucosal melanoma with the same mutations would benefit from the same targeted therapies. Adjuvant therapy with dabrafenib–trametinib can therefore be considered in mucosal melanoma in which BRAF V600E or V600K is the primary mutation.

#### Referenzen

20. Ives NJ, Eggermont AMM, Bufalino R, et al. on behalf of the International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:171–83.
21. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD008955.
27. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
28. Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (nivo) versus ipilimumab (ipi) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238) [abstract 9502]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9502](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9502); cited 11 January 2020]
29. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
30. Shoushtari AN, Freeman ML, Betts KA, et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as an adjuvant therapy for resected melanoma [abstract 9593]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9593](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9593); cited 11 January 2020]
31. Freeman ML, Shoushtari AN, Betts KA, et al. Assessing the value of nivolumab (nivo) versus placebo (pbo) and ipilimumab (ipi) as adjuvant therapy for resected melanoma [abstract 9594]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9594](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9594); cited 11 January 2020]
32. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. on behalf of the brim8 investigators. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation–positive melanoma (brim8): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510–20.
33. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.
34. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer followup confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600–mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441–9.
35. Lian B, Cui C, Song X, et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma [abstract 9589]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9589](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9589); cited 11 January 2020]
43. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, et al. Association between baseline disease characteristics and relapse-free survival (RFS) in patients (pts) with BRAF V600–mutant resected stage III melanoma treated with adjuvant dabrafenib (d) + trametinib (t) or placebo (pbo) [abstract 9582]. *J Clin Oncol* 2019;37:. [Available online at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9582](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9582); cited 11 January 2020]
47. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182–90.
48. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4488–98.
49. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag* 2018;5: MMT11.
50. D’Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:226–35.
51. Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of keynote-001, 002, 006. *Br J Cancer* 2018;119:670–4.

---

**Seth R et al., 2020 [12].**

*American Society of Clinical Oncology*

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide guidance to clinicians regarding the use of systemic therapy for melanoma. addresses four clinical questions:

- (1) What neoadjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with cutaneous melanoma eligible for resection?
- (2) What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma?
- (3) What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with unresectable/metastatic cutaneous melanoma?
- (4) What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with noncutaneous melanoma (stage  $\geq$  II)?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (Expert Panel of medical, radiation, surgical and community oncologists as well as two patient representatives and an ASCO guidelines staff member with health research methodology expertise);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Erstellung der Empfehlungen zum Teil auf Basis der Guidelines Into Decision Support (GLIDES) methodology,
- je nach Fragestellung, vorliegender Evidenz werden formale und informale Konsensusprozesse genutzt
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched in October 2018, Update of Pubmed search in June 2019

## LoE

Rating	Definition
<b>High</b>	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
<b>Intermediate</b>	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
<b>Low</b>	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
<b>Insufficient</b>	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

## GoR

Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence-based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
<b>Informal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).
<b>No Recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

## Sonstige Hinweise

- All references to stage in these recommendations refer to stage determined by the eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) criteria<sup>8</sup> unless otherwise noted.

## Empfehlungen bezüglich Frage 2

What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefits in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma? Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, lymph node dissection v sentinel lymph nodes) who benefit more or less from those options?

### Recommendation 2.1

Adjuvant pembrolizumab, nivolumab, or combination dabrafenib and trametinib therapy should not be offered to patients with resected stage II melanoma outside of enrollment in a clinical trial (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate).

Literature review and analysis. No positive trials (notably, BRIM8 included patients with stage IIC BRAF-mutant melanoma) were identified that inform treatment in stage II disease.

Clinical interpretation. In the absence of data, therapy with these agents cannot be recommended. Participation in a suitable clinical trial is favored.

### Recommendation 2.2

For patients with resected stage IIIA/B/C/D disease that is BRAF wild type, the following options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks. Ipilimumab and high-dose IFN are not recommended for routine use in adjuvant therapy. (Type: Evidence based, benefits outweigh the harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements. Patients with stage III disease with microscopic sentinel nodal metastasis <1 mm in diameter were not included in the randomized trials that studied efficacy of immune checkpoint inhibitors as adjuvant therapy for melanoma. Both nivolumab and pembrolizumab are US Food and Drug Administration (FDA) approved as adjuvant treatment for patients with melanoma with lymph node involvement who have undergone complete disease resection. Patients with stage III disease with <1-mm involvement in the sentinel lymph node have a relatively better prognosis and lower risk of relapse. Therefore, treatment should be individualized after discussing risk-benefit quotient with these patients.

Literature review and analysis. One meta-analysis<sup>13</sup> and 14 randomized trials in stage III melanoma were identified where BRAF mutation status was not an eligibility requirement.

Three investigated different monoclonal antibody therapies versus observation/placebo: EORTC 18071,<sup>30-32</sup> AVAST-M,<sup>34,35</sup> and EORTC 1325/Keynote 054.<sup>33</sup> Of these, one (EORTC 18071) found significant improvements in RFS and OS for the CTLA4-blocking antibody ipilimumab versus placebo (RFS: HR, 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.89; P < .001; OS: HR, 0.72; 95% CI, 0.58 to 0.88; P < .001), and one (EORTC 1325/Keynote 054) found significant improvements in RFS for the PD1-blocking antibody pembrolizumab versus placebo (RFS: HR, 0.57; 98.4%CI, 0.43 to 0.74; P < .001). The remaining trial (AVAST-M) found no improvement for bevacizumab versus observation. One trial, Checkmate 238,<sup>36</sup> found that nivolumab had significantly improved RFS compared with ipilimumab (RFS:HR, 0.65; 97.56%CI, 0.51 to 0.83; P < .001).

**TABLE 1.** Summary of Randomized Trials of Adjuvant Therapy in Cutaneous Melanoma

Therapy	Trial
Interferon v observation	ECOG E1697 <sup>18</sup> (N = 1,150)
	NORDIC <sup>19</sup> (N = 855)
	Sunbelt <sup>21</sup> (n = 218 and 556 in two protocols)
Different dosages, schedules, and/or methods of IFN administration	Two DeCOG trials <sup>23,24</sup> (N = 909 and 627)
	SWOG S0008 <sup>25</sup> (N = 402)
	EADO <sup>27</sup> (N = 898)
	Mao et al <sup>28</sup> 2011 (phase II; N = 158)
	Payne et al <sup>29</sup> 2014 (phase II; N = 194)
Monoclonal antibodies v placebo	EORTC 18071 <sup>30</sup> (N = 951; ipilimumab)
	EORTC 1325 <sup>33</sup> (N = 1,019; pembrolizumab)
	AVAST-M <sup>34</sup> (N = 1,343; bevacizumab)
Monoclonal antibody v monoclonal antibody	Checkmate 238 <sup>36</sup> (N = 906; nivolumab v ipilimumab)
Small-molecule therapy v placebo	COMBI-AD <sup>37</sup> (N = 870; dabrafenib plus trametinib)
	BRIM8 <sup>39</sup> (N = 498; vemurafenib)
CpG type B oligodeoxynucleotide v placebo	Koster et al <sup>40</sup> 2017 (combined analysis of two small randomized trials; N = 52)

Abbreviations: DeCOG, German Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IFN, interferon.

**Clinical interpretation.** While the Suciú et al<sup>13</sup> metaanalysis did demonstrate significant benefits in terms of RFS and OS for IFN compared with observation, these benefits were limited when compared with more recently available agents, and the Expert Panel believes that the benefits are outweighed by the known toxicity of IFN (Data Supplement Table 5). The results of trials of different forms of IFN (eg, high dose) were not interpretable and did not lead to any new recommendation. Therefore, the Expert Panel determined that IFN could not be recommended. The EORTC 18071 study found ipilimumab to be superior to placebo in terms of RFS and OS. However, Checkmate 238 found nivolumab superior to ipilimumab with regard to RFS and with lower toxicity. Given these data, adjuvant ipilimumab can no longer be recommended as the preferred form of adjuvant immunotherapy. Nivolumab is recommended on the basis of the Checkmate 238 trial results.

EORTC 1325/Keynote 054 found that pembrolizumab was superior to placebo in RFS. In addition, the Expert Panel believes that the RFS benefit and toxicity found in that trial are comparable to those found with nivolumab in the Checkmate 238 trial. Given this assessment, because there is no head-to-head comparison of nivolumab versus pembrolizumab, pembrolizumab is a valid treatment option.

In both adjuvant trials of pembrolizumab/nivolumab, all enrolled patients had a complete lymphadenectomy; further discussion of this topic can be found in the Other Considerations section for Clinical Question 2. The Expert Panel does not believe this affects the strength of the recommendation for these agents, nor does the change in the staging system to the eighth edition AJCC affect any of the adjuvant recommendations.

### Recommendation 2.3

For patients with resected stage IIIA/B/C/D BRAF-mutant (V600E/K\*) disease, the following therapy options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks OR dabrafenib plus trametinib x 52 weeks.

(Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

**Qualifying statements.** Patients with stage III disease with microscopic sentinel nodal metastasis < 1 mm in diameter were not included in the randomized trials that studied efficacy of immune

checkpoint inhibitors as adjuvant therapy for melanoma. Both nivolumab and pembrolizumab are FDA approved as adjuvant treatment for patients with melanoma with lymph node involvement who have undergone complete resection of their disease. Patients with stage III disease with < 1-mm involvement in the sentinel lymph node usually have a good prognosis and low risk of relapse. Therefore, treatment should be individualized after discussing risk-benefit quotient with these patients.

Literature review and analysis. In addition to the trials mentioned for Recommendation 2.2, all of which included patients with BRAF-mutant melanoma, a trial (COMBIAD<sup>37</sup>) of dabrafenib plus trametinib versus placebo was conducted specifically in patients with BRAF V600 E/K mutations. This trial found significant improvement in RFS (HR, 0.47; 95% CI, 0.39 to 0.58;  $P < .001$ ) and OS (HR, 0.57; 95% CI, 0.42 to 0.79;  $P = .0006$ ), with a minimum of 3 years of follow-up. Patients with stage III disease with microscopic sentinel nodal metastases, 1 mm were not included in the COMBI-AD trial. Subgroup analyses in the pembrolizumab Keynote 054 and nivolumab Checkmate 238 trials of patients with resected melanoma found similar benefits for those with wild-type or BRAF V600 E/K-mutant disease.

Clinical interpretation. The agents described in Recommendation 2.2 are valid treatment options for BRAF V600E/K-mutant melanoma, but the results of the COMBI-AD trial indicate that dabrafenib plus trametinib is also a valid option for those patients and provide preliminary evidence of an OS benefit. In the absence of head-to-head comparisons of the efficacy of these agents in this population, either (anti-PD1 or dabrafenib plus trametinib) of these treatment options can be considered, although severe (grade  $\geq 3$ ) treatment-related toxicity was reportedly higher with dabrafenib and trametinib (41%) as compared with nivolumab (14.4%) or pembrolizumab (14.7%). Additionally, the treatment discontinuation rate was higher in COMBI-AD (26%) than in Checkmate 238 (8%) or Keynote 054 (10%).

#### Recommendation 2.4

No recommendation can be made for or against dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III/IV melanoma with BRAF mutations other than V600E/K (Type: No recommendation; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Not applicable).

Literature review and analysis. No trials were identified that studied adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with other BRAF mutations.

Clinical interpretation. In the absence of data on other BRAF mutations, dabrafenib plus trametinib cannot be specifically recommended for these patients.

#### Recommendation 2.5

Patients with resected stage IV melanoma should be offered adjuvant nivolumab (Type of recommendation: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Patients with resected stage IV melanoma may be offered pembrolizumab or (in the case of BRAFmutant disease) dabrafenib plus trametinib (Type of recommendation: Informal consensus; Evidence quality: None; Strength of recommendation: Weak).

Literature review and analysis. Only the Checkmate 238 trial of nivolumab versus ipilimumab included patients with completely resected stage IV disease. No other data were available.

Clinical interpretation. The Expert Panel believes that the evidence from the Checkmate 238 trial melanoma is sufficient to make a strong recommendation in favor of singleagent nivolumab in patients with resected stage IV melanoma. Although pembrolizumab has not been

investigated in these patients, given the similarities in effect between nivolumab and pembrolizumab found in the key trials, it is reasonable to weakly recommend pembrolizumab as an alternative to nivolumab in those with resected stage IV disease. Similarly, given the data from the relevant trials of dabrafenib plus trametinib in stage III disease, the Expert Panel feels it is reasonable to weakly recommend adjuvant dabrafenib plus trametinib in these patients when their disease is BRAF V600E/K mutant. The Expert Panel believes that adjuvant dabrafenib plus trametinib may be of more value for patients who cannot be treated with or cannot tolerate adjuvant nivolumab.

#### Referenzen aus Leitlinien

13. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al: Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 110:87-96, 2018
30. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:522-530, 2015
31. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 375:1845-1855, 2016
32. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, et al: Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): Secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:393-403, 2017
33. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al: Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378:1789-1801, 2018
34. Corrie PG, Marshall A, Nathan PD, et al: Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: Survival analysis of the AVAST-M trial. *Ann Oncol* 29:1843-1852, 2018
35. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, et al: Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): Preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 15:620-630, 2014
36. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824-1835, 2017
37. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 377:1813-1823, 2017
38. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al: Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 36:3449-3457, 2018

---

## **Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party, 2020 [3].**

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma

### **Zielsetzung/Fragestellung**

The purpose of evidence-based clinical guidelines for the management of any medical condition is to achieve early diagnosis whenever possible, make doctors and patients aware of the most effective treatment options, and minimise the financial burden on the health system by documenting investigations and therapies that are inappropriate.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse erwähnt, aber nicht näher beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Basiert auf Adaptation und Aktualisierung der systematischen Reviews für die deutsche S3-Leitlinie
- Bezüglich der adjuvanten systemischen Therapie: Suche in Cochrane Library (Feb 2017), Embase (Feb 2017), Pubmed (März 2018) , Trip (Feb 2017)

LoE

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)



III-2	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

### GoR

<b>Grade of recommendation</b>	<b>Description</b>
<b>A</b>	Body of evidence can be trusted to guide practice
<b>B</b>	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
<b>C</b>	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
<b>D</b>	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

<b>Type of recommendation</b>	<b>Definition</b>
<b>Evidence-based recommendation</b>	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
<b>Consensus-based recommendation</b>	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
<b>Practice point</b>	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

### Sonstige Hinweise

- Leitlinie ist ausschließlich als online Version verfügbar, letztes Update der Abschnitte zur systemsichen, adjuvanten Therapie im August 2018

### **What is the role of adjuvant systemic therapy in patients with resected stage II and stage III melanoma?**

Evidence summary	Level	References
Combination dabrafenib and trametinib treatment for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC BRAF V600E/K melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.47; P<0.001).	II	[2]
Nivolumab for one year in resected IIIB, IIIC, IV melanoma improves RFS compared to ipilimumab (10mg/kg) (HR 0.65; P<0.001).	II	[3]
Pembrolizumab for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.57; P<0.001).	II	[17]
Ipilimumab (10mg/kg for 4 doses followed by 3 monthly maintenance treatment for 3 years) in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS (HR 0.76, P<0.001) and OS (HR 0.72; P=0.001) compared to placebo.	II	[5]
Adjuvant IFN- $\alpha$ in resected stage II, III melanoma improves RFS (HR 0.83; P<0.00001) and overall survival (HR 0.91; P=0.003) compared to observation.	I	[9]



Evidence-based recommendation?	Grade
All patients with resected stage III melanoma should discuss the benefits, potential toxicities and out-of-pocket costs of adjuvant systemic therapy with an experienced melanoma medical oncologist who is part of a multidisciplinary melanoma team, including the role of clinical trials.	C

Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with BRAF V600E/K resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with combination dabrafenib/trametinib. Note: Adjuvant dabrafenib/trametinib is not TGA approved or PBS listed	B

Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with resected stage IIIB/C or IV melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with nivolumab. Note: Adjuvant nivolumab is not PBS funded.	B

Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Patients with resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with pembrolizumab.</p> <p>Note: Adjuvant pembrolizumab is not TGA approved or PBS funded.</p>	<b>B</b>

Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Patients for whom adjuvant nivolumab, pembrolizumab or dabrafenib/trametinib is not appropriate or is not available, routine follow-up may be appropriate. Patients may consider treatment with IFN-<math>\alpha</math> after discussion with a medical oncologist regarding the associated toxicity and potential benefit.</p>	<b>B</b>

Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Ipilimumab is not recommended because it has inferior efficacy and greater toxicity than nivolumab.</p>	<b>B</b>

Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Outside of a clinical trial adjuvant systemic therapy is not recommended for patients with resected stage II melanoma.</p>	<b>C</b>

Referenzen aus Leitlinien

2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017 Sep 10 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017 Sep 10 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>.
5. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016 Nov 10;375(19):1845-1855 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>.
9. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 18;6:CD008955 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775773>.
17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018 Apr 15 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [11].**

Cutaneous melanoma: A national clinical guideline

**Zielsetzung/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

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. (Die Gültigkeit der Leitlinie wurde auf 3 Jahre festgelegt.)

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 <sup>++</sup>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 <sup>++</sup>	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 <sup>+</sup>	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 <sup>-</sup>	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.	
<b>R</b>	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.
<b>R</b>	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.<sup>140</sup> 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.<sup>141</sup> **(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.<sup>142-151</sup> 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 surgery<sup>145-147</sup> 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++)**

140 Burneister 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 148 Cameron DA, Cornbleet 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.
- 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.
- 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.
- 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.

:

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)  
am 25.05.2020

#	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	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplasm* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.05.2020

#	Suchfrage
1	"melanoma/therapy"[MeSH Terms]
2	melanom*[tiab]
3	(skin*[ti]) OR cutaneous[ti]
4	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR malignan*[ti]
5	(#3) AND #4
6	(#2 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	(#1 OR #6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw]



	OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
9	(#8) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.05.2020

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH Terms]
2	melanom*[tiab]
3	(skin*[ti]) OR cutaneous[ti]
4	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR malignan*[ti]
5	(#3) AND #4
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Dabrafenib - Trametinib for Melanoma Adjuvant Therapy; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 05.2019. [Zugriff: 28.05.2020]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT\\_fnCGR\\_REDACT\\_Post\\_03May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT_fnCGR_REDACT_Post_03May2019_final.pdf).
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pembrolizumab (Keytruda) for Melanoma Adjuvant Therapy; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 08.2019. [Zugriff: 28.05.2020]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10168PembrolizumabMAT\\_fnCGR\\_REDACT\\_Post\\_01Aug2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10168PembrolizumabMAT_fnCGR_REDACT_Post_01Aug2019_final.pdf).
3. **Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. 30.01.2020. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 - Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom; adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-451/2019-09-19\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-446.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-451/2019-09-19_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-446.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2019 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-381/2019-02-21\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-386.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-381/2019-02-21_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-388/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_nAWG\\_D-383.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-388/2019-03-22_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-383.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Trametinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-387/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Trametinib\\_nAWG\\_D-384.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-387/2019-03-22_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-384.pdf).

8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 3.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_3.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.2.pdf).
9. **Lorenzi M, Arndorfer S, Aguiar-Ibañez R, Scherrer E, Liu FX, Krepler C.** An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess* 2019;8(1):135-145.
10. **Petrella TM, Fletcher GG, Knight G, McWhirter E, Rajagopal S, Song X, et al.** Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2020;27(1):e43-e52.
11. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 26.05.2020]. (SIGN Publication; Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
12. **Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al.** Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020:Jco2000198.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**2020-B-129**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 15.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard richtet sich in der adjuvanten Situation des metastasierten Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung nach dem Stadium der Lymphknoten-Beteiligung. Bei Makrometastasierung sollte vor Einleiten einer adjuvanten systemischen Therapie die vollständige Ausräumung der betroffenen Lymphknotenstationen erfolgen. Im Stadium IIIB, C und D gibt es im Anschluss eine klare Indikation zur adjuvanten systemischen Therapie mit entweder einem Anti-PD1-Antikörper (Pembrolizumab oder Nivolumab) oder bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom zu einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib/Trametinib. Im Stadium IIIA wurden in die Zulassungsstudien lediglich Patienten eingeschlossen, die eine Mikrometastase von mindestens 1 mm Durchmesser hatten. Zwar besteht auch für diese Patienten eine Zulassung für eine adjuvante Therapie mit den genannten Wirkstoffen, aber da therapeutische Nebenwirkungen durchaus bestehen und die Prognose in diesem Stadium auch ohne Therapie schon gut ist, wird die Therapieempfehlung hier nur als Kannbestimmung gehandhabt.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Das hauptsächliche Kriterium für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen ist der Mutationsstatus. Da lediglich 30–40 % dieser Patienten eine BRAF-Mutation aufweisen, entfällt diese Option für die Mehrzahl der Patienten. Ansonsten werden mutations-positive Patienten über beide Optionen aufgeklärt, da die Datenlage zur Effektivität für beide Behandlungspfade vergleichbar gut ist. In die Therapieentscheidung fließen verschiedene Faktoren ein, die mit dem Patienten individuell für seine Situation und Präferenz besprochen werden. Dazu gehören unter anderem: Komorbiditäten des Patienten, die Dynamik der Erkrankung, das Risiko für bleibende/tödliche Nebenwirkungen, Präferenz für orale/intravenöse Applikation.

**Literatur (1-4)**

1. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (letzter Zugriff: 12. Juni 2020). AWMF-Register Nr. 018/024OL. Langversion 3.2, Oktober 2019.

<b>Kontakt Daten</b>
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 15.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
2. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378: 1789-1801.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1824-1835.
4. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1813-1823.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-129**

**Kontaktdaten**

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)*

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Bis vor kurzem war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFN $\alpha$ ). In den letzten Jahren hat sich die Situation grundlegend gewandelt. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion stehen jetzt folgende Optionen zur Verfügung, differenziert nach dem BRAF-Mutationsstatus:

- Patienten ohne BRAF-Mutation
  - Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, d. h. entweder mit Nivolumab oder mit Pembrolizumab
- Patienten mit BRAF-V600-Mutation
  - Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, d. h. entweder mit Nivolumab oder mit Pembrolizumab oder
  - gezielte Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib.

Interferon-Präparate wurden zwischenzeitlich vom Markt genommen.

Der Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion richtet nach dem BRAF-Mutationsstatus. Standard bei Patienten ohne BRAF-Mutation ist die Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, bei Patienten mit BRAF-Mutation die Therapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper oder die gezielte Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor.

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.</p>
<p><u>Fragestellung</u></p> <p>Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard in der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.</p> <p>Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Mit der Zulassung der Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) sowie den anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab als Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden.[1] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[2, 3] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert.</p> <p>Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger zugelassen, seit 2016 auch die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab.</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden.</p> <p>Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein Großteil der Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Patienten mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie nach Erzielung einer kompletten Resektion von Primärtumor und lokoregionären Metastasen.</p> <p>Bis vor kurzem war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFN<math>\alpha</math>). Interferon führt relativ unspezifisch zu einer Aktivierung des Immunsystems, damit potentiell zu Verstärkung einer tumorspezifischen Immunität und damit der Kontrolle oder Eliminierung okkulten Tumorzellen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Unter den verschiedenen verfügbaren Therapieschemata (Hochdosistherapie, niedrig dosierte subkutane IFN-Therapie) konnte sich nach einer Vielzahl von Studien keine eindeutige Beziehung zwischen Dosis oder Dauer der Therapie und ihrer Wirksamkeit erweisen. Aus verschiedenen Metaanalysen lässt sich ableiten, dass die relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidives zwischen 10 und 20 Prozent liegt (Hazard-Ratio grob zwischen 0,8 und 0,9).[4] Die Abwägung zwischen Nutzen einer</p>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.</p>
<p>Interferonbehandlung und deren Nebenwirkungen führte zu einem letztlich nur begrenztem Einsatz dieser Therapie in der adjuvanten Situation.[5]</p> <p>Vor dem Hintergrund der im folgenden beschriebenen Veränderungen der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium III wie auch der Verdrängung der Interferontherapie aus anderen Indikationen, z.B. der Hepatitis, wurden bis Anfang 2020 schrittweise alle verfügbaren konventionellen Darreichungsformen von Interferon alpha IIa/IIb vom Markt genommen, so dass für primäre Hochrisikomelanome ohne Lymphknotenbeteiligung (Stadium II) derzeit keine zugelassene adjuvante Behandlung zur Verfügung steht.</p> <p><b>Aktuelle Situation der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms im Stadium III</b></p> <p>Der Entwicklung in der palliativen Behandlung des metastasierten Melanoms folgend wurden verschiedene Optionen der zielgerichteten bzw. Immuntherapie in der adjuvanten Situation geprüft.</p> <p>In einer 2016 publizierten Phase-III-Studie (EORTC-18071 bzw. BMS CA184-029) zum Einsatz des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit vollständig resezierten lokoregionären Lymphknotenmetstasen eines malignen Melanoms (Stadium III) gezeigt werden.[6] Die Rezidivrate nach 5 Jahren lag bei unbehandelten Kontrollen bei 70 Prozent, bei Ipilimumab-Behandelten bei 59 Prozent (Hazard-Ratio 0,76; 95%-CI 0,64-0,89). Das HR für das Gesamtüberleben war entsprechend (HR=0,72; 95%-CI 0,58-0,88), womit Ipilimumab prinzipiell eine erfolgreiche Therapieoption für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko darstellt. Die Therapie ist jedoch nebenwirkungsreich. Unter Ipilimumab in der EORTC-18071 hatten mehr als 50 Prozent der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4), viele (45%) therapiebedingt. Die Nebenwirkungen waren insgesamt überwiegend immunvermittelt und teils fatal (5 Todesfälle bei 471 Behandelten). Insgesamt führten Nebenwirkungen (alle Grade) bei 48 Prozent der Behandelten zum Therapieabbruch. Während Ipilimumab von der FDA in den USA als adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen ist, kam es in Europa nicht zu einem formalen Zulassungsverfahren.</p> <p>Der erfolgreiche Einsatz von PD-1-Antikörpern beim metastasierten Melanom war Grundlage für deren Einsatz in Studien zur adjuvanten Therapie. Nivolumab wurde in der BMS-CA209-238 Phase-III-Studie (Checkmate 238) gegenüber Ipilimumab geprüft.[7] Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Patienten unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab lediglich knapp 30 Prozent der Patienten. Dies entsprach einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,65 (95%-CI 0,51-0,83).</p> <p>Kurze Zeit später veröffentlichte Daten zum Einsatz eines weiteren PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente Ergebnisse.[8] Patienten (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei Wochen oder Placebo. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate bei Unbehandelten 39 Prozent gegenüber 25 Prozent unter Pembrolizumab. Die Hazard-Ratio betrug 0,57 (98,4%CI 0,43-0,74).</p>



**Kontaktdaten**

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)*

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen der PD1-Antikörper überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 für Nivolumab bzw. knapp 15% für Pembrolizumab versus 46% unter Ipilimumab). Beide PD1-Antikörper Therapien sind zwischenzeitlich zur adjuvanten Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und Gegenstand einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Melanom.

Für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III wurde die prospektiv randomisierte, doppelblinde Studie Combi-AD durchgeführt. Es wurden 870 Patienten im vollständig resezierten Stadium III (lokoregionäre lymphogene Metastasierung) eingeschlossen und einer 1-jährigen Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib sowie dem MEK-Inhibitor Trametinib oder einer Doppelplacebobehandlung zugeordnet. Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, das fernmetastasenfreie Überleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse wurden aufgrund einer unerwartet niedrigen Ereignisrate nach Absprache mit den Behörden in Abweichung vom ursprünglichen Protokoll vorzeitig nach einer neu festgelegten Frist erstmals evaluiert und publiziert. Hier findet sich mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens sowie mit einer Hazard-Ratio von 0,57 (0,42-0,79) auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben [9]

Im September 2018 erfolgte die Zulassung für Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Die Ergebnisse einer weiter fortgeschrittenen Analyse (Stichtag 30.4.2018) wurden kürzlich publiziert und konnten die primäre Analyse im wesentlichen bestätigen. Es wurden aktualisierte Daten zu den 3- und 4-Jahres-RFS-Raten mit 59% (95% VB 55%-64%) bzw. 54% (49%-59%) im DT-Arm und 40% (35%-45%) und 38% (34%-44%) im Placebo-Arm berichtet.[10]

Im Überblick ergibt sich folgende Studiendatenlage:

<b>Kontaktdaten</b>						
<i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i>						
<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i>						
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>						
Indikation gemäß Beratungsantrag						
Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.						
	CM238		COMBI-AD		KN054	
Patient Population	Completely resected stage IIIB / C or IV melanoma		Completely resected, BRAF V600E/K - positive stage IIIA / B / C melanoma		Completely resected stage IIIA / B / C melanoma	
Therapie	Nivo	Ipi	Dab/Tram	Placebo	Pembro	Placebo
N	453	453	438	432	514	505
RFS HR	0.65 (97.56% CI: 0.51-0.83), P<0.0001		0.47 (95% CI: 0.39-0.58), P<0.001		0.57 (98.4% CI: 0.43-0.74), P<0.001	
12-m RFS Rate, %	71	61	88	56	75	61
18-m RFS Rate, %	66	53	N/A	N/A	71	53
36-m OS Rate, %	N/A	N/A	86	77	N/A	N/A
Grad 3-5 ADR, %	14	46	31	5	15	3
Abbruch wg AE, %	10	43	26	3	14	2
<p>Es zeigt sich ein der Tendenz eine bei allen drei Schemata ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio im Bereich um 0,5, wenn man berücksichtigt, dass der Vergleichsarm in der Checkmate-238 mit Ipilimumab eine im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bereits mit einer Hazard-Ratio von 0,76 signifikant wirksame Behandlung darstellt.</p> <p>Damit liegen aktuell mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten mit Hochrisikomelanomen eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.</p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Therapiealternativen gibt es für Patienten nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder anderen Metastasen des Melanoms in mehrerer Hinsicht.</p> <p>Vorweg sei diesbezüglich angemerkt, dass nur bei Nivolumab die Zulassung prinzipiell auch einen adjuvanten Einsatz in der Situation komplett resezierter Fernmetastasen umfasst (Stadium IV), während</p>						

<b>Kontaktdaten</b> <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
sowohl für Pembrolizumab als auch für Dabrafenib/Trametinib explizit das Stadium III, d.h. komplett resezierte lokoregionäre Metastasen (Lymphknoten, Haut, Unterhaut) in der Zulassung genannt ist.  In der klinischen Praxis stellen Patienten mit komplett resezierten Fernmetastasen allerdings eine Minderheit darstellen (18 % in der Checkmate 238 Studie).[7]  A) Immuntherapie bei Patienten ohne BRAF-Mutation  Es sind zwei anti-PD1-Antikörper in dieser Indikation zugelassen, die sich jedoch im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht wesentlich unterscheiden. Ein weiterer Aspekt ist, dass beide Antikörper wiederum in verschiedenen Dosierungsschemata für die gleiche Indikation Verwendung finden: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivolumab in der ursprünglich zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht per Infusion alle 2 Wochen</li><li>• Pembrolizumab in der ursprünglich zugelassenen Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht als Infusion alle 3 Wochen</li></ul> Für beide Antikörper gibt es mittlerweile jeweils zwei körperlsgewichtsunabhängige Dosierungen. <ul style="list-style-type: none"><li>• Für Nivolumab 240 mg und 480 mg als Infusion alle 2 bzw. alle 4 Wochen.</li><li>• Für Pembrolizumab mit 200 mg bzw. 400 mg als Infusion alle 3 bzw. alle 6 Wochen.</li></ul> Belegbare Unterschiede in Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit sind derzeit nicht bekannt. Damit richten sich Therapieentscheidungen auch auf die engmaschigere Betreuung der Patienten einerseits (2 bzw. 3 wöchige Schemata) bzw. für manche Patienten bequemere längere Intervalle (4 bzw. 6 Wochen Abstand).  B) Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation  Zum einen besteht die Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie mit einem PD1-Antikörper. Hier wiederum stehen mit den Antikörpern Pembrolizumab sowie Nivolumab zwei zugelassene Alternativen zur Verfügung, die auch bei Patienten ohne BRAF-Mutation eingesetzt werden können. Alternativ gibt es für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Melanom zusätzlich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit der Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib.  Damit ist der BRAF-Mutationsstatus grundsätzlich ein Kriterium, das in den Behandlungsentscheidungen insofern regelhaft Berücksichtigung findet, als dass Patienten mit einer BRAF-Mutation regelhaft beide Therapieoptionen (zielgerichtete und Immuntherapie) angeboten werden.  Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt hier „Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.“ Im Kontext mit der generellen Empfehlung „Patienten im AJCC 2017

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.</p>
<p>Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.“[AWMF-Leitlinienupdate September 2019]</p> <p>Für eine differenzierende Therapieempfehlung ärztlicherseits gibt es im Hinblick auf die Effektivität keinen ausreichend belegten Hinweis auf Wirksamkeitsunterschiede. Es gibt keine Studien, die einen direkten Vergleich zwischen einer anti-PD1- und einer zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren anstellen. Die Hazard-Ratios aus den Zulassungsstudien (s.o.) bewegen sich in einer vergleichbaren Größenordnung und nach wie vor sind die Langzeitdaten nicht reif genug um belastbare Unterschiede zwischen beiden Therapierichtungen im Langzeitüberleben aufzuzeigen.</p> <p>Aus diesem Grund wird in den zertifizierten Hauttumorzentren grundsätzlich eine individualisierte patientenorientierte Entscheidung („shared decision“) angestrebt.</p> <p>Ein für Patienten unter Umständen relevanter Unterschied besteht darin, dass die zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib und Trametinib eine orale Behandlung darstellt, ohne die Notwendigkeit für die Infusionen, wie sie bei der Immuntherapie erforderlich sind, Praxis oder Klinik aufsuchen zu müssen.</p> <p>Klare und relevante Unterschiede gibt es im Nebenwirkungsspektrum bzw. der Verträglichkeit. Während die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren im wesentlichen das bekannte Spektrum der für diese Medikamentenklasse typischen autoimmunen bzw. entzündlichen Nebenwirkungen hervorruft, sind dies bei der Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren gänzlich andere, substanztypische unerwünschte Wirkungen.</p> <p>Insgesamt ist in den Zulassungsstudien das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse quantitativ nicht wesentlich unterschiedlich für die BRAF-/MEK-Inhibitortherapie gegenüber den anti-PD1-Antikörpern. Jedoch treten klinisch schwere Nebenwirkungen (Grad III und IV) bei Dabrafenib/Trametinib mit 41% häufiger auf als bei Nivolumab (14%) oder Pembrolizumab (14,7%). [7-9]</p> <p>Andererseits sind die therapiebedingten Nebenwirkungen bei Dabrafenib/Trametinib in hohem Maße reversibel und oftmals auch durch Dosisanpassungen gut beherrschbar. Dies gilt auch für die immunvermittelten Nebenwirkungen, wobei jedoch auch ein – wenngleich geringes- Risiko bleibender Schäden oder lebensbedrohlicher Symptomatik besteht.[11]</p> <p>Eng damit verbunden stellt sich das Spektrum möglicher Kontraindikationen für die eine oder die andere Therapieform dar. Während es bei Dabrafenib/Trametinib meist kardiale Vorerkrankungen sind, die von einem Einsatz der BRAF-/MEK-Inhibitoren absehen lassen, sind es bei der Immuntherapie möglicherweise vorbestehende Autoimmun-, rheumatische oder andere chronisch entzündliche Erkrankungen, die unter einer Immuntherapie rezidivieren oder sich verschlechtern könnten. Auch eine bestehende Immunsuppression wegen solcher oder anderer Erkrankungen, z.B. bei Zustand nach Organtransplantation können einem Einsatz der Immuntherapie insbesondere in der adjuvanten Situation entgegenstehen.</p>

<b>Kontakt Daten</b> <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
Zusammenfassend stellen alle drei neu zugelassenen adjuvanten Therapieformen einen gebräuchlichen Standard in der adjuvanten Therapie für Patienten mit komplett resezierten Metastasen eines malignen Melanoms dar. Für Patienten mit BRAF-V600-Mutationen legen vorläufige Registerdaten eine ausgeglichene Verteilung zwischen Immuntherapie und zielgerichteter Therapie mit Dabrafenib/Trametinib nahe.  <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2010; 363: 711-723.</li><li>2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015; 33: 1889-1894.</li><li>3. McDermott D, Lebbe C, Hodi FS et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 2014; 40: 1056-1064.</li><li>4. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2010; 102: 493-501.</li><li>5. Harries M, Mohr P, Grange F et al. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2017; 71.</li><li>6. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016; 375: 1845-1855.</li><li>7. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377: 1824-1835.</li><li>8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2018; 378: 1789-1801.</li><li>9. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377: 1813-1823.</li><li>10. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; JCO1801219.</li><li>11. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> 2018; 4: 1721-1728.</li></ol>

**Kontaktdaten**

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)*

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.