



Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

24. januar 2019 (DMG)

Administrativ godkendelse

12. august 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. september 2020

INDEKSERING

DMG, metastatisk melanom, onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ	4
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv.....	4
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ	4
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv.....	4
Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 negativ	5
Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 positiv	5
Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 negativ	5
Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 positiv.....	5
Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive	6
Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser	6
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation	6
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype	7
Behandlingsophør	7
Infusionstider	8
Palliativ lokal behandling	8
2. Introduktion	11
3. Grundlag	14
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ	14
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv.....	16
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ	17
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv.....	21
Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 negativ	22
Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 positiv	23
Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 negativ	24
Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 positiv.....	25
Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive	27
Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser	29
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation	31
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype	33
Behandlingsophør	37

Infusionstider	39
Palliativ lokalbehandling	39
4. Referencer	41
5. Metode	47
6. Monitoreringsplan.....	48
7. Bilag	49

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ

- 1a. **Kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor (A).**
- 1b. **Hos patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (C).**

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv

- 2a. **PD-1 inhibitor bør tilbydes behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 positiv tumor (A).**
- 2b. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør man overveje behandling med kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (C).**

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ

- 3a. **Kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og PD-L1 negativ tumor (A).**
- 3b. **Ved lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand bør PD-1 inhibitor overvejes (A).**
- 3c. **Ved hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A).**

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv

- 4a. **PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 positiv tumor (A).**
- 4b. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør man vælge behandling med kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer eller BRAF + MEK inhibitorer (A).**

Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 negativ

- 5a. Der foreligger ingen evidens for patienter der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse bør tilbydes protokolleret behandling, alternativt IL-2 eller temozolomid (D).
- 5b. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi bør tilbydes behandling med CTLA-4 inhibitor (D).

Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 positiv

- 6a. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor anbefales CTLA-4 inhibitor, alternativt protokolleret behandling. Efterfølgende overvejes IL-2 eller temozolomid (D).

Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 negativ

- 7a. Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med ipilimumab + nivolumab, bør behandles med BRAF + MEK inhibitorer (D).
- 7b. Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer bør behandles med ipilimumab + nivolumab (D).
- 7c. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer, hvor der er lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan behandling med PD-1 inhibitor overvejes (D).
- 7d. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed (B).

Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 positiv

- 8a. Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med PD-1 inhibitor kan tilbydes behandling med en CTLA-4 inhibitor eller BRAF + MEK inhibitorer (C).

- 8b. Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer bør behandles med en PD-1 inhibitor (D).
- 8c. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer, hvor der er hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes (D).
- 8d. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed (B).

Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive

- 9a. Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes behandlingsnaive patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser uafhængig af PD-L1 status og BRAF status (A).
- 9b. Overvej at tilbyde PD-1 inhibitor monoterapi til patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand (A).

Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser

- 10a. **BRAF wildtype:**
Der foreligger ingen evidens for patienter der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse bør tilbydes protokollert behandling, alternativt IL-2 eller temozolomid (D).
- 10b. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi bør tilbydes behandling med CTLA-4 inhibitor (C).
- 10c. **BRAF mutation:**
BRAF + MEK inhibitor bør tilbydes til tidligere checkpoint inhibitor behandlede patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser og ekstrakraniel sygdom (B).

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation

- 11a. Overvej neuro-onkologisk MDT med henblik på symptomkontrol (D).
- 11b. BRAF + MEK inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF

muteret ekstrakraniel sygdom og symptomgivende cerebrale metastaser (B).

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype

12a. Patienterne bør tilbydes behandling i kliniske studier, hvis muligt.

12b. Udvalgte patienter bør vurderes på neuro-onkologisk MDT konference med henblik på bedste symptomlindrende behandling (SRS eller operation). Med i overvejelserne, om der skal vælges lokal behandling, bør patienternes intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde og progressionshastighed vurderes (D).

12c. Såfremt der opnås symptomfrihed og/eller minimalt prednisolon behov efter lokalbehandling kan der overvejes kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitor, alternativt PD-1 inhibitor i henhold til anbefaling 9. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D).

12d. Temozolomid kan overvejes til udvalgte patienter med god PS (0-1) og stabile cerebrale symptomer på steroid (B).

Behandlingsophør

13a. For behandlingsophør med checkpointinhibitorer anbefales følgende (D):

Der stiles mod max. behandlingsvarighed på 2 år

- Ved CR fortsæt i 3 måneder og bekræft CR.
- Ved PR fortsæt i 6 måneder efter bedste opnåede PR.
- Ved SD må der tages individuel beslutning, men overvej at ophøre efter minimum 9 måneder.

Re-induktion med PD-1 antistof bør overvejes ved fornyet progression under behandlingspause, på samme måde som re-induktion med anti-CTLA4 anvendes, dvs. ved effekt i minimum 3-6 måneder.

13b. For behandlingsophør med BRAF + MEK inhibitorer anbefales følgende (D):

Der foreligger ingen fast anbefaling for ophør af behandling med BRAF + MEK inhibitorer.

Infusionstider

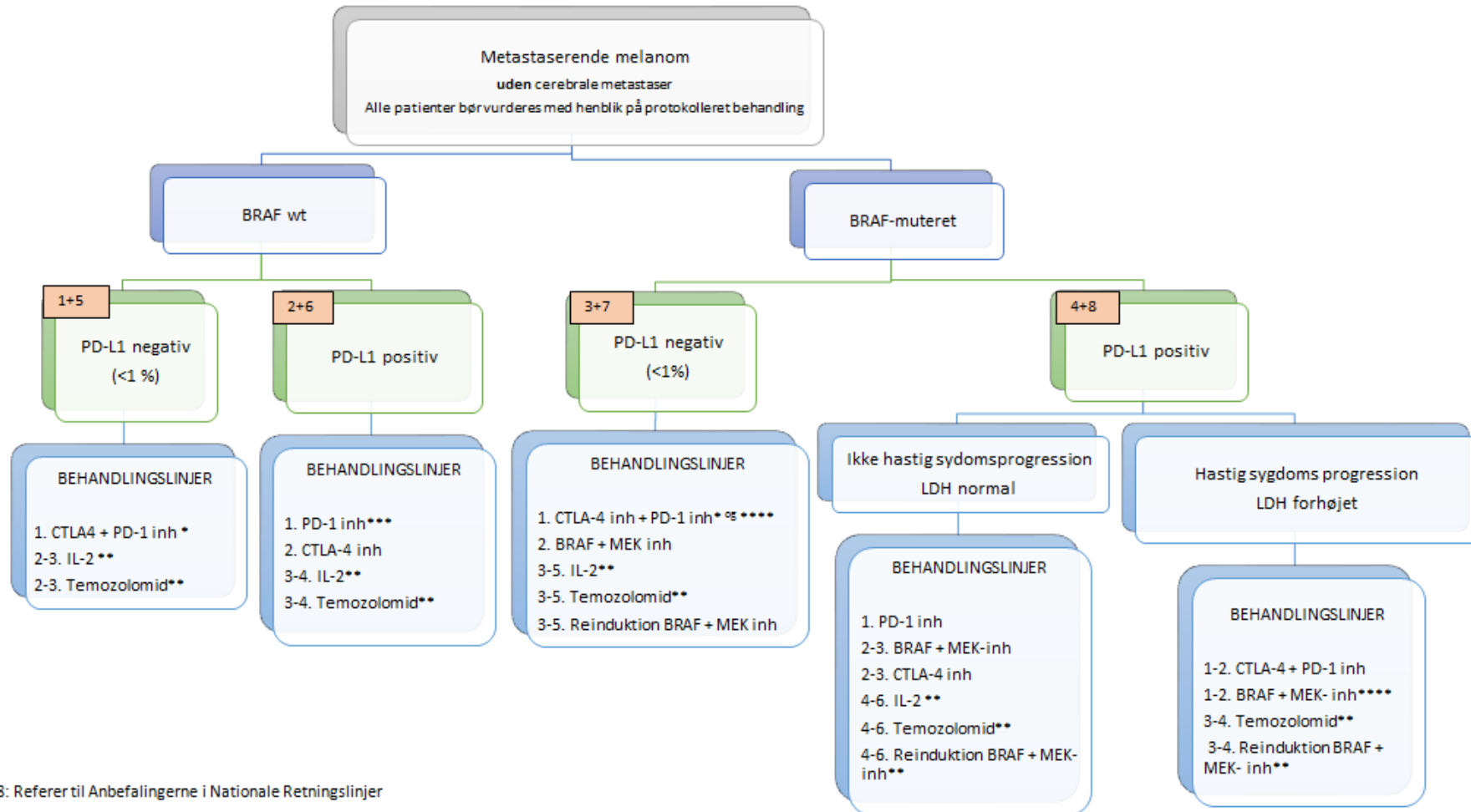
14a. Der anbefales følgende infusionstider i forbindelse med immunterapi (B):

- Infusion af ipilimumab 3 mg/kg gives over 30 min.
- Infusion af nivolumab gives over 30-60 min.
- Infusion af ipilimumab/nivolumab gives over 30 min. (Nivo) – 30 min. pause – 30 min. (IPI)

Det anbefales, at man efter 1. og 2. infusion observerer pt for mulige akutte transfusionsreaktioner i 30 minutter efter afsluttet infusion.

Palliativ lokal behandling

15a. Der kan tilbydes pallierende strålebehandling, intralæsionel IL-2 og/eller elektrokemoterapi som palliativ lokal behandling af symptomgivende knoglemetastaser eller kutane/subkutane metastaser (D).



1-8: Referer til Anbefalingerne i Nationale Retningslinjer

* Til patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes.

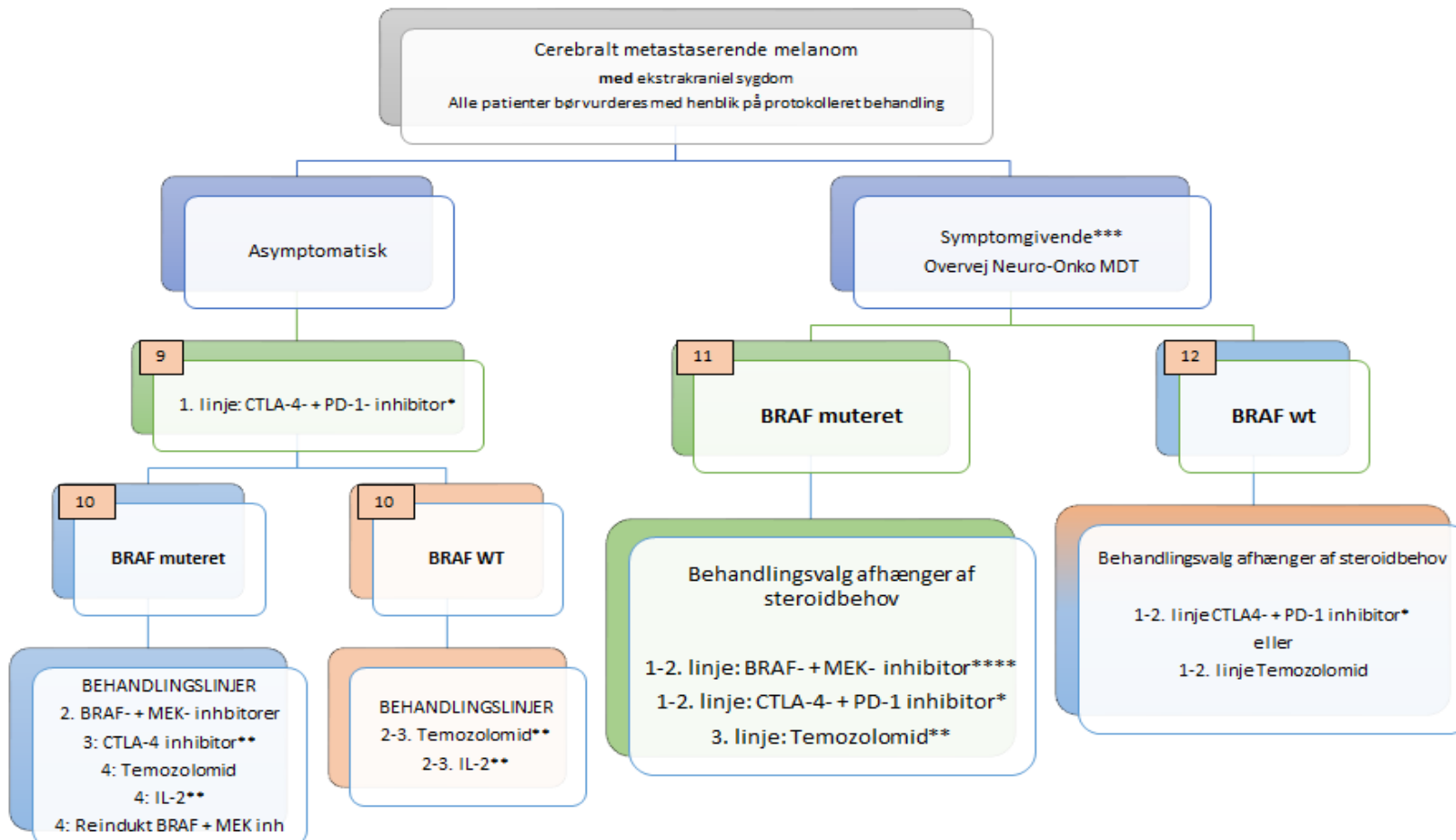
** Tilbydes kun udvalgte patienter: IL-2: Patienter med forhøjet LDH > 2 x øvre normalgrænse bør ikke tilbydes IL-2. Temozolomid: Tilbydes patienter med PS 0-1 og tidligere behandlet med checkpoint inhibitor.

*** Ved hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH overvej kombinationsimmunterapi med CTLA-4- + PD-1-inhibitorer.

**** Ved behov for hurtig symptomlindring (inden for dage) overvej BRAF-+MEK inhibitorer

Behandlingsalgoritme Metastaserende Melanom uden cerebrale metastaser

Skabelon v. 8



9-12: Referer til Anbefaling i Nationale retningslinjer

* Til patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand overvejes PD-1 inhibitor monoterapi. Checkpoint inhibitorer bør ikke tilbydes patienter med steroid-behov (>10 mg prednisolon).

** Patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi tilbydes CTLA-4 inhibitor monoterapi. IL-2 kan overvejes til patienter med begrænset asymptomatisk cerebral sygdomsbyrde.

*** Symptomgivende = behov for steroid for at lindre symptomer.

**** BRAF- + MEK-inhibitorer overvejes til patienter med vedvarende steroidkrævende cerebrale symptomer trods evt. lokal cerebral behandling; til patienter der ikke vurderes egnet til lokal cerebral behandling (SRS eller operation)

Behandlingsalgoritme Cerebralt Metastaserende Melanom

2. Introduktion

Modermærkekræft (melanom) udvikles på huden i de pigmentproducerende celler, enten på almindelig hud, i erhvervede eller i medfødte modermærker. I sjældne tilfælde kan kræften også udvikles i slimhinder eller i øjne. Den væsentligste årsag til modermærkekræft er udsættelse for ultraviolette stråler fra sollys og i solarier. I få familier i Danmark er modermærkekræft arveligt.

Forekomsten af nye melanomer stiger med ca. 5 % om året, og melanom diagnosticeres i alle aldersgrupper, men hyppigheden er stigende med stigende alder, og lidt hyppigere hos kvinder end hos mænd, mand/kvinde ratioen er 0,8. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2778 nye tilfælde i Danmark. Melanom kan udvikle sig meget varierende. Hos flertallet er sygdommen lokaliseret og lader sig behandle ved kirurgisk fjernelse af det kræftramte hudområde. De fleste patienter kureres således, såfremt de har gennemgået en operation, men en række patienter vil trods operation udvikle metastatisk melanom og være kandidater til medicinsk behandling (ca. 330 nye pr. år). De organer, sygdommen hyppigst metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men også metastaser til knogler, knoglemarv, milt og andre organer, samt muskler og bindevæv ses. Forekomst af organmetastaser er generelt ensbetydende med en dårlig prognose.

National behandlingsstrategi for metastaserende melanom

Den medicinske behandling af metastatisk melanom er centraliseret og varetages på de fire onkologiske centre i henholdsvis Herlev, Århus, Odense og Aalborg. Den overordnede behandlingsstrategi for metastaserende melanom er tæt koordineret på nationalt niveau, mens den individuelle behandlingsplan fastlægges ud fra flere parametre, herunder patientens almentilstand, sygdomsudbredelse, BRAF mutationsstatus, graden af PD-L1 positive tumorceller og paraklinik. Behandlingsmulighederne omfatter immunterapi, targeteret biologisk behandling og kemoterapi.

Det er vigtigt, at der er et godt set up omkring behandling med immunterapi, hvor personalet er særligt uddannet og hvor der er et etableret samarbejde med tilstødende specialer med henblik på behandling af autoimmune bivirkninger.

Generelle overvejelser ved behandling af metastatisk melanom

Kliniske forsøg bør altid overvejes, såvel ved behandlingsnaive som ved tidligere behandlede patienter. Baseret på påvisning af langtidsoverlevelse med mulig helbredelse i studier, der undersøger værdien af immunterapi og som har lang follow-up, er klinisk praksis i Danmark, at man vælger primær immunterapi, hvor dette er muligt.

Temozolomid og IL-2 vil oftest være sidste valg – og vurdering af effekt vs. bivirkninger bør overvejes nøje.

Enkelte patienter kan måske have gavn af supplerende kirurgisk behandling og kan drøftes på MDT med henblik på dette.

Metastatisk melanom uden kendt primær tumor

Af patienter med metastatisk melanom debuterer ca. 10 % med metastaser uden at den primære tumor findes. Behandlingen af patienter med inoperabel metastatisk melanom uden kendt primær tumor er den samme som for patienter med inoperabel metastatisk melanom med kendt primær tumor (kutan).

Patienter som har fået adjuverende behandling

Patienter som får inoperabelt recidiv under samtidig adjuverende behandling, behandles efter anbefalinger for tidligere behandlede patienter (Anbefaling 5-8)

Patienter som får inoperabelt recidiv efter endt adjuverende behandling, behandles efter anbefalingerne for behandlingsnaive patienter (Anbefaling 1-4).

Der henvises endvidere til Kliniske retningslinjer for adjuverende behandling af melanom.

BRAF mutationsundersøgelse

Melanoms udvikling er drevet af mutationer i melanomcellernes intracellulære signalvej, MAP kinase signalvejen. Mutationer i genet for BRAF proteinet medfører en vedvarende aktivering af signalvejen og fører til melanomcelle proliferation og dermed tumorvækst.

Omkring 50 % af patienterne med kutant melanom har en BRAF-mutation. Frekvensen er hyppigere hos yngre patienter og optræder meget sjældent ved akrale og mucosale melanomer.

Der foretages BRAF mutationsanalyse på enten det primære melanom eller på en metastase, når patienten diagnosticeres med inoperabel metastatisk sygdom. Analysen bestilles af udredende afdeling.

PD-L1 undersøgelse

Melanomceller kan undgå et immuncelle-angreb på flere måder, bl.a. ved at udtrykke proteiner på overfladen (PD-L1), som stimulerer receptorer (bremser) på cytotoxiske T-cellers overflade og dermed undgå T-cellernes angreb. Det tyder på, at patienter med PD-L1 negative (PD-L1 < 1 %) melanomceller vil få mest gavn af at kombinere immunterapi. Idet ekspressionen af PD-L1 på melanomcellerne kan ændres over tid skal analysen foretages på metastatisk væv og på væv, der er biopteret / fjernet højst 3 måneder før opstart af systemisk behandling, dvs PD-L1 analysen bestilles ved diagnosticering af metastatisk sygdom. PD-L1 analysen (immunhistokemi) foretages med det godkendte antistof til melanom: DAKOs clon 28.8. Udredende afdeling bestiller PD-L1 status på grovnåls-/excisionsbiopsi.

PD-L1 positiv er defineret som ≥ 1 % PD-L1 positive tumorceller og tilsvarende er PD-L1 negativ defineret som <1 % PD-L1 positive tumorceller.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen henvender sig til behandling af patienter med inoperabel metastatisk melanom (svarende til inoperabel stadium III eller IV).

Der er separate retningslinjer til behandling af patienter med metastatisk okulært og mucosalt melanom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ

1a. Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor (A).

1b. Hos patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (C).

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten, side 11, afsnit 7, P1(1).

Seks randomiserede, kontrollerede studier, der er rapporteret i 11 publikationer mellem 2011 og 2018, undersøger behandling af metastatisk melanom i denne gruppe. Siden RADS rapporten er der kommet 3 publikationer. To er opdateringer af disse studier og 1 rapporterer HRQoL data, jvf nedenstående.

Evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten side 13-16, P1 (1).

RADS rapporten bygger på følgende studier som efterfølgende er opdateret:

Nivolumab + ipilimumab >< nivolumab >< ipilimumab (Checkmate 067)

945 patienter. Fase 3 studie. Man fandt 4-års PFS på 37 % i kombinationsgruppen, 31 % i nivolumab gruppen, og 9 % i ipilimumab gruppen. Efter 4 års follow-up var median OS ikke nået for nivolumab + ipilimumab, 36 mdr. for nivolumab gruppen og 18,6 mdr. i ipilimumab gruppen. 4 års OS var 53 % for Nivolumab + ipilimumab, 46 % for nivolumab gruppen og 30 % i ipilimumab gruppen.

I en subgruppeanalyse, fandt man hos patienter med >1 % PD-L1 ekspression samme 4-års OS hos nivolumab + ipilimumab gruppen som i nivolumab gruppen. Hos patienter med <1 % PD-L1 ekspression fandt man bedre 4-års OS hos patienter der blev behandlet med nivolumab + ipilimumab, end hos patienter der blev behandlet med nivolumab.

Hos de patienter der havde høj LDH (>ULN og 2xULN), BRAF-mutation og M1c-sygdom viste deskriptive analyser bedre PFS og OS i nivolumab + ipilimumab gruppen sammenlignet med enkeltstof grupperne.

Studiet fandt en forekomst af grad 3 og 4 bivirkninger hos 59 % af patienterne i nivolumab + ipilimumab gruppen, hos 22 % af patienterne i nivolumab gruppen og 28 % af patienterne i ipilimumab gruppen. Der døde 1 patient i både ipilimumab og nivolumab gruppen og 2 i nivolumab + ipilimumab gruppen som følge af behandlingsbivirkninger (2-4)[1b].

Man fandt ikke nogen klinisk meningsfuld forskel i livskvalitet mellem grupperne (5).

Nivolumab + ipilimumab >< ipilimumab. CheckMate 069

142 patienter. Fase 2 studie. Ved 24 måneders-opfølgningen fandt man en median PFS på "ikke nået" for nivolumab + ipilimumab og 3 mdr. for ipilimumab.

Median OS var ikke nået i nogen af grupperne. 2-års OS var 63,8 % for nivolumab + ipilimumab og 53,6 % for ipilimumab gruppen.

Studiet fandt en forekomst af grad 3 og 4 bivirkninger hos 54 % af patienterne der fik nivolumab + ipilimumab og 20 % af de patienter der modtog ipilimumab alene. 3 dødsfald i kombinationsgruppen tilskrives behandlingen (6;7)[1b] Der er ikke rapporteret livskvalitetsdata fra studiet.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor på baggrund af statistisk signifikante resultater i PFS og OS og på baggrund af subgruppe analyserne fra Checkmate 067 studiet. Her fandt man en bedre overlevelse hos patienter med PD-L1 negativ tumor, der blev behandlet med kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab end hos de der blev behandlet med enkeltstofferne. Man skal dog tage med i betragtning, at studiet ikke oprindeligt var designet til at vurdere en sådan forskel imellem de 2 nivolumab-holdige arme. I Danmark har vi valgt et cut-off på 1 % for PD-L1 ekspression på baggrund af disse analyser i Checkmate 067 studiet. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var betydelig højere for kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab end for monoterapi med nivolumab eller ipilimumab. Der forefindes etablerede guidelines med behandlingsalgoritmer ift. denne toksicitet. Ved anvendelse af disse og med brug af immunmodulerende midler vurderes disse bivirkninger dog håndterbare. Med undtagelse af de endokrine bivirkninger er de fleste reversible. Patienter som måtte afbryde behandlingen pga. bivirkninger, havde samme OS som patienterne der fuldførte behandlingen, dette på trods af brug af steroid og kraftigere immunmodulerende midler. I checkmate 511 studiet har man undersøgt om reduceret dosis af ipilimumab + øget dosis af nivolumab (IPI 1mg/kg + Nivo3mg/kg) var mindre toksisk end vanlig dosis (IPI 3mg/kg + Nivo 1 mg/kg). Ligeledes undersøges om effekten bevares ved denne dosis. Ved 12 mdrs FU fandt man at toksiciteten var signifikant lavere i IPI 1mg/kg + Nivo3mg/kg gruppen. Deskriptivt var ORR bedre i IPI 3mg/kg + Nivo 1 mg/kg gruppen, dog ikke statistisk signifikant(8). I Danmark har vi valgt at fortsætte med IPI 3mg/kg + Nivo 1 mg/kg. Vurdering af den enkelte patient, co-morbiditet, formodet sygdoms aggressivitet samt tumorbyrde er vigtig før behandling med kombinationsimmunterapi opstartes. Hvis man vælger enkeltstof, er PD-1 inhibitorer bedre end ipilimumab målt på OS, PFS, og SAE.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv

2a. PD-1 inhibitor bør tilbydes behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 positiv tumor (A).

2b. Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør man overveje behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (C).

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 11, afsnit 7, P1 og litteratur under anbefaling 1. Der er beskrevet 2 studier i RADS rapporten som tester kemoterapi mod immunterapi. Disse studier er ikke beskrevet i det efterfølgende, da kemoterapi anses som værende obsolet som 1.linie behandling af metastatisk melanom.

Evidensgennemgang

Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 13-16, P1, som bygger på følgende studie, der siden er opdateret:(1)

Pembrolizumab 2W >< pembrolizumab 3W >< ipilimumab. Keynote 006

834 patienter. Fase 3 studie.

Pembrolizumab 3W (hver tredje uge) mod ipilimumab.

Studiet fandt signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelsesrate på 68,4 % og 58,2 % efter 12 måneder. Median OS er ikke nået for pembrolizumab gruppen og 16 mdr. for ipilimumab gruppen. Studiet fandt signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, med en progressionsfri andel på 46,4 % og 26,5 % efter 6 måneder. Median PFS var 4,1 og 2,8 mdr. Man fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 10,1 % og 19,9 %(9;10)[1b].

Pembrolizumab 2W (hver anden uge) mod ipilimumab.

Studiet fandt signifikant forskel på OS til fordel for pembrolizumab, med en overlevelsesrate på 74,1 % og 58,2 % efter 12 måneder. Median OS er ikke nået for pembrolizumab.

Studiet fandt signifikant forskel på PFS til fordel for pembrolizumab, en progressionsfri andel på 47,3 % og 26,5 % efter 6 måneder. Median PFS var 5,5 og 2,8 mdr. Man fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 13,3 % og 19,9 %(9;10)[1b].

2 års OS var 55 % i begge pembrolizumab grupper og 43 % i ipilimumab gruppen(9;10)[1b].

Der er desuden rapporteret HRQoL data fra KEYNOTE-006 studiet. Man fandt bedre livskvalitet hos patienter der modtog pembrolizumab, sammenlignet med patienter der modtog ipilimumab(11)[1b].

Der henvises desuden til litteratur under anbefaling 1.

Patientværdier og –præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Monoterapi med PD-1 inhibitorer er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 positiv tumor på baggrund af statistisk signifikante resultater i PFS og OS. Der er ikke dokumenteret bedre effekt af kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab til disse patienter på baggrund af resultaterne fra subgruppe analyserne fra Checkmate 067 studiet. Her fandt man ikke bedre overlevelse hos de PD-L1 positive patienter, der blev behandlet med kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab end de der blev behandlet med nivolumab. OS var ved deskriptive analyser bedre hos patienter med høj LDH (>ULN/>2xULN), BRAF mutation og M1c sygdom der blev behandlet med kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab sammenlignet med enkeltstofferne. Man kan derfor overveje i særlige tilfælde at tilbyde kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab til patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH. Man skal dog tage med i betragtning, at studiet ikke var designet til at vurdere en sådan forskel imellem de 2 nivolumab-holdige arme.

Bivirkningsprofilen var bedre for PD-1 inhibitor monoterapi end for kombinationsbehandlingen. Behandling med PD-1 inhibitor er bedre end ipilimumab målt på OS, PFS, SAE og HRQoL.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ

- 3a. Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og PD-L1 negativ tumor (A).**
- 3b. Ved lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand bør PD-1 inhibitor overvejes (A).**
- 3c. Ved hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A).**

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 16, P2, (1) samt til litteratur og evidensgennemgang fra Anbefaling 1. Nedenstående er gennemgang af litteratur og evidens i forhold til BRAF + MEK inhibitorer.

Fem randomiserede, kontrollerede studier (12-16) (fire fase III studier og et fase II studie) undersøger BRAF + MEK inhibitorer til behandling af metastatisk melanom. Resultaterne er rapporteret i 14 publikationer mellem

2012 og 2018. Seks publikationer er opdateringer af hovedstudierne (14;17-20). Tre studier rapporterer HRQoL data (21-23).

Et fase III og et fase II studie undersøger dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (COMBI-d) (13;24). Et studie undersøger vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (coBRIM)(16). Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (COMBI-v)(15). Et studie undersøger encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib eller encorafenib (COLUMBUS)(12). Alle studier undtagen sidstnævnte er tidligere gennemgået i RADS rapporten.

Evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 19-23,(1) P2 samt til evidensgennemgang fra Anbefaling 1.

Alle studier undtagen ét (12) er tidligere gennemgået i RADS rapporten og vil her kun blive opsummeret.

Vemurafenib + cobimetinib >< vemurafenib (coBRIM)

Et randomiseret dobbelt blindet fase III studie fandt en median OS på 22,3 måneder vs 17,4 måneder, en median PFS på 12,3 vs 7,2 måneder, en 12 måneders overlevelse på 74,5 % vs 63,8 % og en 24 måneders overlevelse på 48,3 % vs 38,0 % for henholdsvis cobimetinib + vemurafenib og vemurafenib + placebo(16) [1b].

Opdatering af CoBRIM studiet fandt en ORR på 70 % for vemurafenib + cobimetinib og 50 % for vemurafenib. Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 toksicitet på hhv. 60 % og 52 %(17)[1b]. HRQoL blev ikke påvirket af kombinationsbehandlingen sammenlignet med monoterapi (21)[1b].

Dabrafenib + trametinib >< dabrafenib (COMBI-d)

Et randomiseret dobbelt blindet fase III studie undersøgte dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (13;14;18) [1b]. Man fandt en statistisk signifikant forskel på median OS til fordel for dabrafenib + trametinib med hhv. 25,1 måneder og 18,7 måneder. Studiet fandt en OS ved 12 måneder på hhv. 74 % og 68 %, ved 24 måneder på hhv. 51 % og 42 % og ved 36 måneder en OS på hhv. 44 % vs. 32 %. Den seneste opdatering af studiet fandt en respons rate på hhv. 68% og 55%.

Kombinationen af dabrafenib + trametinib præservede HRQoL og smerteforbedringer bedre end dabrafenib monoterapi (22)[1b]. Den første opdatering af studiet viste en forekomst af grad 3-4 toksicitet på hhv. 32 % og 31 % samt en større andel af feber (52 % mod 25 %) og færre artralgi (16 % mod 23 %) for dabrafenib + trametinib (14)[1b].

Et randomiseret fase II studie der ligeledes undersøger effekten af dabrafenib + trametinib vs. dabrafenib alene har senest publiceret 4- og 5-års follow-up data (20)[1b]. Man ser her en 4-årsoverlevelse på 30 % og en 5-årsoverlevelse på 28 % samt en 4- og 5-års PFS på 13 % demonstrerende en tendens til et plateau med langtidsoverlevende.

Dabrafenib + trametinib >< vemurafenib (COMBI-v)

Et open-label fase III studie fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for dabrafenib + trametinib mod vemurafenib med en overlevelse på hhv. 72 % og 65 % efter 12 måneder. Studiet fandt en median OS på hhv. 'ikke nået' og 17,2 måneder og en respons rate på hhv. 64 % og 51 % (15)[1b].

Studiet viste en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 52 % for dabrafenib + trametinib mod 63 % for vemurafenib monoterapi. Man fandt en mindre andel af fotosensitivitet (4 % mod 22 %), artralgi (24 % mod 51 %) og en større andel af pyrexi (53 % mod 21 %) for dabrafenib + trametinib i forhold til vemurafenib. Et studie der undersøgte HRQoL viste en klinisk betydende fordel i HRQoL ved kombinationsbehandlingen dabrafenib + trametinib sammenlignet med vemurafenib monoterapi (23)[1b].

Encorafenib + binimetinib >< vemurafenib eller encorafenib (COLUMBUS)

Et randomiseret open-label fase III forsøg(12)[1b] der undersøger effekten af encorafenib 450 mg dagligt plus binimetinib 45 mg dagligt versus encorafenib 300 mg dagligt eller vemurafenib 960 mg to gange dagligt.

En opdatering af studiet(19)[1b] har vist en forlænget median OS for encorafenib + binimetinib på 33,6 mdr. sammenlignet med 23,5 mdr. for encorafenib monoterapi og 16,9 mdr. for vemurafenib monoterapi. Man fandt en PFS på hhv. 14,9 måneder, 9,6 måneder og 7,3 måneder for de tre grupper og en ORR på hhv. 63 %, 51 % og 40 %.

Studiet viste en lavere forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 58 % for encorafenib plus binimetinib mod 66 % for encorafenib og 63 % for vemurafenib.

Anden del af studiet, der sammenligner encorafenib 300 mg plus binimetinib 45 mg med encorafenib 300 mg, er endnu ikke publiceret.

Indirekte sammenligning af behandlinger:

Der er publiceret to studier, hvor der er foretaget en indirekte sammenligning af data fra coBRIM og COMBI-v studierne (25;26). Vemurafenib + cobimetinib er sammenlignet med dabrafenib + trametinib ved at udnytte vemurafenib som fælles komparator. Man har kigget på hhv. OS, PFS, ORR samt bivirkninger og PFS og ORR. Konklusionen fra begge studier er, at effekten af de to kombinationer er sammenlignelig hvad angår såvel OS, PFS og ORR, men i studiet af Daud et al, hvor man også har kigget på toksicitet, findes at bivirkningsprofilen er mere fordelagtig for kombinationen med dabrafenib + trametinib.

Det senest publicerede studie med overlevelsesdata på behandling med encorafenib + binimetinib overfor vemurafenib er ikke medtaget i disse komparative studier. Man ser dog sammenlignelige resultater for vemurafenib monoterapi i de tre studier, mens den mediane PFS og OS er hhv. 11,1 og 26,2 mdr for dabrafenib + trametinib (27)[1b] og 14,9 og 33,6 mdr for encorafenib + binimetinib.

Ugurel et al har udført en eksplorativ analyse af overlevelsesdata fra udvalgte kliniske studier repræsentative for de nye behandlinger af metastatisk melanom (28)[2a*]. Kaplan Meyer kurver fra 25 kliniske studier er sammenlignet med henblik på at lave en head-to-head sammenligning af de forskellige behandlingsmodaliteter. Ved første linje behandling finder de, at kurverne for hhv. BRAF + MEK inhibitorer krydser med kurverne for immunterapi, svarende til at BRAF + MEK inhibitorer har en bedre PFS ved 6 måneder (72,3 %) end kombinationsimmunterapi med CTLA-4 og PD-1 inhibitor (63,8 %) og PD-1 inhibitor alene (51,1 %). Efter 24 måneder har denne fordel dog vendt, således at man her ser flere patienter i live med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 og PD-1 inhibitor (62,9 %) og PD-1 inhibitor alene (59,3 %) end med BRAF + MEK inhibitorer (53,5 %). 12-måneders overlevelsen er tæt på krydsning af kurverne og ens for de tre grupper. Resultaterne af dette studie skal naturligvis tages med det forbehold at dette er en eksplorativ analyse og ikke et prospektivt randomiseret studie med direkte head-to-head sammenligning.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

På basis af ovenstående gennemgang af evidens anbefales immunterapi, i form af kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer som førstevalg til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 negativ tumor på baggrund af statistisk signifikante resultater i PFS, OS og ORR i forhold til monoterapi med checkpoint inhibitor.

Ved sammenligning af OS på tværs af studier findes 58 % af de patienter der har modtaget behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer i CheckMate 067 fortsat i live efter 3 år (3), mens dette gør sig gældende for 44 % af de patienter der har modtaget behandling med dabrafenib + trametinib i COMBI-v/COMBI-d studierne (27). Samtidig er der markant forskel i varigheden af respons på hhv. 50,1 mdr. (4) vs. 12,0 mdr. (27) i de to behandlingsregimer. Forskel i langtidsoverlevelse understøttes af en eksplorativ analyse af Ugurel et al (28).

Hos patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand bør man overveje BRAF + MEK inhibitorer som 1. linje behandling på baggrund af bivirkningsprofilen ved kombinationsimmunterapi med CTLA-4 og PD-1 inhibitorer.

Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH kan man overveje BRAF + MEK inhibitorer på baggrund af en forventet hurtigere indsættende effekt (12;17).

Kombinationsbehandling med BRAF + MEK inhibitorer anbefales over monoterapi med BRAF inhibitor på baggrund af bedre effekt. De tre BRAF + MEK inhibitorer vurderes ligeværdige i effekt. Dabrafenib + trametinib har været første valg til patienter, der modtager BRAF + MEK inhibitorer på basis af en fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med vemurafenib + cobimetinib, men effekten vurderes sammenlignelig. Data fra COLUMBUS studiet viser en anden bivirkningsprofil end de øvrige BRAF + MEK inhibitorer og tendens til forbedret median PFS og OS ved behandling med encorafenib + binimetinib, om end der ikke er foretaget en direkte sammenligning. Aktuelt vurderes effekt og bivirkningsprofil mellem dabrafenib + trametinib og encorafenib + binimetinib sammenlignelig og behandlingsvalg afgøres af den lokale lægemiddelkomite ud fra prisforhandlinger.

Ved bivirkninger til en BRAF + MEK inhibitor behandling, der fører til ophør med behandling, kan der således forsøges skift til andet kombinationspræparat uden at gå på kompromis med den forventede effekt.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv

- 4a. PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 positiv tumor (A).**
- 4b. Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør man vælge behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer eller BRAF + MEK inhibitorer (A).**

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 16, P2 samt til litteratur fra Anbefaling 2 og Anbefaling 3.

Evidensgennemgang

Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 19-23, P2 samt til evidensgennemgang fra Anbefaling 2 og Anbefaling 3.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

På basis af ovenstående gennemgang af evidens anbefales immunterapi, i form af monoterapi med PD-1 inhibitorer til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 positiv tumor, da man ikke fandt bedre effekt af kombinationsimmunterapi med CTLA-4 og PD-1 inhibitorer til disse patienter. Samtidig var bivirkningsprofilen bedre for PD-1 inhibitor monoterapi end for kombinationsbehandling.

Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør man vælge behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer frem for enkeltstof PD-1 inhibitor, da man forventer et hurtigere og større respons (29). Alternativt BRAF + MEK inhibitorer på baggrund af en forventet hurtigere indsættende effekt (12;17).

Kombinationsbehandling med BRAF + MEK inhibitorer anbefales over monoterapi med BRAF inhibitor på baggrund af bedre effekt. Dabrafenib + trametinib er aktuelt første valg til patienter, der modtager BRAF + MEK inhibitorer på basis af en fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med vemurafenib + cobimetinib, men effekten vurderes sammenlignelig. Ved bivirkninger af dabrafenib + trametinib, der fører til ophør med behandling, kan der således forsøges skift til vemurafenib + cobimetinib uden at gå på kompromis med den forventede effekt. Data fra COLUMBUS studiet viser en anden bivirkningsprofil end de øvrige BRAF + MEK inhibitorer og tendens til forbedret median PFS og OS ved behandling med encorafenib + binimetinib, om end

der ikke er foretaget en direkte sammenligning. Medicinrådets vurdering afventes, før der kan tages stilling til encorafenib og binimetinibs placering i disse guidelines.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 negativ

- 5a. Der foreligger ingen evidens for patienter der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse bør tilbydes protokollert behandling, alternativt IL-2 eller temozolomid (D).**
- 5b. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi bør tilbydes behandling med CTLA-4 inhibitor (D).**

Litteratur

Der er ingen kontrollerede randomiserede studier der undersøger effekten af anden behandling efter kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab.

Evidensgennemgang

Der er ingen studier.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Patienter med melanom der er BRAF wildtype og PD-L1 negative, og som tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør vurderes til klinisk studie, alternativt tilbydes IL-2 eller Temozolomid. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor anbefales ipilimumab som 2. linje behandling, alternativt overvej klinisk studie, interleukin-2 eller temozolomid.

Der er ingen randomiserede studier som har undersøgt effekten af IL-2 og temozolomid efter tidligere behandling med checkpointinhibitorer. På baggrund af manglende data bør kliniske studier prioriteres til disse patienter. Brugen af temozolomid og IL-2 bør begrænses til patienter i god almentilstand.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Tidligere behandlede, BRAF wildtype, PD-L1 positiv

6a. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor anbefales CTLA-4 inhibitor, alternativt protokolleret behandling. Efterfølgende overvejes IL-2 eller temozolomid (D).

Litteratur

Et enkelt studie har dokumenteret effekten af ipilimumab givet som behandling efter progression på pembrolizumab. To studier beskriver ORR for kemoterapi efter progression på ipilimumab.

Evidensgennemgang

Pembrolizumab 2W >< pembrolizumab 3W >< ipilimumab. Keynote 006

Tidligere BRAF inhibitor, kemoterapi og IL-2 var tilladt. 834 patienter. Fase 3 studie.

Efter den protokollerede behandling blev afbrudt, startede 52 % i ipilimumab gruppen og 40 % i pembrolizumab gruppen anden onkologisk behandling. Patienter, der fik pembrolizumab i protokollen, modtog oftest ipilimumab efterfølgende (23 %), mens de, der fik ipilimumab, oftest modtog PD-1 inhibitor som efterfølgende behandling (30%). Der er rapporteret 13 % ORR på ipilimumab efter pembrolizumab (9-11)[4].

Pembrolizumab 10 mg >< pembrolizumab 2 mg >< kemoterapi. Keynote 002

Patienter, der er progredieret på ipilimumab. 540 patienter. Randomiseret fase 2 studie.

Hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi efter ipilimumab, fandt man PR hos 4 %, SD hos 18 % samt 9 mdrs. PFS på 10 % (30-32)[1b].

Nivolumab >< dacarbacin eller carboplatin + paclitaxel (ICC). Checkmate 037

Patienter, der er progredieret på ipilimumab. 405 patienter. Ikke blindet fase 3 studie.

Man fandt PR hos 10 % og SD hos 34 % af de patienter, der blev behandlet med kemoterapi efter ipilimumab (33;34)[1b].

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Patienter med melanom der er BRAF wildtype og PD-L1 positive, og som tidligere er behandlet med PD-1 inhibitor, anbefales ipilimumab som 2. linje. Ved progression på dette kan IL-2 eller temozolomid overvejes. Effekten af ipilimumab efter PD-1 inhibitor er undersøgt i et retrospektivt studie (35) og også belyst i Keynote 006 studiet hvor responsraten for ipilimumab efter progression på pembrolizumab var på 13 %, hvilket er sammenligneligt med effekten at ipilimumab som 1.linje behandling. Der er ingen randomiserede studier, som

har undersøgt effekten af IL-2 og temozolomid efter progression på en PD-1 inhibitor. To studier (31;34) undersøger effekten af kemoterapi efter ipilimumab. Her fandt man responsrater mellem 4-10 % for kemoterapi. Det er dog uvist om dette også er tilfældet efter at patienterne har fået PD-1 inhibitor. På baggrund af sparsomme data bør kliniske studier prioriteres til disse patienter. Brugen af Temozolomid og IL-2 bør begrænses til patienter i god almentilstand.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 negativ

- 7a. Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med ipilimumab + nivolumab, bør behandles med BRAF + MEK inhibitorer (D).**
- 7b. Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer bør behandles med ipilimumab + nivolumab (D).**
- 7c. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer, hvor der er lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan behandling med PD-1 inhibitor overvejes (D).**
- 7d. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed (B).**

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 33, P6 (1) samt til litteratur under Anbefaling 3 og 4. Der foreligger meget lidt litteratur, der kigger på effekten af BRAF + MEK inhibitorer hos tidligere behandlede patienter. Et fase III studie (COLUMBUS) (12) har inkluderet patienter, der tidligere har modtaget første linje immunterapi, og et fase II studie (20) har inkluderet patienter, der tidligere har modtaget immunterapi. Der foreligger to studier, der har undersøgt effekten af re-induktion med BRAF + MEK inhibitorer. Det ene studie er et multi-center retrospektivt studie med 116 patienter, det andet studie er et open-label fase 2 single agent studie.

Evidensgennemgang

Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 33-38, P6,(1) samt til evidensgennemgang fra Anbefaling 2 og Anbefaling 3.

CoBRIM, COMBI-d og COMBI-v studierne undersøger alle effekten hos ikke tidligere behandlede patienter. I COLUMBUS studiet (19) [1b] er patienter, der tidligere har modtaget første linje immunterapi inkluderet. Denne gruppe udgør 30 % af de inkluderede patienter og af dem har kun 5 % fået checkpoint inhibitorer og heraf 1 % PD-1/PD-L1 antistof. Outcome er ikke rapporteret specifikt for denne undergruppe.

Et fase II studie (20) [3b] inkluderede patienter tidligere behandlet med immunterapi. I den ene arm havde 33 % modtaget ipilimumab og 21 % IL-2, mens i den anden arm havde 2 % modtaget ipilimumab og 4 % IL-2. Ingen havde tidligere modtaget behandling med en PD-1/PD-L1 inhibitor.

Re-induktion med BRAF + MEK inhibitorer

Et fase 2 studie (36)[3b] undersøger effekten af re-induktion med dabrafenib + trametinib hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med dabrafenib +/- trametinib med et behandlingsfrit interval på minimum 12 uger. Alle patienter havde i intervallet mellem progression på dabrafenib +/- trametinib modtaget behandling med og progredieret på immunterapi. Ud af de 25 patienter der blev inkluderet, opnåede otte patienter et PR. Af dem havde seks patienter tidligere modtaget kombinationsbehandling, mens to havde modtaget BRAF monoterapi. Man fandt en PFS på 4,9 måneder, OS ej nået.

I et retrospektivt studie (37)[2b] inkluderende 116 patienter, hvoraf 83 var ophørt initial behandling pga progression, så man et PR hos 30/83 og et CR hos 1/83 patienter (ORR 37,8 %). 62,9 % havde modtaget initial behandling med BRAF monoterapi. 66,3 % modtog kombinationsbehandling med BRAF + MEK inhibitorer ved re-induktion. Median OS og PFS for hele gruppen var hhv. 9,8 og 5 måneder.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Ud fra ovenstående er det ikke muligt at udtale sig om effekten af BRAF + MEK inhibitorer hos patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor. Flere studier undersøger aktuelt den optimale sekvens af behandling med immunterapi og BRAF + MEK inhibitorer. Behandling med BRAF + MEK inhibitorer vil blive tilbudt patienter, der tidligere er behandlet med immunterapi.

Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed for palliativ behandling, om end PFS er lavere end ved primær eksponering (ca. 5 måneder). Begge studier der undersøger denne mulighed er med lav evidens og patienter må udvælges med omhu.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Tidligere behandlede, BRAF mutation, PD-L1 positiv

8a. Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med PD-1 inhibitor kan tilbydes behandling med en CTLA-4 inhibitor eller BRAF + MEK inhibitorer (C).

8b. Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer bør behandles med en PD-1 inhibitor (D).

8c. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer, hvor der er hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes (D).

8d. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed (B).

Litteratur

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 33, P6 (1) samt til litteratur under Anbefaling 3, 4 og 7.

Evidensgennemgang

Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 33-38, P6, samt til ovenstående evidensgennemgang fra Anbefaling 3, 4 og 7.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Ud fra ovenstående er det ikke muligt at udtale sig om effekten af BRAF + MEK inhibitorer hos patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor. Flere studier undersøger aktuelt den optimale sekvens af behandling med immunterapi og BRAF + MEK inhibitorer. Behandling med BRAF + MEK inhibitorer vil blive tilbudt patienter, der tidligere er behandlet med immunterapi.

Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan re-induktion være en mulighed for palliativ behandling, om end PFS er lavere end ved primær eksponering (ca. 5 måneder). Begge studier der undersøger denne mulighed, er med lav evidens og patienter må udvælges med omhu.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive

9a. Kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes behandlingsnaive patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser uafhængig af PD-L1 status og BRAF status (A).

9b. Overvej at tilbyde PD-1 inhibitor monoterapi til patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand (A).

Litteratur

Der foreligger 8 fase II studier som undersøger effekten af systemisk behandling til patienter med asymptomatisk cerebralt metastaserende melanom. Fem af studierne undersøger effekten af checkpoint inhibitorer. Fire undersøger effekten af BRAF inhibitorer og een undersøger effekten af temozolomid monoterapi. Det drejer sig om open-label, multicenter fase II studier med forholdsvis få inkluderede patienter (20 til 117). Kun et enkelt af studierne (ABC studiet) er randomiseret. Se nedenstående gennemgang af studierne.

Evidensgennemgang

Checkpoint inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Effekten af kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser er blevet undersøgt i to fase II studier: ABC studiet(38) og CheckMate 204 (39), begge publiceret i 2018. Disse to studier belyser effekten og sikkerheden af kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer til henholdsvis 60 og 94 patienter med ubehandlede aktive asymptomatiske cerebrale metastaser i størrelsen 5-40 mm vurderet ved MR skanning.

ABC

Et fase II studie (38)[1b] der randomiserer 60 patienter til enten ipilimumab + nivolumab eller til nivolumab alene. Studiet viser, at både ipilimumab + nivolumab og nivolumab alene har effekt hos patienter med ubehandlede asymptomatiske cerebrale metastaser. De intrakranielle responsrater er højere hos patienter i behandling med ipilimumab plus nivolumab, 46% versus 20% for nivolumab alene. Den forbedrede effekt er uafhængig af PD-L1 status. Det intrakranielle respons ser ud til at være vedvarende: Median intrakranielt PFS (icPFS) er ikke nået i gruppen som får ipilimumab + nivolumab hvorimod median icPFS er 2,5 måneder i nivolumab monoterapi gruppen ved median 17 måneders opfølgning. OS data er endnu ikke modne. Toksiciteten er den samme som for patienter, som ikke har cerebrale metastaser, og specielt er der ingen væsentlig øget neurologisk toksicitet (3-6 % oplevede svære neurologiske bivirkninger såsom hovedpine/krampetilfælde).

Checkmate 204

Et fase II, ikke-randomiseret studie (39)[2a], bekræfter effekten af kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer til 94 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. 57 % af patienterne oplever respons intrakranielt og det stemmer overens med det ekstrakranielle respons (56 %). Median varighed af det intrakranielle respons er endnu ikke opnået ved median 14 måneders followup.

Toksiciteten i begge studier er den samme som for patienter, som ikke har cerebrale metastaser, og specielt er der ingen væsentlig øget neurologisk toksicitet (3-6 % i ABC studiet oplevede svære neurologiske bivirkninger såsom hovedpine/krampeanfald). Median OS data er endnu ikke modne.

Tre fase II studier bekræfter de numerisk lavere intrakranielle responsrater under behandling med checkpointinhibitorer som monoterapi til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser:

Ipilimumab

I et fase II studie (40)[2a] der undersøger ipilimumab alene (51 patienter) opnår 16% af patienterne respons intrakranielt og det stemmer i studiet overens med den ekstrakranielle responsrate.

Ipilimumab + Fotemustine

I et fase II studie (41)[2a] der undersøger kombinationen ipilimumab + fotemustine (20 patienter) opnår 5 patienter CR og 5 enten SD eller PR intrakranielt. Alle patienter i progression ekstrakranielt progredierer også intrakranielt, bortset fra een. Median icPFS er 3,0 måneder.

Pembrolizumab

Et andet fase II studie (42)[2a] der undersøger effekten af pembrolizumab til 18 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. 12 patienter behandles med lokal cerebral behandling før pembrolizumab. 22% af patienterne opnår intrakranielt respons og alle bortset fra een patient opnår samtidig et ekstrakranielt respons. En nylig opdatering af studiet viser en 2 års OS på 48%, i overensstemmelse med patienter uden cerebrale metastaser (43).

BRAF + MEK inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Effekten af BRAF inhibitorerne dabrafenib og vemurafenib er undersøgt i tre fase II, multicenter, open-label studier.

Combi-MB

Fase II studiet (44)[2a] undersøger effekten af dabrafenib i kombination med trametinib hos 92 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. Studiet viser intrakranielle responsrater på 58 % uafhængig af om patienterne har modtaget tidligere lokal behandling cerebralt, men median responsvarighed er kortere end den ekstrakranielle respons varighed: 6,5 måneder versus 10,2 måneder. Median PFS er 5,6 måneder. Bivirkningsprofilen er den samme som for patienter uden cerebrale metastaser og håndterbare.

BREAK-MB

Fase II studiet (45)[2a] undersøger effekten af Dabrafenib monoterapi hos 172 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. Studiet viser intrakranielle responsrater på 39 % uafhængig af om patienterne har modtaget tidligere lokal behandling cerebralt. Median PFS er 3,5 måneder.

Vemurafenib

I dette fase II studie (46)[2a] af 146 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser opnåede 18 % af patienterne et intrakranielt respons af median varighed på 4-6 måneder uafhængig af, om patienterne havde modtaget tidligere lokal cerebral behandling. Bivirkningsprofilen er den samme som for patienter uden cerebrale metastaser og håndterbare.

Temozolomid til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Der foreligger ét fase II studie (47)[2a] fra 2004 omhandlende effekten af temozolomid monoterapi til 117 patienter nydiagnosticeret med asymptomatiske cerebrale metastaser eller stabile på steroid og som ikke tidligere har modtaget lokal cerebral behandling eller kemoterapi. 80 % af patienterne modtog temozolomid som 1. linje behandling. Syv % af patienterne opnåede intrakranielt respons. Median PFS var 1,2 måneder.

Patientværdier og – præferencer

Ud fra klinisk erfaring fortrækker patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser som oftest checkpoint inhibitorer pga. chancen for langvarig effekt af behandlingen.

Rationale

Patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser er i risiko for at udvikle symptomer fra de cerebrale metastaser, med en ofte betydelig forringelse af livskvalitet. Derfor lægges der i denne vejledning vægt på størrelsen af det intrakranielle respons og varigheden af intrakranielt respons i håb om at udskyde tiden til at patienterne udvikler symptomgivende cerebrale metastaser. Endvidere lægges der vægt på mulighed for samtidig ekstrakraniel effekt og dermed mulighed for en forbedret generel overlevelse.

Kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer eller BRAF + MEK inhibitorer viser de numerisk højeste intrakranielle responsrater. Varigheden af intrakranielt respons ser ud til at være vedvarende for kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer modsat BRAF + MEK inhibitorer. Desuden er der, modsat BRAF + MEK inhibitorer, en overensstemmelse mellem intrakranielt- og ekstrakraniel effekt under behandling med kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Derfor anbefales det at anvende kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer frem for BRAF + MEK inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. Bivirkningerne er håndterbare og ikke anderledes end for patienter uden cerebrale metastaser.

Temozolomid har som hovedregel ingen plads i behandlingen af denne patientgruppe grundet yderst ringe intrakranielt respons og varighed af respons.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser

10a. BRAF wildtype:

Der foreligger ingen evidens for patienter der tidligere er behandlet med

kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse bør tilbydes protokollert behandling, alternativt IL-2 eller temozolomid (D).

10b. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi bør tilbydes behandling med CTLA-4 inhibitor (C).

10c. BRAF mutation:

BRAF + MEK inhibitor bør tilbydes til tidligere checkpoint inhibitor behandlede patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser og ekstrakraniel sygdom (B).

Litteratur

Der findes ingen studier der belyser behandlingsvalg til tidligere behandlede patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser, BRAF wildtype.

Effekten af BRAF inhibitorerne dabrafenib og vemurafenib til behandlingsnaive patienter er undersøgt i tre fase II, multicenter, open-label studier.

Evidensgennemgang

BRAF wildtype

Der findes ingen evidens for behandling af tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser, BRAF wildtype: Ud fra sparsom klinisk erfaring kan der tilbydes IL-2 til patienter med lille cerebral sygdomsbyrde. Alternativt temozolomid til patienter med PS=0-2.

Temozolomid til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Der foreligger ét fase II studie (47)[2a] fra 2004 omhandlende effekten af temozolomid monoterapi til 117 patienter nydiagnosticeret med asymptomatiske cerebrale metastaser eller stabile på steroid og som ikke tidligere har modtaget lokal cerebral behandling eller kemoterapi. 80 % af patienterne modtog temozolomid som 1. linje behandling. Syv procent af patienterne opnåede intrakranielt respons. Median PFS var 1,2 måneder.

BRAF muteret

BRAF + MEK inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Effekten af BRAF inhibitorerne dabrafenib og vemurafenib er undersøgt i tre fase II, multicenter, open-label studier.

Combi-MB

Fase II studiet (44)[2a] undersøger effekten af dabrafenib i kombination med trametinib hos 92 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. Studiet viser intrakranielle responsrater på 58 % uafhængig af om patienterne har modtaget tidligere lokal behandling cerebralt, men median responsvarighed er kortere end den ekstrakranielle respons varighed: 6,5 måneder versus 10,2 måneder. Median PFS er 5,6 måneder. Bivirkningsprofilen er den samme som for patienter uden cerebrale metastaser og håndterbare.

BREAK-MB

Fase II studiet (45)[2a] undersøger effekten af Dabrafenib monoterapi hos 172 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser.

Studiet viser intrakranielle responsrater på 39 % uafhængig af om patienterne har modtaget tidligere lokal behandling cerebralt. Median PFS er 3,5 måneder.

Vemurafenib

I dette fase II studie (46)[2a] af 146 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser opnåede 18 % af patienterne et intrakranielt respons af median varighed på 4-6 måneder uafhængig af, om patienterne havde modtaget tidligere lokal cerebral behandling. Bivirkningsprofilen er den samme som for patienter uden cerebrale metastaser og håndterbare.

Patientværdier og – præferencer

BRAF wildtype:

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de få og sparsomt effektive behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling.

Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

BRAF mutation:

Baseret på klinisk erfaring vælger patienterne som oftest BRAF + MEK inhibitorer, da det må anses som eneste evidensbaserede behandlingsmulighed.

Rationale

Der foreligger ingen evidens på området. Der er evidens for kortvarig effekt af BRAF + MEK inhibitorer til behandlingsnaive patienter. Derfor tilbydes patienter med BRAF mutation, tidligere behandlet med checkpoint inhibitorer, denne behandling. Til patienter med BRAF wildtype sygdom foreligger der sparsom evidens og effekt af temozolomid. Denne behandling kan i sammenråd med patienten tilbydes, alternativt IL-2 til patienter med lille cerebral sygdomsbyrde og god PS, baseret på klinisk erfaring.

Bemærkninger og overvejelser

Der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser er.

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation

11a. Overvej neuro-onkologisk MDT med henblik på symptomkontrol (D).

11b. BRAF + MEK inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF muteret ekstrakraniel sygdom og symptomgivende cerebrale metastaser (B).

Litteratur

Der foreligger to studier af behandling med BRAF+ MEK inhibitorer til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser. For lokal cerebral behandling se under anbefaling 12.

Evidensgennemgang

COMBI-MB

I dette fase II studie (44)[2a] undersøges effekten af BRAF + MEK inhibitorer til 17 patienter med symptomgivende cerebrale metastaser +/- forudgående lokal cerebral behandling. 59 % af patienterne opnår intrakranielt respons af median varighed 4,5 måneder, dvs. af kortere varighed end for patienter uden cerebrale metastaser. Bivirkningsprofilen er den samme som for patienter uden cerebrale metastaser og håndterbare.

Vemurafenib

I dette open-label pilot studie(48)[2a] undersøges effekten af vemurafenib til 24 patienter med symptomgivende cerebrale metastaser. Den intrakranielle responsrate er 37 % og median PFS er 3,9 måneder. 67 % af patienterne oplever bedring af symptomer. Median tid til væsentlig bedring af symptomer er 1,5 måneder.

Ipilimumab

Patienter med symptomgivende cerebrale metastaser behandlet med ipilimumab er undersøgt i et fase II studie (40)[2a] med 21 patienter. Kun én patient opnåede intrakranielt respons. En patient opnåede stabil intrakraniel sygdom. Median PFS er 1,2 måneder i overensstemmelse med ekstrakranielt respons.

PD-1 inhibitor

I et retrospektivt studie (49)[4] af 66 patienter med cerebralt metastaserende melanom rapporteres intrakranielt responsrate på 21 % efter PD-1 inhibitorer. Der blev også set respons hos 21 % af patienterne med symptomgivende cerebrale metastaser men PFS var kortere end for patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser: 2,7 måneder versus 7,4 måneder ($p=0,035$). Det samme gjorde sig gældende for patienter med prednisolon behov under PD-1 inhibitor i forhold til patienter uden prednisolon behov: PFS 3,2 versus 7,4 måneder. 64 % af patienterne fik lokal cerebral behandling før behandling med en PD-1 inhibitor (5 % operation, 14 % SRS, 18 % WBRT, 27 % både operation og strålebehandling).

BRAF + MEK inhibitorer og strålebehandling

Der foreligger ingen relevante randomiserede eller prospektive observationelle studier for intrakranielt respons eller overlevelse for konkomitant behandling med BRAF + MEK inhibitorer og cerebral strålebehandling. Retrospektive opgørelser og case-reports har rejst bekymring for betydelig toksicitet under konkomitant

behandling med en BRAF inhibitor og SRS eller WBRT, specielt svær hudtoksitet under WBRT og radionekrose under SRS (50;51)[5]. De nyeste guidelines fra ECOG anbefaler pausering af BRAF- inhibitorer en dag før og efter SRS (enkelt fraktion) og 3 dage før og efter fraktioneret strålebehandling (52)[5]

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de få og sparsomt effektive behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel kortvarig effekt / risici i forhold til operations-sequelae / mulighed for immunterapi efter evt symptomlindrende operation.

Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Patienter med hastigt progredierende ekstrakraniel sygdom og symptomgivende cerebrale metastaser tilbydes initial behandling med BRAF + MEK inhibitorer. BRAF + MEK inhibitorer giver, ud fra klinisk erfaring, en hurtig symptomlindrende effekt. Effekten er dog af kortere varighed.

Patienter med oligo-metastatisk cerebral sygdom og/eller langsom ekstrakraniel sygdomsvækst overvejes vurdering på neuro-onkologisk MDT med henblik på lokal cerebral symptomlindring. Såfremt der opnås symptomfrihed med lokal behandling, kan kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitor overvejes (alternativt PD-1 inhibitor alene). Der foreligger dog ingen evidens på området.

Patienter med symptomgivende cerebrale metastaser som progredierer på BRAF + MEK inhibitorer bør på ny vurderes på neuro-onkologisk MDT med henblik på lokal cerebral symptomlindring for at bedre patienten livskvalitet såfremt det giver mening i forhold til forventede restlevetid.

Bemærkninger og overvejelser:

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype

12a. Patienterne bør tilbydes behandling i kliniske studier, hvis muligt.

12b. Udvalgte patienter bør vurderes på neuro-onkologisk MDT konference med henblik på bedste symptomlindrende behandling (SRS eller operation). Med i overvejelserne, om der skal vælges lokal behandling, bør patienternes intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde og progressionshastighed vurderes (D).

12c. Såfremt der opnås symptomfrihed og/eller minimalt prednisolon behov efter lokalbehandling kan der overvejes kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitor, alternativt PD-1 inhibitor i henhold til anbefaling 9. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D).

12d. Temozolomid kan overvejes til udvalgte patienter med god PS (0-1) og stabile cerebrale symptomer på steroid (B).

Litteratur

Der foreligger ingen egnede randomiserede eller prospektive observationelle studier af hverken lokal cerebral behandling eller systemisk behandling til patienter med BRAF wildtype symptomgivende cerebralt metastaserende melanom.

Der foreligger et retrospektivt studie om PD-1 inhibitor behandling til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser. I de randomiserede studier der foreligger på lokal behandling til cerebrale metastaser, uafhængig af cancertype, er der inkluderet meget få patienter med melanom. Det er desuden kompliceret at vise en effekt på overlevelsen af lokal cerebral behandling, da patienternes overlevelse, udover den intrakranielle sygdomsbyrde, er afhængig af den ekstrakranielle sygdomsbyrde og performance status. Det hyppigst anvendte prognostiske klassifikationssystem (også valideret på melanompatienter) udviklet af RTOG, Recursive Partitioning Analysis (RPA), inkluderer disse parametre (53)(Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for behandling af cerebrale metastaser 2018 (SRLC), side 9). Endvidere er de randomiserede og retrospektive studier på området fra en tid, hvor der ikke fandtes effektiv systemisk behandling til metastaserende melanom.

Nedenstående er et resume af Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinjer for Lokal behandling af cerebrale metastaser (2018) suppleret af retrospektive studier og to fase I-II studier på patienter med cerebralt metastaserende melanom.

Evidensgennemgang

Checkpoint inhibitorer

Ipilimumab

Effekten af ipilimumab til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser er undersøgt i et fase II studie med 21 patienter(40)[2a]. Kun én patient opnåede intrakranielt respons. Median PFS var 1,2 måneder i overensstemmelse med ekstrakranielt respons.

PD-1 inhibitor

I et retrospektivt studie(49)[2b] af 66 patienter med cerebralt metastaserende melanom rapporteres intrakranielt responsrate på 21 % efter PD-1 inhibitorer. Der blev også set respons hos 21 % af patienterne med symptomgivende cerebrale metastaser men PFS var kortere end for patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser: 2,7 måneder versus 7,4 måneder ($p=0,035$). Det samme gjorde sig gældende for patienter med prednisolon behov under PD-1 inhibitor i forhold til patienter uden prednisolon behov: PFS 3,2 versus 7,4 måneder. 64 % af patienterne fik lokal cerebral behandling før behandling med en PD-1 inhibitor (5 % operation, 14 % SRS, 18 % WBRT, 27 % både operation og strålebehandling).

Operation eller stereotaktisk strålebehandling (SRS)

Flere retrospektive opgørelser har rapporteret effekten af SRS +/- WBRT +/- operation hos patienter med cerebralt metastaserende melanom. Det største retrospektive studie fra 2004(54)[4] omhandlende lokal cerebral behandling til 686 patienter med cerebralt metastaserende melanom. Det viste en median OS efter operation på 8,7 måneder versus strålebehandling alene: 3,4 måneder versus ingen behandling: 2,1 måneder. Studiet illustrerer flere selektionsbias' såsom performance status samt antal og størrelse af cerebrale metastaser; -alle med betydning for overlevelsen.

Der foreligger et enkelt prospektivt fase II studie, der undersøger effekten og gennemførligheden af SRS til "stråleresistente" tumorer(55)[2a]. Der blev i dette studie inkluderet 36 patienter med 1-3 nydiagnosticerede cerebrale metastaser fra melanom (16 patienter), nyrecancer og sarcom.(56)[2a] Seks måneders lokal (i SRS område) recidiv rate efter stereotaksi var 32 %. 3- og 6- måneders intrakraniell PFS var henholdsvis 74,2 % og 51,7 %. Nitten procent af patienterne døde af intrakraniell progression. Der er ikke beskrevet data for de enkelte diagnoser.

WBRT

WBRT alene

Der foreligger et retrospektive studie (57)[4] om WBRT til 102 patienter med cerebralt metastaserende melanom. Studiet rapporterer median OS på 21 dage - 5,0 måneder afhængig af RPA klasse. Specielt patienter med RPA klasse III eller meningeal karcinomatose blev beskrevet med en yderst ringe median overlevelse (21 dage) og anbefales ikke WBRT.

WBRT + Temozolomid

I NCCTG studiet publiceret i 2010 (58)[2a] blev 7 patienter med cerebralt metastaserende melanom behandlet med temozolomid konkomitant med WBRT. Effekten af behandlingen i denne gruppe blev sammenholdt med effekten fra en retrospektiv opgørelse af 39 og 14 patienter som blev behandlet med henholdsvis WBRT alene og WBRT + temozolomid. Der blev ikke fundet nogen forskel i median OS ved at tilføje temozolomid til WBRT: WBRT alene: 3,8 måneder vs WBRT + Temozolomid: 4,3 måneder.

Strålebehandling og checkpointinhibitorer

Ipilimumab og strålebehandling

Der foreligger et fase 1 studie omhandlende ipilimumab + SRS eller WBRT. Der foreligger to meta-analyser af 6 retrospektive studier på cerebralt metastaserende melanom omhandlende henholdsvis kombinationen SRS + ipilimumab versus SRS alene og konkomitant ipilimumab og SRS versus ikke-konkomitant ipilimumab og SRS. Derudover foreligger der to retrospektive studier omhandlende PD-1 inhibitor og SRS. Se nedenstående beskrivelser af studierne.

I et fase 1 studie (59)[2a] der undersøger effekten af ipilimumab konkomitant med WBRT eller SRS blev i alt 16 patienter inkluderet: Gruppe A med Ipilimumab + WBRT inkluderede 5 patienter og lukkede før tid grundet langsom inklusion, Gruppe B med Ipilimumab + SRS inkluderede 11 patienter. Valget af strålebehandling var baseret på den intrakranielle sygdomsbyrde. Der var ingen grad 3-4 neurotoksitet i nogen af

behandlingsarmene og behandlingen beskrives vel tolereret. Median OS var 8 måneder for arm A og ikke nået i arm B.

I en metaanalyse (60)[2a] omhandlende kombinationen SRS + ipilimumab versus SRS alene, blev inkluderet seks retrospektive studier med samlet 411 patienter, 128 i gruppen SRS + ipilimumab og 283 i gruppen SRS alene. De finder en signifikant HR=0,74 (95%CI: 0,56-0,99) for OS til fordel for SRS + ipilimumab gruppen. Der er ikke foretaget analyse på intrakranielt respons, men i de enkelte studier forbedredes det intrakranielle respons ikke ved kombinationen. Metaanalysen finder ingen forskel i toksicitet (baseret på tre af studierne), intrakraniel blødning og radionekrose: Odds ratio 0,57 (95%CI: 0,28-1,17).

En anden metaanalyse (61)[2a] omhandlende konkomitant ipilimumab (≤ 4 uger efter SRS) versus ikke-konkomitant ipilimumab er baseret på seks retrospektive studier med samlet 292 patienter. Metaanalysen fandt ingen signifikant forskel i OS mellem konkomitant versus ikke-konkomitant ipilimumab (OR=1,55; 95%CI 0,95-2,52). Der var heller ingen forskel i icPFS.

I to retrospektive studier (62)[2b] rapporteredes bedre intrakraniell kontrol og overlevelse for kombinationen SRS + PD-1 inhibitor (median distant intrakraniell kontrol = 12,7 måneder) sammenholdt med kombinationen SRS + CTLA-4 inhibitor (median distant intrakraniell kontrol = 7,5 måneder). Der var ingen forskel på intrakraniell kontrol lokalt i SRS området mellem PD-1 inhibitor versus CTLA-4 inhibitor behandling (63).

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de få og sparsomt effektive behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel kortvarig effekt / risici i forhold til operations-sequelae / mulighed for immunterapi efter evt symptomlindrende operation. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Der foreligger aktuelt ingen evidens for effekt af behandling med checkpointinhibitorer til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser. Der foreligger ingen evidens for bedret OS ved SRS eller operation af cerebrale metastaser hos patienter med metastaserende melanom. Derfor bør det overvejes at følge Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for Lokal behandling af Cerebrale metastaser (SRLC) (se evidensgennemgang i SRLC side 17-25) (53), hvor der beskrives i resume:

- Operation og stereotaktisk strålebehandling til en enkelt hjernemetastase er ligeværdige hvis begge er muligt.
- For patienter med 2-4 cerebrale symptomgivende metastaser <4 cm anvendes SRS frem for WBRT idet der forventes større behandlingseffekt.
- For patienter med en solitær symptomgivende cerebral metastase, hvor der vælges operation overvejes adjuverende SRS (frem for WBRT) til operationskaviteten afhængig af kavitetsstørrelsen og

patientens prognose og systemiske behandlingsmuligheder. Risiko for recidiv i operationskaviteten uden adjuverende strålebehandling er 70 % og median tid til recidiv er 27 uger (64). Postoperativ SRS reducerer recidivraten i operationskaviteten til 20 % (65). Alternativt til post-operativ SRS kan man vælge tæt klinisk kontrol med MR cerebrum hver 3. måned under samtidig systemisk behandling.

Der foreligger ingen evidens for bedret OS, symptomlindring eller intrakranielt respons efter WBRT til patienter med cerebralt metastaserende melanom. Til udvalgte patienter overvejes at følge SRLC (Se evidensgennemgang i SRLC side 26 og 28)(53):

- Til patienter med 5 eller flere cerebrale metastaser overvejes WBRT frem for SRS.
- Til udvalgte patienter med mere end 5 cerebrale metastaser og lang forventet restlevetid kan SRS overvejes.
- WBRT anbefales ikke til patienter med dårlig prognose (RPA klasse III) uanset antal af cerebrale metastaser.

Der foreligger ingen evidens for at konkurrent behandling med checkpointinhibitorer og SRS forbedrer OS eller intrakranielt respons over ipilimumab alene hos patienter med symptomgivende cerebrale metastaser. Baseret på de retrospektive studier og et enkelt fase 1 studie er kombinationen tolerabel uden øget neurotoksicitet. Det er derfor muligt at behandle cerebrale metastaser med SRS under samtidig behandling af den ekstrakranielle sygdom med checkpointinhibitorer, forudsat at patienterne ikke har behov for samtidig længerevarende steroidbehandling.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Behandlingsophør

13a. For behandlingsophør med checkpointinhibitorer anbefales følgende (D):

Der stiles mod max. behandlingsvarighed på 2 år

- Ved CR fortsæt i 3 måneder og bekræft CR.
- Ved PR fortsæt i 6 måneder efter bedste opnåede PR.
- Ved SD må der tages individuel beslutning, men overvej at ophøre efter minimum 9 måneder.

Re-induktion med PD-1 antistof bør overvejes ved fornyet progression under behandlingspause, på samme måde som re-induktion med anti-CTLA4 anvendes, dvs. ved effekt i minimum 3-6 måneder.

I de kliniske studier som har undersøgt effekten af PD-1 inhibitorer, har der været tradition for behandlingsophør efter 2 år. Denne grænse er ikke understøttet af evidens. Mange patienter stoppede før tid med behandlingen, enten pga. progression, toksicitet eller ønske fra patienten. Man har set, at de patienter der stopper immunterapi pga. toksicitet har ligeså god OS, som dem der gennemførte fuld behandling, dette på trods af behandling med immunsupprimerende midler (2-4).

Ved opfølgning af de patienter, der blev behandlet i Keynote-006 studiet, fandt man, at blandt de 104 ud af 156 (19 %) behandlede patienter, som færdiggjorde 2-års behandling med pembrolizumab, var 98 % stadig i live 9 måneder efter ophør med behandling. 91 % af patienterne var ikke progredieret efter 9,7 måneder (95 % af de patienter der havde opnået et CR, 91 % med PR og 83 % med SD) (66).

Follow-up:

Efter endt behandling anbefales et 5-årigt kontrol program bestående af klinisk kontrol og scanning. De første 2 år hver 3. måned og de sidste 3 år hver 6. måned. For patienter i protokoller kan der være andre retningslinjer og kontrolprogrammet bør altid planlægges under hensyntagen og i samråd med den enkelte patient.

Patientværdier og – præferencer

Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres. Den endelige plan for ophør med behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Retningslinjer for ophør med behandling er udarbejdet sammen med DMGs onkologigruppe og godkendt af DMG.

Bemærkninger og overvejelser

Der afventes resultater fra kliniske studier i forhold til optimal behandlingsvarighed af immunterapi.

13b. For behandlingsophør med BRAF + MEK inhibitorer anbefales følgende (D):

Der foreligger ingen fast anbefaling for ophør af behandling med BRAF + MEK inhibitorer.

Der foreligger ingen randomiserede studier af planlagt behandlingsophør efter CR eller PR under behandling med BRAF + MEK inhibitor. Man har behandlet til progression i alle studier. Man kan overveje i samråd med patienten at stoppe/pausere behandlingen hos patienter i CR efter flere års behandling. Dette kan specielt være relevant hvis patienten oplever toksicitet af behandlingen.

Patientværdier og – præferencer

Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres. Den endelige plan for ophør med behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Infusionstider

14a. Der anbefales følgende infusionstider i forbindelse med immunterapi (B):

- Infusion af ipilimumab 3 mg/kg gives over 30 min.
- Infusion af nivolumab gives over 30-60 min.
- Infusion af ipilimumab/nivolumab gives over 30 min. (Nivo) – 30 min. pause – 30 min. (IPI)

Det anbefales, at man efter 1. og 2. infusion observerer pt for mulige akutte transfusionsreaktioner i 30 minutter efter afsluttet infusion.

Ipilimumab: Momtaz et al. evaluerede prospektivt frekvensen af infusionsrelateret toksicitet (IRT) ved at give 3 mg/kg over 30 min. og sammenlignede med en retrospektiv opgørelse af egne data fra tidligere infusioner, hvor infusionen blev givet over 90 min. Der blev en mindre øgning i IRT; en øgning, man tilskrev det prospektive design med øget fokus på bivirkninger, som godt kan forklare den lette stigning i frekvens af IRT (67).

Nivolumab: Waterhouse et al. evaluerede prospektivt frekvensen af IRT ved at give 3 mg/kg over 30 min., sammenlignet med standard infusionstid over 60 min. Det foregik som prospektiv analyse udformet som et amendment på CHECKMATE 153-protokollen, og man fandt ikke klinisk meningsfuld øget frekvens af IRT. Man konkluderer, at nivolumab i denne dosis kan gives som infusion over 30 min (68).

Kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab: Martin-Algarra et al. undersøgte prospektivt standard infusionstid af kombinationsbehandling ipilimumab + nivolumab givet over 90 min. – 30 min. pause – 60 min., med samme regime givet over 30 min. – 30 min. pause – 30 min. Man fandt ingen forskel i IRT. Studiet undersøgte nivolumab i vedligeholdelsesfasen, 3 mg/kg, givet over enten 60 min. eller 30 min. Heller ikke her fandt man forskel i IRT (69).

Infusionsreaktioner behandles i henhold til www.immuntox.dk.

Palliativ lokalbehandling

15a. Der kan tilbydes pallierende strålebehandling, intralæsionel IL-2 og/eller elektrokemoterapi som palliativ lokal behandling af symptomgivende knoglemetastaser eller kutane/subkutane metastaser (D).

Strålebehandling

Radioterapi spiller en vigtig rolle i forbindelse med palliation af symptomgivende knoglemetastaser hos patienter med metastatisk melanom. Som regel foretrækkes et kort intensivt stråler regime og god palliation kan

påregnes hos ca. 2/3 af patienter, afhængig af lokalisation og tumorbyrde. Hovedparten af patienter med smertegivende knoglemetastaser vil have gavn af palliativ strålebehandling. Dosis og antal fraktioner kan variere og gives iht. lokale retningslinjer.

Patienter med kutane metastaser der generer eller bløder kan også have gavn af lokal strålebehandling. I forhold til palliativ strålebehandling af hjernemetastaser henvises til anbefaling 12.

Intralæsional IL-2 injektion

Injektioner med IL-2 kan gives til patienter med kutane og subkutane metastaser. Behandlingen gives 2-3 gange ugentligt og de fleste patienter vil have behov for 6-10 behandlinger. Der ses både delvis men også komplet respons af læsionerne. Det er muligt at behandle multiple læsioner i samme seance. Behandlingen tåles godt og kan også tilbydes til skrøbelige patienter, der ikke tåler anden behandling. Patienter kan henvises til onkologisk afdeling, Odense Universitets Hospital.

Elektrokemoterapi

Elektrokemoterapi er en engangsbehandling, hvor der kan opnås delvis eller komplet tumorsvind lokalt i kutane tumores med størrelse op til 3 cm. Elektrokemoterapi kan anvendes i tidligere strålebehandlede områder. Patienter kan henvises til onkologisk afdeling, Herlev Universitets Hospital.

Patientværdier og –præferencer

Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

4. Referencer

- (1) Niels Gyldenkerne, Lars Bastholt, Inge Marie Svane, Henrik Schmidt, Kenneth Finnerup, Henrik Frank Lorentzen, et al. RADS rapport, metastaserende malignt melanom. 1-12-0016.

Ref Type: Generic

- (2) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015 Jul 2;373(1):23-34.
- (3) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017 Oct 5;377(14):1345-56.
- (4) Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 Oct 18.
- (5) Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017 Sep;82:80-91.
- (6) Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 May 21;372(21):2006-17.
- (7) Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Nov;17(11):1558-68.
- (8) Lebbé et al. LBA47 - Initial results from a phase 3b/4 study evaluating two dosing regimens of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 511) . 2018. ESMO 2018.

Ref Type: Generic

- (9) Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017 Oct 21;390(10105):1853-62.
- (10) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
- (11) Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Jr., Masucci GV, Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017 Nov;86:115-24.
- (12) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 May;19(5):603-15.

- (13) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de BF, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014 Nov 13;371(20):1877-88.
- (14) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de BF, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Aug 1;386(9992):444-51.
- (15) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015 Jan 1;372(1):30-9.
- (16) Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
- (17) Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Sep;17(9):1248-60.
- (18) Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de BF, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017 Jul 1;28(7):1631-9.
- (19) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 Oct;19(10):1315-27.
- (20) Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2016 Mar 10;34(8):871-8.
- (21) Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF(V600) mutation-positive melanoma. *Br J Cancer* 2018 Mar 20;118(6):777-84.
- (22) Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de BF, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2015 May;51(7):833-40.
- (23) Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015 Oct;16(13):1389-98.
- (24) Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012 Nov 1;367(18):1694-703.

- (25) Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* 2017 Jan 4;10(1):3.
- (26) Galvan-Banqueri M, Ubago-Perez R, Molina-Lopez T. The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2016 Jun;41(3):285-9.
- (27) Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017 Sep;82:45-55.
- (28) Ugurel S, Rohmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* 2017 Sep;83:247-57.
- (29) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):122-33.
- (30) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015 Aug;16(8):908-18.
- (31) Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017 Nov;86:37-45.
- (32) Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Eur J Cancer* 2016 Nov;67:46-54.
- (33) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Apr;16(4):375-84.
- (34) Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018 Feb 1;36(4):383-90.
- (35) Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017 Apr;75:47-55.
- (36) Schreuer M. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. 18-4-2017. *Lancet Oncol*.

Ref Type: Generic

- (37) Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer* 2018 Mar;91:116-24.
- (38) Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018 May;19(5):672-81.
- (39) Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. 379. 23-8-2018. *The New England Journal of Medicine*.

Ref Type: Generic

- (40) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 May;13(5):459-65.
- (41) Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):879-86.
- (42) Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jul;17(7):976-83.
- (43) Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, Zito CR, Sznol M, Tran T, et al. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018 Nov 8;JCO1800204.
- (44) Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 Jul;18(7):863-73.
- (45) Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Nov;13(11):1087-95.
- (46) McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* 2017 Mar 1;28(3):634-41.
- (47) Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004 Jun 1;22(11):2101-7.
- (48) Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014 Feb;50(3):611-21.

- (49) Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* 2017 Jun 6;116(12):1558-63.
- (50) Tallet AV, Dhermain F, Le RE, Noel G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol* 2017 Dec 1;28(12):2962-76.
- (51) Kuske M, Rauschenberg R, Garzarolli M, Meredyth-Stewart M, Beissert S, Troost EGC, et al. Melanoma Brain Metastases: Local Therapies, Targeted Therapies, Immune Checkpoint Inhibitors and Their Combinations-Chances and Challenges. *Am J Clin Dermatol* 2018 Aug;19(4):529-41.
- (52) Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Jun 1;95(2):632-46.
- (53) Sundhedsstyrelsen. NKR: Behandling af hjernemetastaser. 23-4-2018.
Ref Type: Generic
- (54) Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004 Apr 1;22(7):1293-300.
- (55) Manon R, O'Neill A, Knisely J, Werner-Wasik M, Lazarus HM, Wagner H, et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005 Dec 1;23(34):8870-6.
- (56) Manon R, O'Neill A, Knisely J, Werner-Wasik M, Lazarus HM, Wagner H, et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *Journal of Clinical Oncology* 2005 Dec 1;23(34):8870-6.
- (57) Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM, et al. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004 Aug 31;91(5):829-33.
- (58) Schild SE, Behl D, Markovic SN, Brown PD, Sande JR, Deming RL, et al. Brain metastases from melanoma: is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *Am J Clin Oncol* 2010 Dec;33(6):633-6.
- (59) Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, Palmer JD, Garg S, Eldredge-Hindy H, et al. Phase 1 Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 Sep 1;99(1):22-30.
- (60) Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. SRS in Combination With Ipilimumab: A Promising New Dimension for Treating Melanoma Brain Metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2018 Jan 1;17:1533033818798792.
- (61) Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL. Concurrent versus non-concurrent immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2018 Nov 3.

- (62) Choong ES, Lo S, Drummond M, Fogarty GB, Menzies AM, Guminski A, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer* 2017 Apr;75:169-78.
- (63) Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol* 2016 Dec;27(12):2288-94.
- (64) Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 2009 Jul;16(3):248-55.
- (65) Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017 Feb 1;19(2):162-74.
- (66) Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018 Jun 10;36(17):1668-74.
- (67) Momtaz P, Park V, Panageas KS, Postow MA, Callahan M, Wolchok JD, et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. *J Clin Oncol* 2015 Oct 20;33(30):3454-8.
- (68) Waterhouse D, Horn L, Reynolds C, Spigel D, Chandler J, Mekhail T, et al. P2.33: Safety Profile of Nivolumab Administered as 30-Minute (MIN) Infusion: Analysis of Data From Checkmate 153: Track: Immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2016 Oct;11(10S):S236.
- (69) Martin-Algarra HJBSRAHW-J. Abstract: Safety of reduced infusion times for nivolumab plus ipilimumab (N + I) and nivolumab alone (N) in advanced melanoma. 2016. ESMO 2016.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget 2 søgninger. Søgning 1 svarer til søgestreng fra RADS rapporten som er genskabt (se bilag 1). Der er fremsøgt litteratur fra 2016 til current. Søgning 2 er foretaget mhp at fremsøge litteratur om behandling af metastatisk melanom med hjernemetastaser. Søgestreng fra RADS rapporten er genskabt med justering som det fremgår i bilag 2. Der er fremsøgt litteratur fra 2000 til current.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang ved alle tre forfattere, hvorefter der er skabt konsensus om relevans og inklusion.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjeudvalget består af repræsentanter fra tre onkologiske centre, der behandler metastatisk melanom. De er lavet ved fælles møder i arbejdsgruppen med efterfølgende individuel udarbejdelse. Hele retningslinjen er gennemlæst og godkendt af alle i arbejdsgruppen. Efterfølgende er de gennemlæst, kommenteret og godkendt af speciale ansvarlige overlæger i de 4 centre der behandler metastatisk melanom i Danmark.

Interessentinvolvering

Efter godkendelse i onkologigruppen har retningslinjen været til høring i DMG. Her er den godkendt af samarbejdspartnere bl.a. i form af plastikkirurger og dermatologer.

Høring og godkendelse

Review foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger på de fire onkologiske afdelinger, der behandler patienter med metastatisk melanom.

- Professor Inge Marie Svane, HEH
- Overlæge Henrik Schmidt, AUH
- Overlæge Lars Bastholt, OUH
- Overlæge Adam Luczak, AAU

Retningslinjen er derudover godkendt af Dansk Melanom Gruppe.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give merudgifter i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt.

Behov for yderligere forskning

Yderligere forskning vedrørende patienter med melanom og hjernemetastaser anbefales.

Derudover anbefales at opføre "real world" data af patientgrupper, der ikke er inkluderet i kliniske trials, her i blandt patienter der modtager behandling godkendt i 1.linje som 2. eller senere linje behandling.

Der er specielt behov for ny viden og ny behandling til patienter med BRAF wildtype, som ikke responderer på immunterapi samt patienter med symptomgivende hjernemetastaser.

Forfattere

De tre forfattere har ligeligt bidraget til arbejdet og er ligeværdigt ansvarlige for opdatering af retningslinjerne. Alle tre er dermed førsteforfattere.

- Eva Ellebæk, Onkologi, Afdelingslæge, HEH
Ingen interessekonflikter
- Trine Heide Øllegaard, Onkologi, Afdelingslæge, AUH
Ingen interessekonflikter
- Lise Højberg, Onkologi, Afdelingslæge, OUH
Ingen interessekonflikter

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Generelt drejer det sig om nye behandlingsmodaliteter og langtidsdata afventes. Der afventes nye data på BRAF + MEK inhibitor behandling der kan få betydning for valg af præparat. Inden for de næste år vil der også komme nye data omkring sekvensen og timingen af de forskellige behandlingsmodaliteter. Når disse data foreligger, må vejledning indenfor dette område eventuelt revideres.

Der forventes behov for generel opdatering af retningslinjen indenfor de næste to år.

Derudover udfærdiges årligt en årsrapport ud fra dansk metastatisk melanom database og eventuelle resultater fra denne kan give anledning til revision af retningslinjer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi (Søgning 1)

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

-
- 1 melanoma/ (77270)
 - 2 Melanoma/ or Metastatic melanoma.mp. (79473)
 - 3 ((malignant or metasta* or advanced) adj6 (melanoma* or neoplasm* or tumo*r* or cancer*)).tw. (426458)
 - 4 ((unresectable or inoperable) adj6 (melanoma* or neoplasm* or tumo*r* or cancer*)).tw. (11732)
 - 5 or/1-4 (473857)
 - 6 (ipilimumab or IPILIMUMAB).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (2410)
 - 7 pembrolizumab.mp. (1596)
 - 8 nivolumab.mp. (2299)
 - 9 cobimetinib.mp. (123)
 - 10 vemurafenib.mp. (1863)
 - 11 trametinib.mp. (744)
 - 12 encorafenib.mp. (34)
 - 13 binimetinib.mp. (51)
 - 14 dabrafenib.mp. (773)
 - 15 (Ipilimumab* or Pembrolizumab* or Nivolumab* or Cobimetinib* or Vemurafenib* or Trametinib* or encorafenib* or binimetinib* or Dabrafenib*).tw. (5826)
 - 16 or/6-15 (6914)
 - 17 5 and 16 (4199)
 - 18 exp animals/ (21598569)
 - 19 humans/ (17129836)
 - 20 18 not (18 and 19) (4468733)
 - 21 17 not 20 (4175)
 - 22 randomized controlled trial.pt. (463320)
 - 23 controlled clinical trial.pt. (92472)
 - 24 randomized.ab. (414766)
 - 25 placebo.ab. (189936)
 - 26 clinical trials as topic.sh. (183986)
 - 27 randomly.ab. (292394)

- 28 trial.ti. (183987)
- 29 or/22-28 (1157487)
- 30 21 and 29 (585)
- 31 randomized controlled trial/ (463320)
- 32 Cross-Over Studies/ or crossover-procedure.mp. (43173)
- 33 Double-Blind Method/ or double-blind procedure.mp. (146503)
- 34 Single-Blind Method/ or single-blind procedure.mp. (25345)
- 35 randomized.ab. (414766)
- 36 placebo.ab. (189936)
- 37 randomly.ab. (292394)
- 38 trial.ti. (183987)
- 39 or/31-38 (988550)
- 40 39 and 21 (420)
- 41 limit 21 to "therapy (maximizes specificity)" (134)
- 42 30 or 40 or 41 (587)
- 43 limit 42 to yr="2016 -Current" (263)
- 44 remove duplicates from 43 (251)

Bilag 2 – Søgestrategi (Søgning 2)

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

-
- 1 melanoma/ (77279)
 - 2 Melanoma/ or Metastatic melanoma.mp. (79478)
 - 3 or/1-2 (79478)
 - 4 (Brain* or CNS metastases* or central nervous system metastases* or meningeal carcinomatosis* or leptomeningeal carcinomatosis* or meningeal metastasis* or leptomeningeal metastasis*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (1296802)
 - 5 3 and 4 (3185)
 - 6 ipilimumab.mp. or IPILIMUMAB/ (2410)
 - 7 pembrolizumab.mp. (1595)
 - 8 nivolumab.mp. (2285)
 - 9 cobimetinib.mp. (123)
 - 10 vemurafenib.mp. (1857)
 - 11 trametinib.mp. (739)
 - 12 dabrafenib.mp. (769)
 - 13 Encorafenib.mp. (34)
 - 14 binimetinib.mp. (51)
 - 15 (Ipilimumab* or Pembrolizumab* or Nivolumab* or Cobimetinib* or Vemurafenib* or Trametinib* or Dabrafenib* or Encorafenib* or binimetinib*).tw. (5810)
 - 16 (Surger* or surgical* or resection*).rw. (10)
 - 17 (Radiosurger* or radiotherap* or stereotactic* or radiation*).tw. (441988)
 - 18 or/6-17 (448410)
 - 19 5 and 18 (870)
 - 20 exp animals/ (21600689)
 - 21 humans/ (17131679)
 - 22 20 not (20 and 21) (4469010)
 - 23 19 not 22 (859)
 - 24 randomized controlled trial.pt. (463372)
 - 25 controlled clinical trial.pt. (92473)
 - 26 randomized.ab. (414373)
 - 27 placebo.ab. (189803)
 - 28 clinical trials as topic.sh. (184000)

- 29 randomly.ab. (292086)
- 30 trial.ti. (183772)
- 31 or/24-30 (1156720)
- 32 23 and 31 (79)
- 33 randomized controlled trial/ (463372)
- 34 Cross-Over Studies/ or crossover-procedure.mp. (43178)
- 35 Double-Blind Method/ or double-blind procedure.mp. (146518)
- 36 Single-Blind Method/ or single-blind procedure.mp. (25350)
- 37 randomized.ab. (414373)
- 38 placebo.ab. (189803)
- 39 randomly.ab. (292086)
- 40 trial.ti. (183772)
- 41 or/33-40 (987775)
- 42 41 and 23 (64)
- 43 limit 23 to "therapy (maximizes specificity)" (14)
- 44 32 or 42 or 43 (80)
- 45 limit 44 to yr="2000 -Current" (67)
- 46 remove duplicates from 45 (67)

Bilag 3 – Søgeflow (søgning 1)

263 hits

Relevante artikler udvalgt ved titel og abstract

Duplikationer fra RADS søgning frasorteret

Nye opdateringer siden søgning tilføjet

Bilag 4 – Søgeflow (søgning 2)

Relevante artikler udvalgt ved titel og abstract

Forkortelser

DMCG	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
RKKP	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
PFS	Progression free survival
OS	Overall survival
RFS	Relapse free survival
ORR	Objective response rate
SAE	Serious adverse events
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
IRT	Infusion Related Toxicity
Wt	wildtype
Mut	mutation
IL-2	Interleukin-2
CR	complete response
PR	partial response
SD	stabile disease
PD	progressive disease
DMG	Dansk Melanom Gruppe
HRQoL	Health Related Quality of Life
LDH	Laktat dehydrogenase
icPFS	intrakranielt Progression free survival
SRS	Stereotactic radiosurgery
WBRT	Whole brain radiotherapy
MDT	Multidisciplinær team

RTOG The Radiation Therapy Oncology Group

RPA Recursive Partitioning Analysis

SRLC Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for Lokal behandling af Cerebrale metastaser