Onkologisk behandling af inoperabelt metastatisk melanom

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
04. november 2025 (DMG)
Administrativ godkendelse
19 november 2025 (Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets kvalitetsinstitut)

REVISION
Planlagt: 1. august 2028

INDEKSERING
DMG, metastatisk melanom, onkologisk behandling

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 5 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefalinger	- Anbefalingerne 1-2 samt 6-7 er tilrettet for at inkludere nylig godkendt behandling: Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer - - Anbefalingerne 8, 12 og 28 er opdateret for at inkludere muligheden for et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. - Anbefalingerne 25-28 omkring behandling af patienter med symptomatiske hjernemetastaser er opdateret - Der er ændret i anbefalingerne, så retningslinjen er en version 2.0
Formulering af anbefalinger	Formulering af anbefalinger er generelt tilrettet for at ensrette ordlyden gennem anbefalingerne
Referencer	Opdatering af studier generelt gennem retningslinjen

Indholdsfortegnelse

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 5
Tidligere behandlede, BRAF wildtype 5
Tidligere behandlede, BRAF mutation 6
Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive 6
Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser 6
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation 7
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype 7
Behandlingsophør 7
Infusionstider 8
Palliativ lokalbehandling 9
2. Introduktion 10
3. Grundlag 13
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ 13
Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv 16
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ 17
Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv 22
Tidligere behandlede, BRAF wildtype 23
Tidligere behandlede, BRAF mutation 26
Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive 27
Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser 30
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation 32
Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype 34
Behandlingsophør 38
Infusionstider 40
Palliativ lokalbehandling 41
4. Referencer 43
5. Metode 50
6. Monitorering 52
7. Bilag 53
8. Om denne kliniske retningslinje 58

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 negativ

1. **Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør anvendes til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor (A)**

2. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde, akralt melanom og/eller høj LDH kan kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes (C)**

3. **Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand, kan PD-1 inhibitor monoterapi overvejes (C)**

Behandlingsnaive, BRAF wildtype, PD-L1 positiv

4. **PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 positiv tumor (A)**

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

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 negativ

6. **Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør anvendes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 negativ tumor (A)**

7. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A)**

8. **Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)**

9. **Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand bør PD-1 inhibitor monoterapi overvejes, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer anvendes (B)**

Behandlingsnaive, BRAF mutation, PD-L1 positiv

10. **PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 positiv tumor (A)**

11. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde, akralt melanom og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer være at foretrække, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A)**

12. **Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)**

Tidligere behandlede, BRAF wildtype

13. **Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse kan tilbydes protokolleret behandling, alternativt temozolomid (D)**

14. **Patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer kan i udvalgte tilfælde tilbydes behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)**

15. **Patienter tidligere behandlet med (neo-)adjuverende PD-1 inhibitor, og som under den behandling eller kort efter ophør (indenfor ca. 6 måneder), får inoperabelt recidiv kan tilbyde behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)**

16. **Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med neoadjuverende kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, som progredierer under den behandling, og/eller som kort efter evt. operation får inoperabelt recidiv. Efter individuel vurdering kan der overvejes protokolleret behandling, kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (i metastatisk dosering), eller temozolomid (D)**

Tidligere behandlede, BRAF mutation

17. **Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med checkpoint inhibitorer, kan tilbyde behandling med BRAF + MEK inhibitorer (D)**

18. **Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan tilbydes behandling med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (D)**

19. **Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan ved fornyet progression efter individuel vurdering tilbydes reinduktion med BRAF + MEK inhibitorer (B)**

Asymptomatiske cerebrale metastaser, behandlingsnaive

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

21. **Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi overvejes (A)**

Tidligere behandlede med asymptomatiske cerebrale metastaser

<u>BRAF wildtype</u>:

22. **Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse kan tilbydes protokolleret behandling, alternativt temozolomid (D)**

23. **Patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer kan i udvalgte tilfælde tilbydes behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)**

<u>BRAF mutation</u>:

24. **Patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser der tidligere er behandlet med checkpoint inhibitorer kan tilbydes behandling med BRAF + MEK inhibitorer (B)**

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation

25. **Patienter med oligo-metastatisk intrakraniel sygdom kan vurderes på neuro-onkologisk MDT med henblik på mulighed for lokalbehandling (stereotaktisk radiokirurgi (SRK) eller operation). Patientens intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde samt progressionshastighed bør indgå i vurderingen af mulig lokalbehandling (D)**

26. **Såfremt der opnås symptomfrihed og/eller minimalt prednisolon behov efter lokalbehandling kan der overvejes kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D)**

27. **BRAF + MEK inhibitorer kan tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og symptomgivende cerebrale metastaser uden mulighed for lokalbehandling (B)**

28. **Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)**

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF wildtype

29. **Patienterne kan tilbydes behandling i kliniske studier, hvis muligt (D)**

30. **Patienter med oligo-metastatisk intrakraniel sygdom kan vurderes på neuro-onkologisk MDT med henblik på mulighed for lokalbehandling (SRK eller operation). Patientens intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde samt progressionshastighed bør indgå i vurderingen af mulig lokalbehandling (D)**

31. **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 monoterapi i henhold til anbefaling 20+21. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D)**

32. **Temozolomid kan anvendes til udvalgte patienter med god PS (0-1) og stabile cerebrale symptomer på steroid (B)**

Behandlingsophør

33. **For behandlingsophør med checkpointinhibitorer anbefales følgende (D):**
    Der stiles mod max. behandlingsvarighed på 2 år. Behandlingsophør kan finde sted i følgende situationer:

- **Ved CR fortsæt i 3 måneder og bekræft CR.**
- **Ved PR fortsæt i 6 måneder efter bedste opnåede PR.**
- **Ved bekræftet komplet metabolisk respons på PET/CT efter >6 måneders behandling uanset graden af morfologisk respons (PR/CR)**
- **Ved SD må der tages individuel beslutning, men overvej at ophøre efter minimum 9 måneder.**

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

34. For behandlingsophør med BRAF + MEK inhibitorer anbefales følgende (D):
Der foreligger ingen fast anbefaling for ophør af behandling med BRAF + MEK inhibitorer.

Infusionstider

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

- **Infusion af ipilimumab 3 mg/kg gives over 30 min.**
- **Infusion af pembrolizumab 4 mg/kg gives over 30 min.**
- **Infusion af nivolumab 3-6 mg/kg gives over 30-60 min. (over 60 min ved doser >240 mg de to første serier og herefter over 30 min., hvis der ikke observeres en reaktion)**
- **Infusion af ipilimumab 3mg/kg/nivolumab 1 mg/kg 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.**
- **Infusion af Nivolumab (240 mg) og Relatlimab (160 mg) leveres færdigblandet som Opdualag, gives over 30 min.**

Palliativ lokalbehandling

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

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 øjet. 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 Gruppes (DMG) årsrapport blev der i 2022 registreret 3256 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. Patienter med spredning til skildvagtslymfeknuden vil på grund af høj risiko for tilbagefald trods operation være kandidater til supplerende medicinsk behandling, med henblik på at mindske risikoen for senere tilbagefald (ca. 250 nye pr. år). En andel patienter vil trods operation udvikle metastatisk, inoperabelt melanom og være kandidater til medicinsk behandling (ca. 350 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.

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.
Der skal altid foreligge biopsi-verificering af histologisk diagnose fra en fjernmetastase medmindre patienten har inoperabel lokoregional sygdom, hvor histologisk verificering af lokoregional metastase bruges. Såfremt der ikke er mulighed for biopsi og histologisk verificering må patienten diskuteres på MDT mhp. fælles beslutning om sikkerhed af diagnose før eventuel onkologisk behandling opstartes.
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 immunrelaterede bivirkninger. Håndtering af immunrelaterede bivirkninger er en specialist opgave. Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger bør patienter derfor vurderes klinisk og håndteres af den behandlende afdeling for at sikre optimal behandling.

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. Flere randomiserede kliniske studier har også påvist at behandling med checkpoint inhibitorer i 1. linje har signifikant bedre effekt end behandling med BRAF + MEK inhibitorer i 1. linje (1, 2).

Temozolomid 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 metastatisk melanom uden kendt primær tumor er den samme som for patienter med metastatisk melanom med kendt primær tumor (kutant).

Patienter som har fået adjuverende behandling
Patienter som får inoperabelt recidiv under samtidig (neo-)adjuverende behandling eller kort efter (< 6 måneder), behandles efter anbefalingerne 15-16.
Patienter som får inoperabelt recidiv > 6 måneder efter endt (neo-)adjuverende behandling, behandles efter anbefalingerne for behandlingsnaive patienter (Anbefaling 1-12).
Der henvises endvidere til Kliniske retningslinjer for (neo-)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 melanomcelleproliferation 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 metastatisk sygdom. Analysen bestilles af udredende afdeling.
På baggrund af nye protokoller til patienter med NRAS mutation anbefales endvidere at denne oplysning fremgår i patobank ved svar på NGS (Next Generation Sekventering).
Der henvises endvidere til DMGs retningslinje: ”Patologi. Prædiktive markører ved metastatisk kutant melanom.”

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 cytotoksiske 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 behandling med kombinationsimmunterapi. 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 et af de godkendte antistoffer til melanom: klonerne 22C3 eller 28.8 fra DAKO. Udredende afdeling bestiller PD-L1 status på grovnåls-/excisionsbiopsi. PD-L1 positiv er defineret som ≥1 % PD-L1 positive tumorceller (TPS) og tilsvarende er PD-L1 negativ defineret som <1 % PD-L1 positive tumorceller. Der henvises endvidere til DMGs retningslinje: ”Patologi. Prædiktive markører ved metastatisk kutant melanom.”

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 inoperabelt metastatisk melanom (svarende til inoperabelt stadium III eller IV). For behandling af børn henvises til retningslinjen for Behandling af børn med melanom.
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

1. **Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør anvendes til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor (A)**

2. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde, akralt melanom og/eller høj LDH kan kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes (C)**

3. **Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand, kan PD-1 inhibitor monoterapi overvejes (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten, side 11, afsnit 7, P1(3).
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.
Der henvises til RADS rapporten side 13-16, P1(3).
RADS rapporten bygger på følgende studier som efterfølgende er opdateret:

Nivolumab + ipilimumab >< nivolumab >< ipilimumab (Checkmate 067)
945 patienter. Fase 3 studie.
I en opdatering i januar 2022 (4) med minimum 6,5 års follow-up, er 6,5-års OS på respektiv 49 %, 42 % og 23 %. Endnu en opdatering i 2025 med minimum 10 års FU viste en mMSS på hhv. >120, 49,4 og 21,9 mdr. for grupperne nivolumab + ipilimumab, nivolumab og ipilimumab og en tilsvarende mOS på hhv. 71,9, 36,9 og 19,9 mdr (5). De tilsvarende 5- og 10-års MSS var 57% og 52% for nivolumab + ipilimumab, 49% og 44% for nivolumab samt 30% og 23% for ipilimumab.
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 (6-8)[1b].

Man fandt ikke nogen klinisk meningsfuld forskel i livskvalitet mellem grupperne(9).

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.
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 (10, 11) [1b] Der er ikke rapporteret livskvalitetsdata fra studiet.

Nivolumab + relatlimab >< nivolumab. Relativity-047
714 patienter, fase 2-3 studie. 1:1 randomisering mellem 160 mg relatlimab + 480 mg nivolumab vs. 480 mg nivolumab monoterapi som i.v. infusion i fixed dose hver 4. uge.
Oprindelig publikation med en mFU på 13,1 måneder viste en mPFS 10,1 mdr for relatlimab + nivolumab og 4,6 mdr for nivolumab med en HR 0,75 (95% CI 0,962-0,92, p= 0,006), dog var der ingen forskel i mPFS for patienter med PD-L1 ekspression ≥1% (15,7 vs 14,7 mdr, HR 0,95 (95% CI 0,68-1,33)), mens patienter med PD-L1 <1% havde en mPFS på 6,4 vs 2,9 (HR 0,66 (95% CI 0,51-0,84) (12).
To efterfølgende publikationer med hhv. 33,8 og 54,3 mdr. mFU viste at effekten var vedvarende med mPFS på 10,2 og 4,6 mdr for de to grupper og nu også data på mOS og mMSS med hhv 53,3 vs 33,2 mdr (HR 0,77 (95% CI 0,64-0,94) og NR vs 46,9 mdr (HR 0,72 (95% CI 0,58-0,90) for relatlimab + nivolumab vs nivolumab alene (13, 14).
Studiet fandt en forekomst af grad 3 og 4 bivirkninger på 18,9 % af patienterne i relatlimab + nivolumab og hos 9,7 % af patienterne i nivolumab gruppen. Man fandt ikke nogen klinisk meningsfuld forskel i livskvalitet mellem grupperne (12).

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.

Rationale

Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, eller alternativt CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, er at foretrække til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 negativ tumor på baggrund af statistisk signifikante bedre PFS, MSS og OS overfor monoterapi med PD-1 inhibitor.
Der foreligger ingen randomiserede head-to-head studier med sammenligning af kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer og CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. I et studie er der foretaget en indirekte sammenligning af effekt og bivirkninger efter matching af patienter fra Relativity-047 og Checkmate-067. I dette studie fandt man ingen signifikante forskelle mellem ORR, PFS, MSS og OS ved de to behandlingskombinationer. I subgruppeanalyser fandt man en numerisk fordel for ipilimumab + nivolumab ved PFS og OS hos patienter med akralt melanom samt patienter med LDH > 2x ULN (15).

Ved subgruppeanalyser fra Checkmate-067 fandt man en bedre overlevelse hos patienter med PD-L1 negativ tumor, der blev behandlet med kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab end hos dem der blev behandlet med enkeltstof. I Danmark har vi valgt et cut-off på 1 % for PD-L1 ekspression på baggrund af analyserne i Checkmate 067 studiet, hvilket også er det cut-off der er anvendt i Relativity-047. Vi har i et nyligt publiceret studie, baseret på data fra Dansk Metastatisk Melanom Database (DAMMED), yderligere underbygget, at PD-L1 kan bruges til at differentiere mellem de patienter, der har effekt af kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab sammenlignet med enkeltstof anti-PD1, hvorfor denne behandlingsstrategi fastholdes(16).

Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var betydelig højere for kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab end for monoterapi med nivolumab eller ipilimumab og ligeledes var risikoen for grad 3-4 bivirkninger med kombinationsimmunterapi med relatlimab + nivolumab højere end for monoterapi med nivolumab. I den indirekte sammenligning af Relativity-047 og Checkmate-067 så man at relatlimab + nivolumab var associeret med signifikant færre grad 3-4 bivirkninger end ipilimumab + nivolumab (23 % vs. 61 %). Der forefindes etablerede guidelines med behandlingsalgoritmer ift. denne toksicitet. Ved anvendelse af disse og med brug af immunmodulerende midler vurderes disse bivirkninger dog håndterbare. Patienter som måtte afbryde behandlingen pga. bivirkninger, havde samme OS som patienterne, der fuldendte behandlingen. Dette på trods af brug af steroid og andre kraftigere immunmodulerende midler til behandling af toksicitet.

I Checkmate 511 studiet har man undersøgt om reduceret dosis af ipilimumab + øget dosis af nivolumab (ipilimumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg) var mindre toksisk end vanlig dosis (ipilimumab 3mg/kg + nivolumab 1mg/kg). Ligeledes undersøges om effekten bevares ved denne dosis. Ved 12 mdrs FU fandt man at toksiciteten var signifikant lavere i ipilimumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg gruppen (34 vs. 48 %). Numerisk var ORR bedre i ipilimumab 3mg/kg + nivolumab 1mg/kg gruppen, dog ikke statistisk signifikant(17, 18). I Danmark har vi valgt at fortsætte med ipilimumab 3mg/kg + nivolumab 1mg/kg.
I henhold til ovenstående forhold anbefales behandling med kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer på baggrund af forventet mindre toksicitet og samme effekt som ved behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Da der ikke er foretaget en direkte sammenligning og enkelte subgrupper forventes at have øget og hurtigere indsættende effekt af kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer vil det bero på en individuel vurdering mellem disse to behandlingstilbud. Vurdering af den enkelte patients komorbiditet, tumor biologi, formodet sygdomsaggressivitet samt tumorbyrde er vigtig før behandling med kombinationsimmunterapi opstartes. Hvis man vælger enkeltstof, er PD-1 inhibitorer bedre end ipilimumab målt på OS, PFS, MSS 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

4. **PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF wildtype og PD-L1 positiv tumor (A)**

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

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 11, afsnit 7, P1 og litteratur under anbefaling 1-3. 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.
Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 13-16, P1, som bygger på følgende studie, der siden er opdateret(3).

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 % (19, 20) [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 % (19, 20) [1b].
2 års OS var 55 % i begge pembrolizumab grupper og 43 % i ipilimumab gruppen (19, 20) [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 (21) [1b].

I en opdatering fra 2024 med minimum 10 års FU blev der rapporteret en mPFS for pembrolizumab på 9,4 mdr. vs. ipilimumab 3,8 mdr. (HR, 0.64 (95% CI 0.54-0.75)), mMSS på 52,9 mdr. vs. 17,2 mdr. (HR 0,66 (95% CI 0,55-0,81)) og en mOS på 32,7 mdr. vs. 15,9 mdr. (HR 0,71 (95% CI 0,60-0,85)) (22).

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.

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, MSS og OS. Der er ikke dokumenteret bedre effekt af kombinationsimmunterapi til disse patienter på baggrund af resultaterne fra subgruppe analyserne fra Checkmate-067 og Relativity-047 studiet. Her fandt man ikke bedre overlevelse hos de PD-L1 positive patienter, der blev behandlet med kombinationsimmunterapi end de der blev behandlet med nivolumab. Vi har i et nyligt publiceret studie, baseret på data fra Dansk Metastatisk Melanom Database (DAMMED), yderligere underbygget, at PD-L1 kan bruges til at differentiere mellem de patienter, der har effekt af kombinationsbehandlingen eller ej, hvorfor denne behandlingsstrategi fastholdes(16).. På baggrund af udfordringer med præcist at definere patientpopulationen med hastigt progredierende og/eller symptomatisk sygdom, meget høj tumorbyrde eller kritisk sygdomslokalisation, kan man derfor overveje at tilbyde kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab til patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH, med henblik på at opnå hurtigt indsættende effekt (23). Man kan derfor overveje i særlige tilfælde at tilbyde kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab til patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH, mhp at opnå hurtigt indsættende effekt. 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 monoterapi er bedre end ipilimumab monoterapi målt på OS, MSS, 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

6. **Kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør anvendes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 negativ tumor (A)**

7. **Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A)**

8. **Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)**

9. **Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand bør PD-1 inhibitor monoterapi overvejes, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer anvendes (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 16, P2, (3) samt til litteratur og evidensgennemgang fra anbefaling 1-3. Nedenstående er gennemgang af litteratur og evidens i forhold til BRAF + MEK inhibitorer.

Fem randomiserede, kontrollerede studier (19, 24-27) (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(26, 28-32). Tre studier rapporterer HRQoL data(33-35).
Et fase III og et fase II studie undersøger dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (COMBI-d)(21, 33). Et studie undersøger vemurafenib + cobimetinib mod vemurafenib (coBRIM) (15).Et studie undersøger dabrafenib + trametinib mod vemurafenib (COMBI-v)(25). Et studie undersøger encorafenib plus binimetinib vs. vemurafenib eller encorafenib (COLUMBUS)(24). Alle studier undtagen sidstnævnte er tidligere gennemgået i RADS rapporten.
Derudover foreligger der et randomiseret fase II studie der sammenligner effekten af BRAF + MEK inhibitorer med kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab(36).
Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 19-23,(3) P2 samt til evidensgennemgang fra Anbefaling 1.

De fleste studier er tidligere gennemgået i RADS rapporten og vil her kun blive opsummeret.

<u>Vemurafenib + cobimetinib >< vemurafenib (coBRIM)</u>
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 (25) [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 % (28) [1b]. HRQoL blev ikke påvirket af kombinationsbehandlingen sammenlignet med monoterapi (32) [1b].

<u>Dabrafenib + trametinib >< dabrafenib (COMBI-d)</u>
Et randomiseret dobbelt blindet fase III studie undersøgte dabrafenib + trametinib mod dabrafenib (26, 27, 30) [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 præserverede HRQoL og smerteforbedringer bedre end dabrafenib monoterapi (34) [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 artralgier (16 % mod 23 %) for dabrafenib + trametinib (30) [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 (31) [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 langtidsoverlevere.

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 % (37) [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 %), artralgier (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 (33) [1b].

Encorafenib + binimetinib >< vemurafenib eller encorafenib (COLUMBUS)
Et randomiseret open-label fase III forsøg (25) [1b] der undersøger effekten af encorafenib 450 mg dagligt plus binimetinib 45 mg dagligt vs. encorafenib 300 mg dagligt eller vemurafenib 960 mg to gange dagligt.
En opdatering af studiet (29, 35) [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. Opdatering på safety har vist en sammenlignelig toksicitetsprofil med grad 3-4 bivirkninger på hhv. 68 %, 68 % og 66 % af patienterne i de tre arme.
Anden del af studiet, der sammenligner encorafenib 300 mg plus binimetinib 45 mg med encorafenib 300 mg, er endnu ikke publiceret.
En supplerende publikation rapporterer på HRQoL i dette studie(38). Her konkluderes at patienter i behandling med encorafenib + binimetinib har en forbedret HRQoL sammenlignet med patienter i vemurafenib armen.
I en nylig opgørelse af COLUMBUS studiet ses en 5-års PFS rate på 23 % og en 5-års OS rate på 35 % med en median respons varighed af encorafenib plus binimetinib på 18.6 måneder sammenlignet med 12.3 måneder på vemurafenib(39).

Indirekte sammenligning af behandlinger:
Der er publiceret to studier, hvor der er foretaget en indirekte sammenligning af data fra coBRIM og COMBI-v studierne(40, 41). 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 (42) [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 (43)[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.
Denne eksplorative analyse er siden blevet opdateret i 2020(44), hvor man fortsat ser en fordel af BRAF + MEK inhibitorer i de første 12 måneders behandling, hvorefter checkpoint inhibitorer viser størst effekt på langtidsoverlevelsen. De gennemsnitlige 3-års OS var 41.3% for BRAF + MEK inhibition, 49.9% for PD-1 inhibition og 58.4% for CTLA-4 plus PD-1 inhibition. Ved 2. linje behandling resulterer behandling med BRAF + MEK inhibitorer i bedre OS i op til 3 års behandling sammenlignet med PD-1 inhibition; 3-års OS på 42.4% for BRAF + MEK inhibition og 40.1% for PD-1 inhibition.

To studier har dokumenteret at 1.linje behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer er at foretrække frem for initial BRAF + MEK inhibitorer hvis muligt. I et fase 3 studie fra 2023, the DreamSeq trial (45), blev 265 patienter randomiseret til enten kombinationsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab eller dabrafenib + trametinib og ved sygdomsprogression skiftet til modsatte behandling. 2-års OS for dem der startede med kombinationsimmunterapi var 71.8 %, mens den var 51.5 % for de patienter der fik intial dabrafenib + trametinib.
I et andet randomiseret fase II studie fra 2023, Secombit,(36) blev 209 patienter randomiseret mellem 3 arme; arm A: encorafenib + binimetinib indtil progression, herefter skift til ipilimumab + nivolumab; arm B: ipilimumab + nivolumab indtil progression, herefter skift til encorafenib + binimetinib og arm C: encorafenib + binimetinib i 8 uger og herefter skift til ipilimumab + nivolumab. Resultater fra dette studie (som siden er opdateret) (46)viste 3-års OS data på hhv. 54 %, 62 % og 60 % og dermed dokumenterer studiet forbedret OS ved brug af kombinationsimmunterapi 1. linje eller alternativt; et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til CTLA-4 + PD-1 inhibitorer efter 6-12 uger.

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.

Rationale

På basis af ovenstående gennemgang af evidens anbefales immunterapi, i form af kombinationsimmunterapi 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(8), mens dette gør sig gældende for 44 % af de patienter der har modtaget behandling med dabrafenib + trametinib i COMBI-v/COMBI-d studierne(42). Publikationer med 5-års follow-up fra CheckMate 067 viser at 52 % af patienterne der modtog behandling med ipilimumab + nivolumab fortsat er i live(4), mens dette gør sig gældende for 34 % af patienterne der modtog dabrafenib + trametinib i COMBI-v/COMBI-d studierne(47). Samtidig er der markant forskel i varigheden af respons på hhv. 50,1 mdr. (5) vs. 12,0 mdr. (42) i de to behandlingsregimer. Forskel i langtidsoverlevelse understøttes af en eksplorativ analyse af Ugurel et al(43, 44). Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan man overveje BRAF + MEK inhibitorer som 1. linje behandling på baggrund af bivirkningsprofilen ved kombinationsimmunterapi.
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(24, 28), alternativt et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer 6-12 ugers behandling (2).
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 BRAK + 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

10. PD-1 inhibitor bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og PD-L1 positiv tumor (A)

11. Hos patienter med hastig sygdomsprogression, stor tumorbyrde, akralt melanom og/eller høj LDH bør kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer være at foretrække, alternativt kan BRAF + MEK inhibitorer overvejes (A)

12. Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 16 og 19-23, P2 (3) samt til litteratur fra anbefaling 4-9.

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.

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 (23, 41). Alternativt BRAF + MEK inhibitorer på baggrund af en forventet hurtigere indsættende effekt (24, 28).

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 BRAK + 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

13. Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse kan tilbydes protokolleret behandling, alternativt temozolomid (D)

14. Patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer kan i udvalgte tilfælde tilbydes behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)

15. Patienter tidligere behandlet med (neo-)adjuverende PD-1 inhibitor, og som under den behandling eller kort efter ophør (indenfor ca. 6 måneder), får inoperabelt recidiv kan tilbyde behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)

16. Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med neoadjuverende kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, som progredierer under den behandling, og/eller som kort efter evt. operation får inoperabelt recidiv. Efter individuel vurdering kan der overvejes protokolleret behandling, kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (i metastatisk dosering), eller temozolomid (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der er ingen kontrollerede randomiserede studier der undersøger effekten af 2. linje behandling efter kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab. I et studie (Relativity-047) er angivet effekten af 2. linje behandling efter 1.linje behandling med relatlimab + nivolumab eller nivolumab monoterapi.
Der foreligger fire studier der undersøger effekten af behandling med CTLA-4 antistof alene eller i kombination med en PD-1 inhibitor efter progression på PD-1 inhibitor monoterapi; to prospektive og to retrospektive. Tre af disse studier inkluderer patienter behandlet med PD-1 inhibitor som adjuverende behandling. Et enkelt studie har dokumenteret effekten af ipilimumab givet som behandling efter progression på pembrolizumab.
Der foreligger et enkelt retrospektivt studie der har undersøgt effekten af kemoterapi hos patienter der tidligere er progredieret på CPI. To studier beskriver ORR for kemoterapi efter progression på ipilimumab.

I Relativity-047 (14) beskrives effekten af forskellige 2. linje behandlinger efter 1.linje behandling med relatlimab + nivolumab eller nivolumab monoterapi. Af dette fremgår at responsraten på 2. linje kombinationsimmunterapi med ipilimumab + nivolumab, ipilimumab monoterapi eller BRAF + MEK inhibitorer er henholdsvis 21,1 %, 22,2 % og 17,8 % efter kombinationsimmunterapi med relatlimab + nivolumab, mens

responsraten er hhv. 26,7 %, 0 % og 24,4 % efter behandling med nivolumab monoterapi. Resultaterne må dog tages med forbehold da der ikke er tale om randomisering mellem 2.linje behandlingerne, men behandlingsvalget er baseret på investigators choice. Samtidig var der få patienter i hver arm.
I et fase I/IIa studie, Relativity-020, fra 2023 er effekten af kombinationsimmunterapi med relatlimab + nivolumab efter progression på regimer med en PD-(L)1 inhibitor dokumenteret (48). Blandt 418 patienter så man responsrater på 9.2 - 12.0 % og mPFS på 2.1 - 3.2 mdr. (to kohorter med forskellige doser af relatlimab + nivolumab).
Et internationalt retrospektivt studie fra 2021 (49) inkluderede 355 patienter, der progredierede på behandling med en PD-1 inhibitor; 193 patienter modtog behandling med ipilimumab + nivolumab, mens 162 patienter havde modtaget behandling med ipilimumab alene. Af de 355 patienter havde 44 modtaget PD-1 inhibitor som adjuverende behandling, mens 311 patienter havde modtaget behandling for metastatisk sygdom forud for dette studie. For ipilimumab + nivolumab fandt man en ORR på 31 % vs. 13 % for patienter behandlet med CTLA-4 antistof alene (p<0·0001). Også mPFS (3,0 vs. 2,6 mdr.; HR 0,69 (95% CI 0,55–0,87), p=0,0019) og mOS (20,4 vs. 8,8 mdr.; HR 0,50 (0,38–0,66), p<0,0001) var signifikant bedre for patienter der havde modtaget kombinationsimmunterapi. Andelen af svære bivirkninger var den samme for de to grupper (≥ grad 3 var 31 % vs. 33 % for hhv. kombinationsbehandling og monoterapi med CTLA4 inhibitor).

Et andet retrospektivt studie fra 2017 (50) evaluerede 84 patienter, der tidligere havde modtaget behandling med en PD-1 inhibitor, alle for metastatisk sygdom. 37 patienter modtog efterfølgende behandling med ipilimumab + nivolumab, mens 47 patienter modtog ipilimumab alene. Her fandt man en mindre forskel i ORR på hhv. 21 og 16 % og PFS og OS var ligeledes sammenlignelige. Dette studie var med en mindre gruppe patienter, der ikke var helt sammenlignelige i forhold til baseline karakteristika, hvorfor data skal betragtes med forsigtighed.

I et open-label, single-arm fase II studie (51) blev 70 patienter, der tidligere havde modtaget behandling med en PD-1 inhibitor (13 patienter (19 %) som adjuverende behandling), inkluderet. Patienterne modtog ipilimumab (1 mg/kg) + pembrolizumab (200 mg), og man fandt her en ORR på 29 % og 27 % af patienterne oplevede grad 3-4 bivirkninger.

I et randomiseret fase 2 studie fra 2023 (52) blev 91 patienter med metastatisk melanom, der tidligere havde været behandlet med en PD-1 inhibitor, randomiseret 2:1 mellem at modtage enten ipilimumab + nivolumab (68 patienter) eller ipilimumab monoterapi (23 patienter). Resultaterne viste en 6 mdr PFS-rate på hhv. 34 % (90% CI: 25%−43%) og 13 % (4%−27%) og en responsrate på hhv. 28 % og 9 %. Studiet mødte dog ikke sit primære endepunkt, som var fordobling af mPFS (mPFS ej rapporteret) og der blev ikke fundet en forskel i OS. Derudover var der ubalance i randomiseringen med fx flere patienter med forhøjet LDH i den lille gruppe af patienter der modtog ipilimumab monoterapi. Studiets resultater må derfor tages med forbehold.

<u>Pembrolizumab 2W >< pembrolizumab 3W >< ipilimumab. Keynote 006</u>
Tidligere behandling med 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 (20, 21, 37) [4].
I en opdateret post-hoc analyse fra Keynote-006 (53) blev der rapporteret 103 patienter, som senere har modtaget behandling med ipilimumab efter tidligere pembrolizumab. ORR på efterfølgende ipilimumab var i denne opgørelse 15.5%; hvor 11/16 respondere var ongoing. Median OS var 9.8 mdr.

Et retrospektivt multicenter studie (54) af 463 patienter der var progredieret på CPI og efterfølgende behandlet med kemoterapi viste en ORR på 11 %, en mPFS på 2,5 mdr. og en mOS på 7,1 mdr. Studiet har inkluderet patienter behandlet mellem 2007 og 2017 og flere forskellige kemoterapi-regimer og patienterne havde tidligere modtaget behandling med PD-1 inhibitorer alene (44 %), ipilimumab alene (44 %) eller ipilimumab i kombination med en PD-1 inhibitor (12 %). I et randomiseret fase 2 studie inkluderende 540 patienter der var progredieret på ipilimumab blev patienter randomiseret mellem pembrolizumab (i to forskellige doser) og kemoterapi (Keynote 002). Hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi efter ipilimumab, fandt man PR hos 4 %, SD hos 18 % samt 9 mdrs. PFS på 10 % (55-57) [1b]. I et andet ikke-randomiseret fase 3 studie med patienter progredieret på ipilimumab blev 405 patienter randomiseret til nivolumab, dacarbacin eller carboplatin + paclitaxel (Checkmate 037). Man fandt her PR hos 10 % og SD hos 34 % af de patienter, der blev behandlet med kemoterapi efter ipilimumab (58, 59) [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.

Rationale

Patienter med melanom der er BRAF wildtype, og som tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, bør vurderes til kliniske studier, alternativt tilbydes temozolomid. For patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi eller med kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer, kan overvejes kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab som 2. linje behandling, alternativt ipilimumab monoterapi, baseret på de ovenfor gennemgåede studier. Effekten af ipilimumab efter PD-1 inhibitor er undersøgt i et retrospektivt studie (50) og også belyst i Keynote 006 studiet hvor responsraten for ipilimumab efter progression på pembrolizumab var på 13 %, hvilket er sammenligneligt med effekten af ipilimumab som 1.linje behandling. Behandling med kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer anbefales ikke efter progression på behandling med PD-1 inhibitor på baggrund af den lave responsrate. Forskellige faktorer, såsom bivirkninger til tidligere behandling med PD-1 inhibitor, sygdomskinetik, patientpræferencer og alder må tages med i betragtning ved valg af behandling.
Mulighed for inklusion i kliniske studier skal vurderes, alternativt kan temozolomid overvejes.
Der er ingen randomiserede studier som har undersøgt effekten af temozolomid efter tidligere behandling med checkpointinhibitorer. Flere studier har vist lav responsrate (4-10%) og kort overlevelse for patienter behandlet med kemoterapi efter progression på CPI/ipilimumab, hvorfor kliniske studier bør prioriteres til patienter, der ikke har effekt af CPI. Brugen af temozolomid 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

17. Patienter med BRAF-mutation, som tidligere har modtaget behandling med checkpoint inhibitorer, kan tilbyde behandling med BRAF + MEK inhibitorer (D)

18. Patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan tilbydes behandling med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer (D)

19. Hos patienter tidligere behandlet med BRAF + MEK inhibitorer kan ved fornyet progression efter individuel vurdering tilbydes reinduktion med BRAF + MEK inhibitorer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til RADS rapporten afsnit 7, side 33, P6 (3) samt til litteratur under anbefaling 6-12.
Der foreligger meget lidt litteratur, der kigger på effekten af BRAF + MEK inhibitorer hos tidligere behandlede patienter. Et fase III studie (COLUMBUS) *(24)*har inkluderet patienter, der tidligere har modtaget første linje immunterapi, og et fase II studie (32) 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.

Der henviser til RADS rapporten afsnit 7, side 33-38, P6, (3) samt til evidensgennemgang fra Anbefaling 6-9.
CoBRIM, COMBI-d og COMBI-v studierne undersøger alle effekten hos ikke tidligere behandlede patienter. I COLUMBUS studiet (29)[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 (31) [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.

<u>Re-induktion med BRAF + MEK inhibitorer</u>
Et fase 2 studie (60) [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 (61) [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.

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, 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

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

21. Hos patienter med svær komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi overvejes (A)

Litteratur og evidensgennemgang

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 et 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.

Checkpoint inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser

Effekten af kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser er blevet undersøgt i to fase II studier: ABC studiet (62) og CheckMate 204 (63), begge publiceret i 2018. Disse to studier belyser effekten og sikkerheden af kombinationsimmunterapi 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.
Der foreligger ingen evidens for kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer til behandling af patienter med cerebrale metastaser, hvorfor dette ikke anbefales.

ABC
Et fase II studie (62) [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% vs. 20% for nivolumab alene. Den forbedrede effekt er uafhængig af PD-L1 status. Det intrakranielle respons ser ud til at være vedvarende: Median intrakraniel 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, dog oplevede 3-6 % svære neurologiske bivirkninger såsom hovedpine/krampetilfælde.

Checkmate 204
Et fase II, ikke-randomiseret studie (63), med opdatering fra 2021 (64) [2a], bekræfter effekten af kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer til 101 patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser. 54 % af patienterne oplevede respons intrakranielt, nogenlunde i overensstemmelse med det ekstrakranielle respons (49 %). Median varighed af respons og median OS er endnu ikke nået, men 12- og 18-mdr OS rater var 82.4% (95% CI: 73.2-88.7) og 75.2% (64.9-82.8),
Toksiciteten i begge studier er den samme som for patienter, som ikke har cerebrale metastaser, dog med 6,9 % i ABC studiet som oplevede svære neurologiske bivirkninger.

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 (65) [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 (66) [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 én patient. Median icPFS er 3,0 måneder.

Pembrolizumab

Et andet fase II studie (67) [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 intrakraniel respons og alle bortset fra een patient opnår samtidig et ekstrakranielt respons. En nylig opdatering af studiet viser en 2 års OS på 48%, sammenligneligt med patienter uden cerebrale metastaser (68).

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 (69) [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 vs. 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 (70) [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 (71) [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 (72) [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; 7 % 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 retningslinje 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.
Kombinationsimmunterapi 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 længerevarende for kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer modsat BRAF + MEK inhibitorer. Desuden er der, modsat BRAF + MEK inhibitorer, en overensstemmelse mellem intrakraniel- og ekstrakraniel effekt under behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Derfor anbefales det at anvende kombinationsimmunterapi 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

BRAF wildtype:

22. Der foreligger ingen evidens for patienter, der tidligere er behandlet med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Disse kan tilbydes protokolleret behandling, alternativt temozolomid (D)

23. Patienter tidligere behandlet med PD-1 inhibitor monoterapi eller kombinationsimmunterapi med LAG-3 + PD-1 inhibitorer kan i udvalgte tilfælde tilbydes behandling med kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer, alternativt CTLA-4 inhibitor monoterapi (D)

BRAF mutation:

24. Patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser der tidligere er behandlet med checkpoint inhibitorer kan tilbydes behandling med BRAF + MEK inhibitorer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

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.

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 temozolomid til patienter med PS=0-2.

Temozolomid til patienter med asymptomatiske cerebrale metastaser
Der foreligger ét fase II studie (72) [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 (69) [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 vs. 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 (70) [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 (71) [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.

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 og denne behandling kan kun tilbydes efter grundigt samråd med patienten.

Bemærkninger og overvejelser

Der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser er.

Symptomgivende cerebrale metastaser, BRAF mutation

25. Patienter med oligo-metastatisk intrakraniel sygdom kan vurderes på neuro-onkologisk MDT med henblik på mulighed for lokalbehandling (stereotaktisk radiokirurgi (SRK) eller operation). Patientens intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde samt progressionshastighed bør indgå i vurderingen af mulig lokalbehandling (D)

26. Såfremt der opnås symptomfrihed og/eller minimalt prednisolon behov efter lokalbehandling kan der overvejes kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D)

27. BRAF + MEK inhibitorer kan tilbydes til behandlingsnaive patienter med BRAF mutation og symptomgivende cerebrale metastaser uden mulighed for lokalbehandling (B)

28. Såfremt BRAF + MEK inhibitorer vælges som 1. linjebehandling kan et planlagt skift fra BRAF + MEK inhibitorer til kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer overvejes ca. 6-12 uger efter behandlingsstart (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger to studier af behandling med BRAF+ MEK inhibitorer til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser.

COMBI-MB

I dette fase II studie (69) [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 (73) [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 (65) [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 (74) [4] af 66 patienter med cerebralt metastaserende melanom rapporteres intrakraniel 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 vs. 7,4 måneder (p=0,035). Det samme gjorde sig gældendende for patienter med prednisolon behov under PD-1 inhibitor i forhold til patienter uden prednisolon behov: PFS 3,2 vs. 7,4 måneder. 64 % af patienterne fik lokal cerebral behandling før behandling med en PD-1 inihibitor (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 hudtoksicitet under WBRT og radionekrose under SRS (75, 76) [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 (77) [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.

Rationale

Patienter med hastigt progredierende ekstrakraniel sygdom og symptomgivende cerebrale metastaser tilbydes initiel 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 primær 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 kan 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

29. Patienterne kan tilbydes behandling i kliniske studier, hvis muligt (D)

30. Patienter med oligo-metastatisk intrakraniel sygdom kan vurderes på neuro-onkologisk MDT med henblik på mulighed for lokalbehandling (SRK eller operation). Patientens intrakranielle- og ekstrakranielle sygdomsbyrde samt progressionshastighed bør indgå i vurderingen af mulig lokalbehandling (D)

31. 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 monoterapi i henhold til anbefaling 20+21. Der foreligger dog ingen sikker evidens på området (D)

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

Litteratur og evidensgennemgang

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 (78) (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.

Checkpoint inhibitorer

Ipilimumab + nivolumab

I et tidligere refereret fase 2 studie fra Tawbi et al (64) blev også 18 patienter med symptomgivende og/eller steroidkrævende cerebrale metastaser inkluderet. Fire af de 18 patienter responderede svarende til en intrakraniel (og ekstrakraniel) responsrate på 22 %. Ud af disse fire patienter var kun to steroidkrævende. Median OS var 8.7 måneder (95 % CI: 1.8-NR) med en 6-mdr OS rate på 65.8 % (95% CI: 39.1-83.0).

Ipilimumab

Effekten af ipilimumab til patienter med symptomgivende cerebrale metastaser er undersøgt i et fase II studie med 21 patienter (65) [2a]. Kun én patient opnåede intrakraniel respons. Median PFS var 1,2 måneder i overensstemmelse med ekstrakranielt respons.

PD-1 inhibitor

I et retrospektivt studie (74) [2b] af 66 patienter med cerebralt metastaserende melanom rapporteres intrakraniel 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 vs. 7,4 måneder (p=0,035). Det samme gjorde sig gældendende for patienter med prednisolon behov under PD-1 inhibitor i forhold til patienter uden prednisolon behov: PFS 3,2 vs. 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 (79) [4] omhandlende lokal cerebral behandling til 686 patienter med cerebralt metastaserende melanom. Det viste en median OS efter operation på 8,7 måneder vs. strålebehandling alene: 3,4 måneder vs. 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 (80) [2a]. Der blev i dette studie inkluderet 36 patienter med 1-3 nydiagnosticerede cerebrale metastaser fra melanom (16 patienter), nyrecancer og sarcom (75) [2a] Seks måneders lokal (i SRS

område) recidiv rate efter stereotaksi var 32 %. 3- og 6- måneders intrakraniel PFS var henholdsvis 74,2 % og 51,7 %. Nitten procent af patienterne døde af intrakraniel progression. Der er ikke beskrevet data for de enkelte diagnoser.

WBRT

WBRT alene

Der foreligger et retrospektive studie (81) [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 kan i nogle tilfælde medføre symptomlindring og kan dermed benyttes som palliativ behandling såfremt den forventede restlevetid vurderes at være lang nok til at få effekt af dette.

WBRT + temozolomid

I NCCTG studiet publiceret i 2010 (82) [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 forligger to meta-analyser af 6 retrospektive studier på cerebralt metastaserende melanom omhandlende henholdsvis kombinationen SRS + ipilimumab vs. SRS alene og konkomitant ipilimumab og SRS vs. 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 (83) [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 (84) [2a] omhandlende kombinationen SRS + ipilimumab vs. 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 (85) [2a] omhandlende konkomitant ipilimumab (≤ 4 uger efter SRS) vs. ikke-konkomitant ipilimumab er baseret på seks retrospektive studier med samlet 292 patienter. Metaanalysen fandt ingen signifikant forskel i OS mellem konkomitant vs. ikke-konkomitant ipilimumab (OR=1,55; 95%CI 0.95-2,52). Der var heller ingen forskel i icPFS.

I to retrospektive studier (86) [2b] rapporteredes bedre intrakraniel kontrol og overlevelse for kombinationen SRS + PD-1 inhibitor (median distant intrakraniel kontrol = 12,7 måneder) sammenholdt med kombinationen SRS + CTLA-4 inhibitor (median distant intrakraniel kontrol = 7,5 måneder). Der var ingen forskel på intrakraniel kontrol lokalt i SRS området mellem PD-1 inhibitor vs. CTLA-4 inhibitor behandling (87).

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.

Rationale

Der foreligger aktuelt kun sparsom 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 17-250029(78), 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 operationskavitet uden adjuverende strålebehandling er 70 % og median tid til recidiv er 27 uger (88). Postoperativ SRS reducerer recidivraten i operationskaviteten til 20 % (89).
- Såfremt patienten efter operation opstartes i systemisk behandling, må indikation for post-operativ SRS grundigt overvejes. I et dansk retrospektivt studie blev der ikke fundet forskel i OS, intrakraniel PFS eller lokal kontrolrate ved post-operativ SRS (90).

Der foreligger ingen evidens for bedret OS, symptomlindring eller intrakraniel respons efter WBRT til patienter med cerebralt metastaserende melanom. Til udvalgte patienter overvejes at følge SRLC (Se evidensgennemgang i SRLC side 26 og 28) (59):

- 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 kun som palliativ behandling til patienter med dårlig prognose (RPA klasse III) uanset antal af cerebrale metastaser.

Der foreligger ingen evidens for at konkomitant behandling med checkpointinhibitorer og SRS forbedrer OS eller intrakraniel respons over ipilumumab 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

33. For behandlingsophør med checkpointinhibitorer anbefales følgende (D):
Der stiles mod max. behandlingsvarighed på 2 år. Behandlingsophør kan finde sted i følgende situationer:

- **Ved CR fortsæt i 3 måneder og bekræft CR.**
- **Ved PR fortsæt i 6 måneder efter bedste opnåede PR.**
- **Ved bekræftet komplet metabolisk respons på PET/CT efter >6 måneders behandling uanset graden af morfologisk respons (PR/CR)**
- **Ved SD må der tages individuel beslutning, men overvej at ophøre efter minimum 9 måneder.**

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

34. For behandlingsophør med BRAF + MEK inhibitorer anbefales følgende (D):
Der foreligger ingen fast anbefaling for ophør af behandling med BRAF + MEK inhibitorer.

Ad anbefaling 33

Litteratur og evidensgennemgang

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 lige så god OS, som dem der gennemførte fuld behandling, dette på trods af behandling med immunsupprimerende midler (6-8).
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) (91). Et dansk studie har for nylig opgjort alle patienter med objektivt respons (CR/PR) og fundet at såfremt der er komplet metabolisk respons på PET-skanning ved ophør af immunterapi er der lav sandsynlighed for recidiv (92). Det anbefales derfor at man ved patienter med komplet metabolisk respons overvejer pausering af behandling efter minimum 6 måneders behandling uanset graden af det morfologiske respons.

Skanning under og efter onkologisk behandling for modermærkekræft:
Det anbefales at patienter med modermærkekræft monitoreres med PET/CT-skanninger bl.a. på baggrund af den høje følsomhed for FDG ved melanommetastaser (93), men også på baggrund af ovenstående studie (92), hvor det metaboliske respons har prognostisk værdi i forhold til respons på immunterapi og varighed af behandling derved potentielt kan forkortes. Under aktiv behandling for metastatisk sygdom, samt ved synlig sygdom, anbefales PET i kombination med diagnostisk CT med henblik på mulighed for vurdering af målbare parametre i hht RECIST. Hos patienter uden synlig sygdom, i.e., patienter i adjuverende behandling eller patienter i CR efter endt behandling og i follow-up, kan der foretaget PET med lavdosis CT.

Efter endt behandling anbefales et 5-årigt kontrol program bestående af klinisk kontrol og scanning. Det første år hver 3. måned (PET med diagnostisk CT), det 2. år hver 4. måned og de sidste 3 år hver 6. måned (PET med lavdosis CT såfremt patienten er i CR), eller i henhold til klinisk vurdering. 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.

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.

Ad anbefaling 34

Litteratur og evidensgennemgang

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. Der pågår aktuelt en national opgørelse af de patienter hvor behandlingsophør har været forsøgt, data afventes

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.

Rationale

Baseret på manglende evidens er der ikke angivet konkrete retningslinjer.

Bemærkninger og overvejelser

Ej relevant.

Infusionstider

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

- **Infusion af ipilimumab 3 mg/kg gives over 30 min.**
- **Infusion af pembrolizumab 4 mg/kg gives over 30 min.**
- **Infusion af nivolumab 3-6 mg/kg gives over 30-60 min. (over 60 min ved doser >240 mg de to første serier og herefter over 30 min., hvis der ikke observeres en reaktion)**
- **Infusion af ipilimumab 3mg/kg/nivolumab 1 mg/kg 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.**
- **Infusion af Nivolumab (240 mg) og Relatlimab (160 mg) leveres færdigblandet som Opdualag, gives over 30 min.**

Litteratur og evidensgennemgang

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 (94).
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 (95).

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 (96).
Infusionsreaktioner behandles i henhold til IMMUNTOX Infusionsreaktioner - Vejledende retningslinje

Patientværdier og – præferencer

Ej relevant

Rationale

Ej relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ej relevant

Palliativ lokalbehandling

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

Litteratur og evidensgennemgang

Strålebehandling
Radioterapi spiller en vigtig rolle i forbindelse med palliation af symptomgivende knoglemetastaser hos patienter med metastatisk melanom. Som regel foretrækkes et kort intensivt stråleregime 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 25+30.

Intralæsionel 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 (97). 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.

Pallierende kirurgisk resektion
Der henvises til DMGs retningslinje: ”Kirurgisk behandling og udredning af melanom med stadium IV sygdom”

Patientværdier og – præferencer
Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen.

Rationale
Tilgængelighed, tidligere behandlinger og tumores størrelse og lokalisation afgør, hvilken pallierende behandling der kan tilbydes. Ved tvivl må fordele og ulemper diskuteres med de eksperter der har mest viden indenfor de specifikke behandlingsformer.

Bemærkninger og overvejelser
Ej relevant.

4. Referencer

1. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Gibney GT, et al. DREAMseq: A phase III trial of treatment sequences in BRAFV600-mutant (m) metastatic melanoma (MM)—Final clinical results. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):9506-.
2. Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L, et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. Nature Communications. 2024;15(1):146.
3. Gyldenkerne N, Bastholt L, Svane I, Schmidt H, K. F, Lorentzen H, et al. RADS rapport, metastaserende malignt melanom. 1-12-0016.
4. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(2):127-37.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2025;392(1):11-22.
6. 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. The LancetOncology. 2018;19(11):1480-92.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England journal of medicine. 2015;373(1):23-34.
8. 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. The New England journal of medicine. 2017;377(14):1345-56.
9. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;82:80-91.
10. 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. The LancetOncology. 2016;17(11):1558-68.
11. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. The New England journal of medicine. 2015;372(21):2006-17.
12. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34.
13. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, et al. Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047. J Clin Oncol. 2025;43(13):1546-52.
14. Lipson EJ, Stephen Hodi F, Tawbi H, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, et al. Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update. Eur J Cancer. 2025;225:115547.
15. Long GV, Lipson EJ, Hodi FS, Ascierto PA, Larkin J, Lao C, et al. First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(33):3926-34.

16. Schina A, Pedersen S, Spenning AL, Laursen OK, Pedersen C, Haslund CA, et al. Sustained improved survival of patients with metastatic melanoma after the introduction of anti-PD-1-based therapies. Eur J Cancer. 2023;195:113392.
17. Lebbé C, 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). ESMO. 2018.
18. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). Eur J Cancer. 2019;114:117-27.
19. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. The New England journal of medicine. 2015;372(1):30-9.
20. 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 (London, England). 2017;390(10105):1853-62.
21. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;86:115-24.
22. Long GV, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Gaudy-Marqueste C, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. Ann Oncol. 2024;35(12):1191-9.
23. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. The New England journal of medicine. 2013;369(2):122-33.
24. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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. The LancetOncology. 2018;19(5):603-15.
25. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. The New England journal of medicine. 2014;371(20):1867-76.
26. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(7):1631-9.
27. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. The New England journal of medicine. 2014;371(20):1877-88.
28. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay 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. The LancetOncology. 2016;17(9):1248-60.
29. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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. The LancetOncology. 2018;19(10):1315-27.
30. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, 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 (London, England). 2015;386(9992):444-51.
31. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(8):871-8.
32. Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liszkay 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. British journal of cancer. 2018;118(6):777-84.
33. 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. The LancetOncology. 2015;16(13):1389-98.
34. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(7):833-40.
35. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer. 2020;126:33-44.
36. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2023;41(2):212-21.
37. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine. 2015;372(26):2521-32.
38. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). Eur J Cancer. 2021;152:116-28.
39. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(36):4178-88.
40. 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. Journal of hematology & oncology. 2017;10(1):3-016-0369-8.
41. 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. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2016;41(3):285-9.
42. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;82:45-55.
43. 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;83:247-57.
44. Ugurel S, Rohmel J, Ascierto PA, Becker JC, Flaherty KT, Grob JJ, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. Eur J Cancer. 2020;130:126-38.

45. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023;41(2):186-97.
46. Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L, et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. Nat Commun. 2024;15(1):146.
47. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019;381(7):626-36.
48. Ascierto PA, Tang H, Dolfi S, Nyakas M, Marie Svane I, Muñoz-Couselo E, et al. Effect of prior and first-line immunotherapy on baseline immune biomarkers and modulation of the tumor microenvironment in response to nivolumab and relatlimab combination therapy in patients with melanoma from RELATIVITY-020. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(2):e009773.
49. Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, Weppler AM, Betof Warner A, Patrinely JR, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2021;22(6):836-47.
50. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;75:47-55.
51. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. J Clin Oncol. 2021;39(24):2647-55.
52. VanderWalde A BS, Kendra KL, Khushalani NI, Campbell K et al. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. Nat Med. 2023;29(9):2278-85.
53. Long GV DK, Tang T et al. . Association of pre-treatment ctDNA with disease recurrence and clinical and translational factors in patients with stage IIIB-D/IV melanoma treated with adjuvant immunotherapy (CheckMate 915). Annals of Oncology. 2022;33.
54. Goldinger SM, Buder-Bakhaya K, Lo SN, Forschner A, McKean M, Zimmer L, et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. Eur J Cancer. 2022;162:22-33.
55. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;86:37-45.
56. 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. The LancetOncology. 2015;16(8):908-18.
57. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;67:46-54.
58. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(4):383-90.
59. 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. The LancetOncology. 2015;16(4):375-84.
60. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant

melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. The LancetOncology. 2017;18(4):464-72.
61. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;91:116-24.
62. 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. The LancetOncology. 2018;19(5):672-81.
63. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. The New England journal of medicine. 2018;379(8):722-30.
64. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). Neuro Oncol. 2021;23(11):1961-73.
65. 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. The LancetOncology. 2012;13(5):459-65.
66. 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. The LancetOncology. 2012;13(9):879-86.
67. 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. The LancetOncology. 2016;17(7):976-83.
68. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(1):52-60.
69. 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. The LancetOncology. 2017;18(7):863-73.
70. 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. The LancetOncology. 2012;13(11):1087-95.
71. 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(3):634-41.
72. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(11):2101-7.
73. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(3):611-21.
74. 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. British journal of cancer. 2017;116(12):1558-63.
75. 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. American journal of clinical dermatology. 2018;19(4):529-41.

76. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noel G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(12):2962-76.
77. 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). International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016;95(2):632-46.
78. Sundhedsstyrelsen. NKR: Behandling af hjernemetastaser. 2018.
79. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(7):1293-300.
80. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(34):8870-6.
81. 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. British journal of cancer. 2004;91(5):829-33.
82. 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? American journal of clinical oncology. 2010;33(6):633-6.
83. 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. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;99(1):22-30.
84. 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. Technology in cancer research & treatment. 2018;17:1533033818798792.
85. 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. Journal of neuro-oncology. 2019;141(1):1-12.
86. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;75:169-78.
87. 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(12):2288-94.
88. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2009;16(3):248-55.
89. Soffietti 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-oncology. 2017;19(2):162-74.
90. Pedersen S, Moller S, Donia M, Persson GF, Svane IM, Ellebaek E. Real-world data on melanoma brain metastases and survival outcome. Melanoma research. 2022;32(3):173-82.
91. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(17):1668-74.

92. Ellebaek E, Schina A, Andersen R, Hendel HW, Svane IM, Donia M. Clinical value of routine [18F]2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography scans as a decision tool for early immunotherapy discontinuation in advanced melanoma. Int J Cancer. 2022;150(11):1870-8.
93. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Lee ST, Zakavi SR, Scott AM. The value of (18)F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(2):428-48.
94. Momtaz P, Park V, Panageas KS, Postow MA, Callahan M, Wolchok JD, et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(30):3454-8.
95. 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. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(10):S236.
96. Martin-Algarra S, Haanen JB, Horak C, Bhatia S, Ribas A, Hwu WJ, et al. Safety of reduced infusion times for nivolumab plus ipilimumab (N + I) and nivolumab alone (N) in advanced melanoma. Annals of Oncology. 2016;27.
97. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Radny P, Zelba H, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. Cancer. 2010;116(17):4139-46.

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.
Ved efterfølgende opdatering af retningslinjen er der foretaget en målrettet litteratursøgning i forhold til de opdaterede forhold.

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 dematologer.

Høring

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 har været i høring ved DMG.

Godkendelse

Faglig godkendelse: Retningslinjen er godkendt af Dansk Melanom Gruppe.

Administrativ godkendelse:
19 november 2025

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 generelt, her i blandt at patienter med asymptomatiske hjernemetastaser inkluderes i prospektive kliniske studier.
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 og habilitet

Udarbejdelse og opdatering af retningslinjerne er foretaget af:

- Eva Ellebæk, overlæge, afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.

Retningslinjen er kommenteret og godkendt af DMG Onkologigruppen.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DMG i august 2028.
Området overvejes og såfremt der kommer nyt, der kan ændre anbefalinger, vil den blive revideret før angivne dato.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Melanom Database i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Generelt drejer det sig om relativt nye behandlingsmodaliteter og langtidsdata publiceres løbende. Der forventes behov for generel opdatering af retningslinjen indenfor de næste tre 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

Bilag 5 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	- Tilføjet afsnit om PET/CT og opfølgning - Opblødt muligheden for ipi+nivo efter PD på anti-PD-1 (anbefaling 5b/c, 6a/b og 8a) - Anbefalinger for tidligere behandlede patienter: Opdeling i PD-L1 neg og pos er fjernet og anbefaling 5 og 6 samt 7 og 8 er derfor samlet til 2 anbefalinger (nu hhv 5 og 6) - Tilføjet afsnit omkring biopsiverificering af metastatisk sygdom samt NRAS mutation
Formulering af anbefalinger	"Hvor der ikke er sikker evidens er "bør" udskiftet med "kan"
Patientpræferencer- og værdier	"Shared decision making" under punktet "Patientværdier og –præferencer" er fjernet i alle anbefalingerne, da det hentyder til et bestemt beslutningsstøtteværktøj.
Referencer	Opdatering af studier generelt gennem retningslinjen

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	For patienter tidligere behandlet med adjuverende PD-1 inhibitor, og, som undervejs i den adjuverende behandling eller kort efter ophør (indenfor ca. 6 måneder), får inoperabelt recidiv bør tilbydes behandling med CTLA-4 inhibitor (D). Alternativt kan kombinationsbehandling med PD-1 inhibitor og CTLA-4 inhibitor overvejes (D). Inklusion af data fra nye publikationer med opdatering af tidligere beskrevne studier i anbefaling 1 og 3. Dette har ikke medført ændrede retningslinjer/anbefalinger. Ved bekræftet komplet metabolisk respons efter >6 måneders behandling anbefales behandlingsophør uanset graden af morfologisk respons (PR/CR).
Formål	At opdatere vejledning vedrørende behandling af patienter der progredierer under eller efter adjuverende behandling. Inklusion af data fra nye publikationer med opdatering af tidligere beskrevne studier gør at de angivne retningslinjer bygger på nyeste evidens. At opdatere vejledning til behandlingsophør under immunterapi i hht ny evidens

Patientgruppe	Patienter med metastatisk melanom der er progredieret under eller efter adjuverende behandling. Patienter der modtager behandling med immunterapi for inoperabelt melanom
Anbefalinger	Er opdateret i henhold til tekst i anbefaling 5, 6 og 10. Anbefaling 1 og 3 er ikke ændret, men der er lavet ændringer i litteraturgennemgang og rationale på baggrund af opdaterede studier. Generelt er anbefaling om brug af systemisk IL-2 som behandlingsvalg fjernet. Dette er baseret på manglende evidens samt opgørelse fra DAMMED hvoraf det fremgår at de meget få patienter der har modtaget denne behandling gennem de sidste 5 år (18 patienter i alt) ikke har haft effekt/begrænset effekt af behandlingen. Tre patienter har haft et partielt respons på behandlingen, to af dem med responsvarighed < 1 år og alle tre patienter er døde af progredierende metastatisk melanom aktuelt. De resterende 15 patienter havde PD som bedste respons. Det er ikke et behandlingstilbud der indgår i internationale retningslinjer. Behandlingsalgoritmer side 10-11 er opdateret i henhold til de ændrede anbefalinger. Anbefaling 13a er opdateret.
Litteratur- og evidensgennemgang	Er opdateret i henhold til tekst i anbefaling 5, 6, 10 og 13.
Rationale	Er opdateret i henhold til tekst i anbefaling 5, 6, 10 og 13.
Referencer	Er opdateret.
Litteratursøgning	Målrettet litteratursøgning i forhold til de opdaterede forhold er foretaget
Høring	Den reviderede version har været i høring ved DMGs onkologigruppe og er fagligt godkendt
Forfattere og habilitet	Eva Ellebæk Det vurderes ikke at der er interessekonflikter der har påvirket udførelsen af aktuelle retningslinje. Der henvises i øvrigt til oversigt via LMS

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

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